

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2022 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

## ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: THE YEAR 2022 UPDATE

**Е.Н. Имянитов**

*Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.  
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.*

**E.N. Imyanitov**

*Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy  
of Sciences, N.N. Petrov Institute of Oncology.  
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68.*

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2022 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.

**Ключевые слова:** гены, мутации, экспрессия генов, предиктивные маркеры.

This paper describes the most remarkable advances in the fundamental and translational oncology occurred within the year 2022.

**Key words:** Genes, mutations, gene expression, predictive markers.

### Широкомасштабный поиск эффективных комбинаций противоопухолевых препаратов

Подавляющее число схем противоопухолевой лекарственной терапии подразумевает комбинированное использование нескольких препаратов. К сожалению, беспристрастный анализ существующих комбинаций обнаруживает несколько неожиданные и при этом достаточно неутешительные результаты: большинство сочетаний лекарственных веществ демонстрирует повышенные частоты ответов опухолей исключительно за счет суммации вероятностей эффектов, т.е. не обладают синергизмом [1]. Поиск новых подходов к комбинированной противоопухолевой терапии сталкивается со вполне понятными затруднениями: в настоящее время перечень цитостатических и таргетных агентов включает сотни препаратов, принадлежащих к десяткам различных классов. Соответственно, даже количество парных комбинаций может исчисляться десятками тысяч, а формирование, например, триплетов, подразумевает практически бесконечное число вариантов. Разумеется, нет никакой возможности анализировать все перспективные комбинации препаратов не только в условиях клинических испытаний, но даже в экспериментах на лабораторных животных.

Jaaks et al. [2] проиллюстрировали прототип систематического подхода к поиску перспективных комбинаций противоопухолевых препаратов.

\*Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 21-75-30015).

В исследование включили 65 субстанций – из них только 10 были представлены цитостатическими субстанциями, а 55 относились к таргетным агентам. Экспериментальному анализу было подвергнуто 2025 парных комбинаций. Исследовались 3 типа опухолей – рак молочной железы, рак толстой кишки и рак поджелудочной железы; при этом каждая разновидность новообразований была представлена несколькими десятками клеточных линий (в сумме – 125 клеточных культур). Анализировался 1000-кратный диапазон концентраций, при этом суммарное количество тестов составило 296 707. Разумеется, отбирались только случаи истинного синергизма, т.е. комбинации, действие которых заметно превышало простую сумму эффектов. В целом Jaaks et al. [2] показали, что синергизм противоопухолевых лекарственных препаратов представляется относительно редким явлением. При сочетанном применении цитостатических препаратов синергизм наблюдался менее чем в 1% экспериментов. Этот показатель был примерно в 3 раза выше для сочетания цитостатиков и таргетных препаратов, а доля успешных экспериментов по использованию пар таргетных препаратов достигала 6,1%. В частности, синергизм зачастую наблюдался при комбинировании цитостатиков и ингибиторов апоптоза или клеточного цикла. В целом для таргетных препаратов сочетанное воздействие на параллельные сигнальные каскады оказалось более эффективным, чем подавление 2-х молекул, принадлежащих к одному и тому же сигнальному пути. Для некоторых комбинаций были обнаружены молекулярные биомаркеры, ассоциированные с появлением синергического эффекта.

В целом работа Jaaks et al. [2] является чрезвычайно многообещающей. Тем не менее, нужно принимать во внимание ограничения, характерные практически для всех клеточных экспериментов. Многие работы, выполняемые на клеточных культурах, особенно если они не подразумевают избирательного подавления мутированных молекулярных мишеней, не позволяют оценить «терапевтическое окно», т.е. риск неблагоприятного воздействия на нормальные ткани. Помимо этого, анализ клеточных линий не отражает внутриопухолевую гетерогенность карцином и особенности их взаимодействия с организмом. Таким образом, скрининг, предложенный Jaaks et al. [2], является только первым этапом поиска перспективных комбинаций, который позволит повысить эффективность последующих предклинических и клинических исследований.

### **Роль иннервации опухолей в патогенезе новообразований**

Длительное время опухолевые клетки рассматривались в качестве самодостаточного сообщества, а другим тканям, участвующим в формировании новообразований, приписывалась пассивная роль.

Эти представления подверглись значительному пересмотру в ходе формирования концепции опухолевого ангиогенеза – было установлено, что опухолевые клетки активно продуцируют вещества, направленные на создание собственной сосудистой сети; существенно, что этот компонент процесса злокачественной трансформации является не менее важным, чем появление у клеток способности к неограниченному и неконтролируемому делению [3]. В настоящее время похожая ситуация наблюдается и в отношении изучения иннервации опухолей – появляется понимание, что нейроны могут вносить существенный вклад в прогрессию новообразований.

Balood et al. [4] изучали роль ноцирецепторов в патогенезе меланом. Ноцирецепторы участвуют в формировании немедленной защитной реакции организма в ответ на неблагоприятные (в частности, болевые) воздействия – в качестве примера можно привести отдергивание руки при случайном прикосновении к горячей поверхности. Было установлено, что клетки меланомы активно взаимодействуют с ноцирецепторами, что приводит к активации соответствующих нейронов и секреции биоактивного пептида CGRP (calcitonin gene-related peptide). Этот пептид приводит к снижению уровня активированных внутриопухолевых CD8+ Т-лимфоцитов и, как следствие, к угнетению противоопухолевого иммунитета. Фармакологическое воздействие на ноцирецепторы или на расположенный на лимфоцитах рецептор CGRP – RAMP1, – восстанавливали Т-клеточный противоопухолевый ответ и значительно увеличивали продолжительность жизни лабораторных животных, которым были перевиты клетки меланомы B16F10. Анализ лимфоцитов, полученных от онкологических пациентов, выявил корреляцию между высокой экспрессией RAMP1 и плохим прогнозом заболевания. Таким образом, CGRP является перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

Клетки глиобластомы характеризуются нейроподобной активностью – они могут ритмически секретировать ионы кальция и формировать клеточную сеть, характеризующуюся высоким уровнем координированных межклеточных взаимодействий. Использование препарата «Senicарос» – ингибитора кальций-зависимых калиевых каналов KCa3.1, который в настоящее время проходит испытания в отношении клинической эффективности при болезни Альцгеймера, – сопровождалось замедлением роста глиобластом у лабораторных мышей [5].

### **Андрогены могут способствовать адаптации опухолей к терапевтическим воздействиям**

Некоторые клинические исследования показывают, что женщины в основном лучше отвечают на иммунотерапию по сравнению с мужчинами. Guan et al. [6] продемонстрировали, что рецептор андро-

генов (AR) экспрессируется противоопухолевыми Т-лимфоцитами. Более того, фармакологическая инактивация AR способствовала стимуляции иммунных реакций, направленных на уничтожение опухолевых клеток. Guan et al. [6] установили, что комбинированное использование андрогенной абляции и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может иметь перспективы для лечения рака простаты.

Гендерные различия наблюдаются не только в отношении эффективности иммунотерапии, но и при использовании ингибиторов BRAF и MEK для лечения BRAF-мутированной меланомы. Vellano et al. [7] подтвердили эти наблюдения на нескольких группах пациентов. Авторы установили, что экспериментальные опухоли, культивируемые на мышах, демонстрируют более высокую экспрессию рецептора андрогенов у самцов по сравнению с самками, а использование фармакологических ингибиторов AR улучшает результаты лечения меланомы у животных.

### Функциональная роль некодирующих вариаций генома

Подавляющее большинство генетических исследований уделяют основное внимание кодирующим участкам генома. Действительно, расшифровка генетического кода привела к тому, что на основании изменений нуклеотидной последовательности экзонов можно достоверно предсказывать нарушения в структуре соответствующих белков. Анализ изменений ДНК, не сопровождающихся очевидными последствиями для аминокислотного состава продуктов генов, представляет собой более сложную и комплексную проблему. За последние годы появилось немало сведений о роли вариаций некодирующих участков генома в регуляции различных биологических процессов.

Например, работы Taylor et al. [8] и Groha et al. [9] продемонстрировали, что риск осложнений при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для терапии рака значительно увеличен у пациентов, которые имеют в своем генотипе редкий аллель полиморфизма rs16906115. Этот полиморфный вариант расположен в интроне гена IL7, кодирующего интерлейкин-7. Примечательно, что носители вариантного аллеля данного гена характеризуются повышенной экспрессией IL7 в В-лимфоцитах. Другим важным нюансом является тот факт, что rs16906115 ассоциирован не только с присутствием побочных явлений от иммунотерапии, но и с лучшей противоопухолевой эффективностью данного вида лечения [10].

Полиморфизм rs55705857 ассоциирован примерно с 6-кратным увеличением риска глиом низкой степени злокачественности (low-grade gliomas), содержащих активирующую мутацию в гене IDH1. Следует подчеркнуть, что это один из самых высоких показателей пенетрантности для относительно частой аллельной вариации, наблюдаемой у нескольких процентов лю-

дей – увеличение риска сопоставимо с аналогичными показателями для мутации в генах BRCA1 и BRCA2, а отсутствие фатальной роли этого полиморфизма объясняется низкой популяционной встречаемостью данной разновидности глиомы. Yanchus et al. [11] продемонстрировали, что этот полиморфизм расположен в регуляторном участке генома – в энхансере, при этом присутствие вариантного аллеля приводит к нарушению взаимодействия ДНК с факторами транскрипции семейства OCT (OCT2 и OCT4). В результате клетки, содержащие активирующую мутацию IDH1, подвергаются транскрипционному репрограммированию клеток – это придает им селективные преимущества и способствует их экспансии.

Kobayashi et al. [12] изучали опухоли с мутацией KRAS Q61K. Они обнаружили, что эти опухоли практически всегда содержат вторую «молчащую» мутацию KRASG60G (с.180T>A, C, or G). Дальнейший анализ показал, что изолированная мутация KRAS Q61K (с.181C>A) сопровождается появлением нового сайта сплайсинга, что приводит к утрате экзона 3 и инактивации гена KRAS. Соответственно, замена KRAS Q61K (с.181C>A) может активировать KRAS только в том случае, если в процессе опухолевой прогрессии появляется вторая мутация, функцией которой является сохранение нормального формирования KRAS-транскрипта.

### Новые сведения о механизмах метастазирования

Diamantopoulou et al. [13] выполняли заборы крови у пациенток с раком молочной железы в 4 утра и в 10 утра. Авторы с удивлением обнаружили, что период сна характеризуется резким увеличением содержания циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) – разница в количестве ЦОК составляла 1-2 порядка! Эти наблюдения были уверенно подтверждены в экспериментах на лабораторных мышах. Период сна характеризовался заметным увеличением митотической активности, как в отношении ЦОК, так и клеток первичной опухоли. Использование «ночного» гормона – мелатонина, – способствовало выбросу ЦОК, в то время как применение кортикостероидов («дневных» гормонов) препятствовало появлению ЦОК в кровотоке. Эти данные согласуются с эпидемиологическими наблюдениями, которые фиксируют повышение риска новообразований у людей с нарушенным режимом сна и бодрствования [14].

Многие карциномы толстой кишки метастазируют в отдаленные органы задолго до оперативного вмешательства – именно у таких пациентов через определенное время после выполненного хирургического лечения наблюдаются рецидивы заболевания. Cañellas-Socias et al. [15] установили, что склонные к диссеминации клетки отличаются повышенной экспрессией белка Emp1 (epithelial membrane protein 1). Инактивация этого белка у лаборатор-

ных мышей предотвращала появление рецидивов. Существенно, что на ранних этапах наблюдения микрометастазы рака толстой кишки, наблюдаемые у экспериментальных животных, характеризовались высокой лимфоцитарной инфильтрацией, однако в процессе опухолевой прогрессии наблюдалось иммунное обеднение опухолевых очагов. Использование предоперационной иммунотерапии оказалось чрезвычайно эффективным для снижения риска послеоперационных рецидивов заболевания.

Nguyen et al. [16] представили уникальное по своим масштабам исследование, в котором систематически изучались геномные особенности первичных и метастатических опухолевых очагов. Для анализа генома использовалась панель из нескольких сотен генов, которая рутинно применяется для выбора оптимальной терапии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США). Было исследовано 50 разновидностей опухолей у более чем 25 000 пациентов. Было установлено, что для многих (хотя и не для всех) типов опухолей метастазы характеризуются более высоким уровнем хромосомной нестабильности. Метастазы отличались относительно низким уровнем внутриопухолевой генетической гетерогенности по сравнению с первичными неоплазмами, что подтверждает существование селекции наиболее «полезных» геномных нарушений в процессе эволюции опухолевого клона. Были обнаружены специфические молекулярные нарушения, ассоциированные с метастатическим поражением различных органов. Как и следовало ожидать, некоторые из обнаруженных молекулярных событий – например, активирующие мутации в рецепторе эстрогенов и рецепторе андрогенов, – отражали не столько естественные механизмы метастазирования, сколько адаптацию опухоли к терапевтическим воздействиям.

### Назначение терапии рака молочной железы на основе результатов комплексного геномного профилирования

Andre et al. [17] включили в исследование 1462 пациентки с раком молочной железы, в опухолях

которых не наблюдалось гиперэкспрессии онкогена HER2. 238 женщин с потенциально значимыми мутациями были рандомизированы. При этом одни пациентки получали терапию, выбранную на основе мутационных характеристик опухоли (n=151), а другие подвергались стандартному лечению (n=87). Эффект от специфической терапии – увеличение времени до прогрессирования, – наблюдался только в отношении женщин, у которых выявленные мутации отличались несомненно доказанной предиктивной значимостью (уровень I/II по шкале ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets)). Использование персонализированной терапии для мутаций с меньшим уровнем доказательности не сопровождалось значимым улучшением результатов лечения. Существенно, что из 115 пациенток с мутациями уровня ESCAT I/II подавляющее большинство приходилось на хорошо известные события, такие как мутации в генах BRCA1/2 (n=57), PALB2 (n=3) и PIK3CA (n=31). Несколько пациенток отличались наличием мутаций в генах AKT1 или PTEN – у них были зарегистрированы ответы на ингибитор киназы АКТ (препарат «Capivasertib»).

Примечательно, что нарушения гомологичной рекомбинации ДНК наблюдаются как в опухолях с мутационной инактивацией BRCA1, так и в карциномах, у которых утрата функции данного гена вызвана метилированием его промотора и, следовательно, угнетением продукции BRCA1-транскрипта. Многочисленные исследования показывают, что опухоли без мутаций BRCA1, в которых наблюдается феномен HRD (homologous repair deficiency), хуже реагируют на специфическую терапию (производные платины или ингибиторы PARP) по сравнению с карциномами, характеризующимися генетическими механизмами BRCA1-инактивации [18]. Menghi et al. [19] установили, что метилирование регуляторных участков BRCA1 является обратимым: в процессе лекарственного лечения оно может утрачиваться. Это сопровождается восстановлением механизмов репарации двунитевых разрывов ДНК, и как следствие, адаптации опухоли к BRCA1-специфической терапии.

### Список литературы

1. Palmer A.C., Sorger P.K. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy // *Cell*. – 2017 Dec. 14. – Vol. 171, № 7. – P. 1678–1691.e13.
2. Jaaks P., Coker E.A., Vis D.J., Edwards O., Carpenter E.F., Leto S.M., Dwane L., Sassi F., Lightfoot H., Bartborpe S., van der Meer D., Yang W., Beck A., Mironenko T., Hall C., Hall J., Mali I., Richardson L., Tolley C., Morris J., Thomas F., Lleshi E., Aben N., Benes C.H., Bertotti A., Trusolino L., Wessels L., Garnett M.J. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells // *Nature*. – 2022 Mar. – Vol. 603, № 7899. – P. 166–173.
3. Hanabán D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell*. – 2000 Jan. 7. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
4. Balood M., Abmadi M., Eichwald T., Abmadi A., Majdoubi A., Roversi K., Lucido C.T., Restaino A.C., Huang S., Ji L., Huang K.C., Semerena E., Thomas S.C., Trevino A.E., Merrison H., Parrin A., Doyle B., Vermeer D.W., Spanos W.C., Williamson C.S., Seebus C.R., Foster S.L., Dai H., Shu C.J., Rangachari M., Thibodeau J., V Del Rincon S., Drapkin R., Rafei M., Ghasemlou N., Vermeer P.D., Woolf C.J., Talbot S. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance // *Nature*. – 2022 Nov. – Vol. 611, № 7935. – P. 405–412.

5. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azorin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karreman M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Løb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sabm F., Garaschuk O., Kumer T., Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth // *Nature*. – 2022 Dec 14.

6. Guan X., Polesso F., Wang C., Sebrawat A., Hawkins R.M., Murray S.E., Thomas G.V., Caruso B., Thompson R.F., Wood M.A., Hipfinger C., Hammond S.A., Graff J.N., Xia Z., Moran A.E. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy // *Nature*. – 2022 Jun. – Vol. 606, № 7915. – P. 791–796.

7. Vellano C.P., White M.G., Andrews M.C., Chelvanambi M., Witt R.G., Daniele J.R., Titus M., McQuade J.L., Conforti F., Burton E.M., Lastrapes M.J., Ologun G., Cogdill A.P., Morad G., Prieto P., Lazar A.J., Chu Y., Han G., Khan M.A.W., Helmink B., Davies M.A., Amaria R.N., Kovacs J.J., Woodman S.E., Patel S., Hwu P., Peoples M., Lee J.E., Cooper Z.A., Zbu H., Gao G., Banerjee H., Lau M., Gershenwald J.E., Lucci A., Keung E.Z., Ross M.I., Pala L., Pagan E., Segura R.L., Liu Q., Borthwick M.S., Lau E., Yates M.S., Westin S.N., Wani K., Tetzlaff M.T., Haydu L.E., Mabendra M., Ma X., Logothetis C., Kulstad Z., Johnson S., Hudgens C.W., Feng N., Federico L., Long G.V., Futreal P.A., Arur S., Tawbi H.A., Moran A.E., Wang L., Heffernan T.P., Marszalek J.R., Wargo J.A. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy // *Nature*. – 2022 Jun. – Vol. 606, № 7915. – P. 797–803.

8. Taylor C.A., Watson R.A., Tong O., Ye W., Nassiri I., Gilchrist J.J., de Los Aires A.V., Sharma P.K., Koturan S., Cooper R.A., Woodcock V.K., Jungkurth E., Shine B., Coupe N., Payne M.J., Church D.N., Naranbhai V., Groba S., Emery P., Mankia K., Freedman M.L., Choueiri T.K., Middleton M.R., Gusev A., Fairfax B.P. IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2592–2600.

9. Groba S., Alaiwi S.A., Xu W., Naranbhai V., Nassar A.H., Bakouny Z., El Zarif T., Saliby R.M., Wan G., Rajeh A., Adib E., Nuzzo P.V., Schmidt A.L., Labaki C., Ricciuti B., Alessi J.V., Braun D.A., Shukla S.A., Keenan T.E., Van Allen E., Awad M.M., Manos M., Rabma O., Zubiri L., Villani A.C., Fairfax B., Hammer C., Khan Z., Reynolds K., Semenov Y., Schrag D., Kebl K.L., Freedman M.L., Choueiri T.K., Gusev A. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2584–2591.

10. Robert C., Vagner S., Mariette X. Using genetics to predict toxicity of cancer immunotherapy // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2471–2472.

11. Yanchus C., Drucker K.L., Kollmeyer T.M., Tsai R., Winick-Ng W., Liang M., Malik A., Pawling J., De Lorenzo S.B., Ali A., Decker P.A., Kosel M.L., Panda A., Al-Zahrani K.N., Jiang L., Browning J.W.L., Lowden C., Geuenich M., Hernandez J.J., Gosio J.T., Ahmed M., Loganathan S.K., Berman J., Trcka D., Michealraj K.A., Fortin J., Carson B., Hollingsworth E.W., Jacinto S., Mazrooei P., Zhou L., Elia A., Lupien M., He H.H., Murphy D.J., Wang L., Abyzov A., Dennis J.W., Maass P.G., Campbell K., Wilson M.D., Lachance D.H., Wrensch M., Wiencke J., Mak T., Pennacchio L.A., Dickel D.E., Visel A., Wrana J., Taylor M.D., Zadeh G., Dirks P., Eckel-Passow J.E., Attisano L., Pombo A., Ida C.M., Kwon E.Z., Jenkins R.B., Schramek D. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives IDH1-mutant glioma formation // *Science*. – 2022 Oct 7. – Vol. 378, № 6615. – P. 68–78.

12. Kobayashi Y., Chboeu C., Li J., Price K.S., Kiedrowski L.A., Hutchins J.L., Hardin A.I., Wei Z., Hong F., Babcall M., Gokhale P.C., Jänne P.A. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers // *Nature*. – 2022 Mar. – Vol. 603, № 7900. – P. 335–342.

13. Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., Foerster C., Saini M., Budinjas S., Strittmatter K., Krol I., Seifert B., Heinzelmann-Schwarz V., Kurzeder C., Rochlitz C., Vetter M., Weber W.P., Aceto N. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep // *Nature*. – 2022 Jul. – Vol. 607, № 7917. – P. 156–162.

14. Ball H., Nagrath S. Cancer cells spread aggressively during sleep // *Nature*. – 2022 Jul. – Vol. 607, № 7917. – P. 33–34.

15. Cañellas-Socias A., Cortina C., Hernando-Momblona X., Palomo-Ponce S., Mulbolland E.J., Turon G., Mateo L., Conti S., Roman O., Sevillano M., Slebe F., Stork D., Caballé-Mestres A., Berenguer-Llargo A., Álvarez-Varela A., Fenderico N., Novellademunt L., Jiménez-Gracia L., Sipka T., Bardia L., Lorden P., Colombelli J., Heyn H., Trepas X., Tejpar S., Sancho E., Tauriello D.V.F., Leedham S., Attolini C.S., Batlle E. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1 cells // *Nature*. – 2022 Nov. – Vol. 611, № 7936. – P. 603–613.

16. Nguyen B., Fong C., Luthra A., Smith S.A., DiNatale R.G., Nandakumar S., Walch H., Chabila W.K., Madupuri R., Kundra R., Bielski C.M., Mastrogiacomo B., Donoghue M.T.A., Boire A., Chandraratnam S., Ganesh K., Harding J.J., Iacobuzio-Donahue C.A., Razavi P., Reznik E., Rudin C.M., Zamarin D., Abida W., Abou-Alfa G.K., Aghajanian C., Cercek A., Chi P., Feldman D., Ho A.L., Iyer G., Janjigian Y.Y., Morris M., Motzer R.J., O'Reilly E.M., Postow M.A., Raj N.P., Riely G.J., Robson M.E., Rosenberg J.E., Safonov A., Shoushtari A.N., Tap W., Teo M.Y., Varghese A.M., Voss M., Yaeger R., Zauderer M.G., Abu-Rustum N., Garcia-Aguilar J., Bochner B., Hakimi A., Jarnagin W.R., Jones D.R., Molena D., Morris L., Rios-Doria E., Russo P., Singer S., Strong V.E., Chakravarty D., Ellenson L.H., Gopalan A., Reis-Filho J.S., Weigelt B., Ladanyi M., Gonen M., Shab S.P., Massague J., Gao J., Zehir A., Berger M.F., Solit D.B., Bakboun S.F., Sanchez-Vega F., Schultz N. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients // *Cell*. – 2022 Feb 3. – Vol. 185, № 3. – P. 563–575.e11.

17. Andre F., Filleron T., Kamal M., Mosele F., Arnedos M., Dalenc F., Sablin M.P., Campone M., Bonnefoi H., Lefevre-Plesse C., Jacot W., Coussy F., Ferrero J.M., Emile G., Mouret-Reynier M.A., Thery J.C., Isambert N., Mege A., Barthelemy P., You B., Hajjaji N., Lacroix L., Rouleau E., Tran-Dien A., Boyault S., Attignon V., Gestraud P., Servani N., Le Tourneau C., Cherif L.L., Soubeyran I., Montemurro F., Morel A., Lusque A., Jimenez M., Jacquet A., Gonçalves A.,

Bachelot T., Bieche I. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer // Nature. – 2022 Oct. – Vol. 610, № 7931. – P. 343–348.

18. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients // Cancer Chemother Pharmacol. – 2021 Sep. – Vol. 88, № 3. – P. 439–450.

19. Menghi F., Banda K., Kumar P., Straub R., Dobrolecki L., Rodriguez I.V., Yost S.E., Chandok H., Radke M.R., Somlo G., Yuan Y., Lewis M.T., Swisher E.M., Liu E.T. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas // Sci Transl Med. – 2022 Jul 6. – Vol. 14, № 652. – P. eabn1926.

## References

1. Palmer A.C., Sorger P.K. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. Cell. 2017 Dec 14; 171(7): 1678-1691.e13.

2. Jaaks P., Coker E.A., Vis D.J., et al. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells. Nature. 2022 Mar; 603(7899): 166-173.

3. Hanabian D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7; 100(1): 57-70.

4. Balood M., Ahmadi M., Eichwald T., et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance. Nature. 2022 Nov; 611(7935): 405-412.

5. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. Nature. 2022 Dec 14. doi: 10.1038/s41586-022-05520-4 (in press).

6. Guan X., Polesso F., Wang C., et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy. Nature. 2022 Jun; 606(7915): 791-796.

7. Vellano C.P., White M.G., Andrews M.C., et al. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy. Nature. 2022 Jun; 606(7915): 797-803.

8. Taylor C.A., Watson R.A., Tong O., et al. IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2592-2600.

9. Groha S., Alaiwi S.A., Xu W., et al. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2584-2591.

10. Robert C., Vagner S., Mariette X. Using genetics to predict toxicity of cancer immunotherapy. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2471-2472.

11. Yanchus C., Drucker K.L., Kollmeyer T.M., et al. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives IDH1-mutant glioma formation. Science. 2022 Oct 7; 378(6615): 68-78.

12. Kobayashi Y., Chboeu C., Li J., et al. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers. Nature. 2022 Mar; 603(7900): 335-342.

13. Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. Nature. 2022 Jul; 607(7917): 156-162.

14. Ball H., Nagrath S. Cancer cells spread aggressively during sleep. Nature. 2022 Jul; 607(7917): 33-34.

15. Cañellas-Socias A., Cortina C., Hernando-Momblona X., et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1 cells. Nature. 2022 Nov; 611(7936): 603-613.

16. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. Cell. 2022 Feb 3; 185(3): 563-575.e11.

17. Andre F., Filleron T., Kamal M., et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022 Oct; 610(7931): 343-348.

18. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep; 88(3): 439-450.

19. Menghi F., Banda K., Kumar P., et al. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas. Sci Transl Med. 2022 Jul 6; 14(652): eabn1926.