

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)»,

(Санкт-Петербург, Россия)

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЭВОЛЮЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

В.А. Чубенко

CANCER EVOLUTION AS A NEW TARGET OF TREATMENT PARADIGM

В.А. Чубенко

Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии
солидных опухолей, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».
197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68а, Лит. А.

V.A. Chubenko

Candidate of Medicine, Head of Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research
and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological).
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

В клинической практике оптимальная стратегия терапии, безусловно, построена на понимании биологии опухолевого роста, современное представление о котором основано на теории генетических изменений. В этой связи критерием назначения эффективной терапии является поиск и воздействие на активирующие мутации в опухоли. Очевидно, что злокачественное новообразование представляет собой совокупность различных популяций эпителиальных, стромальных и иммунных клеток, а также межклеточный матрикс с динамично изменяющимися показателями кровотока вследствие дефектной структуры сосудистого русла, числа нутриентов, кислотно-основного состояния и концентрации кислорода, что практически не учитывается при планировании терапии.

Ключевые слова: эволюция опухоли, микроокружение, стратегия терапии.

In clinical practice, the cancer treatment is certainly resulted from the biology of tumor growth, the modern understanding of which is based on the theory of genetic changes. In this regard, the effective strategy is the research and target on trigger mutations in the tumor. Obviously, a malignant neoplasm is the set of the different populations of epithelial, stromal and immune cells as well as intercellular matrix with dynamically changing blood flow, nutrients, acid-base state and oxygen concentration, which is almost not taken into account by clinicians.

Key words: tumor evolution, microenvironment, therapy strategy.

В клинической практике оптимальная стратегия терапии, безусловно, построена на понимании биологии опухолевого роста. Какие механизмы лежат в основе инициации и дифференцировки злокачественных клеток? Почему возникает метастатический потенциал? Что влияет на процесс формирования метастазов? От чего зависит их рост и распространение в организме? Каким образом на них влияет выбор и характер проводимого лечения? Все эти вопросы определяют начало и последовательность применения терапевтических, хирургических и лучевых методов, которыми располагает онколог для увеличения продолжительности жизни больных.

Современное представление о возникновении злокачественных опухолей основано на теории соматических мутаций, главным акцентом которой является морфологическая аномалия в эпителиальных, мезенхимальных или гемопоэтических клетках [1]. Несомненно, подобная концепция тесно

связана с успехами молекулярной биологии. Согласно этой точке зрения, «раковые клетки» возникают и развиваются в связи с генетическими нарушениями, которые делают их независимыми от регуляторных сигналов [2]. При этом они характеризуются: 1) неограниченным пролиферативным потенциалом; 2) способностью к инвазии; 3) метастазированием; 4) резистентностью к проводимой терапии [3]. В итоге все внимание клинициста приковано только к «отдельной опухолевой клетке», в которой на протяжении всего цикла лечения производится поиск уже имеющихся или возникающих «de novo» активирующих мутаций как мишеней потенциально эффективной целенаправленной терапии. В большинстве случаев это приводит к увеличению времени до прогрессирования болезни, что наблюдается во многих опубликованных клинических исследованиях [4].

Очевидно, что опухоль представляет собой совокупность различных популяций эпителиальных, стромальных, иммунных клеток, а также межклеточный матрикс с динамично изменяющимися показателями кровотока вследствие дефектной структуры сосудистого русла, числа нутриентов, кислотно-основного состояния и концентрации кислорода. Кроме того, в ней постоянно наблюдаются межклеточные взаимодействия с окружающей нормальной тканью [5]. К сожалению, подобные составляющие практически не учитываются в планировании и выборе терапии злокачественных новообразований.

В данном обзоре мы попытаемся проиллюстрировать динамику представлений об эволюции опухолевого роста с учетом его микроокружения и, в связи с этим, продемонстрировать возможность оптимизации стратегии терапии с целью увеличения продолжительности жизни больных.

Теория клональной эволюции опухолевых клеток

Исторически термин «анаплазия» был предложен David Von Hansemann в 1890 г. В своей работе автор впервые отметил микроскопические изменения в ядре и неправильное митотическое деление злокачественных клеток в отличие от нормальных. При этом в пределах одной опухоли подобная атипия могла быть различной [6]. Данный факт явился основой для определения морфологической внутриопухолевой гетерогенности, впоследствии подтвержденной иммуногистохимическими методами. Она включает в себя множество параметров (пролиферативная активность, степень дифференцировки, степень некроза или апоптоза, иммунная инфильтрация и др.) и используется в настоящее время в качестве прогностических шкал при многих злокачественных новообразованиях [5]. Анализируя морфологическую внутриопухолевую гетерогенность, исследователи столкнулись с основным вопросом: какой ее источник – одна клетка или разные? В 1976 г. Peter Nowell

сформулировал модель клональной эволюции: она подразумевала линейное развитие злокачественной опухоли как последовательную селекцию измененных («мутированных») субпопуляций клеток, произошедших от одного предшественника [7]. В этой связи необходимо отметить, что клон – это группа клеток, которая возникла от одного предка с одинаковыми генетическими и эпигенетическими характеристиками. Появление любых новых изменений является источником формирования субклонов [5]. Доказательством истинности модели послужили следующие экспериментальные данные: 1) цитогенетические изменения – измененный кариотип во всех клетках первичной опухоли указывал на одного предка; 2) один метаболический путь – фермент глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, связанный с X-хромосомой; функционально активен во всех клетках опухоли у женщин; 3) иммуноглобулин, который определялся в крови при лимфопролиферативных заболеваниях, был всегда гомогенен [7]. Главным вопросом эволюционной модели был факт развития отдельных субпопуляций клеток и гибель других. Ответом на него стала генетическая нестабильность, вследствие которой отмечалось биологическое и клиническое прогрессирование [8]. То есть случайное приобретение дополнительных генетических изменений в новых условиях приводило к появлению более «агрессивной» популяции клеток, что проявлялось высокой скоростью опухолевого роста и метастазированием. При этом чем более выраженным был этот процесс, тем быстрее происходила селекция субпопуляций. Причинами генетической нестабильности считали: 1) дефекты генов пролиферации; 2) присутствие канцерогена; 3) дефицит нутриентов [7].

Таким образом, в основе клональной теории была линейная эволюционная модель с поэтапным приобретением соматических мутаций в «драйверных» генах и формированием гомогенной популяции агрессивных опухолевых клеток [9]. Особенностью является тот факт, что подобный процесс встречается и в нормальных тканях без злокачественной трансформации [10]. Недавние предклинические исследования демонстрируют, что нормальные эпителиальные клетки с соматическими мутациями в драйверных генах способны доминировать и вытеснять уже измененные злокачественные клоны [10].

В последующих экспериментальных работах J. Harris (1982 г.) показал возможность обратимого метастатического потенциала субклонов и ввел понятие «динамической гетерогенности». Ключевым аспектом его работы было предположение о том, что эпигенетические механизмы или другие факторы (такие, например, как влияние опухолевого микроокружения), могут быть триггерным сигналом в развитии злокачественных новообразований. Кроме того, появление и рост метастазов имеют схожий механизм с развитием лекарственной резистентности [6].

В дальнейшем, по мере развития методов молекулярной биологии, экспериментальные работы продемонстрировали следующие генетические различия в пределах одного организма: 1) между клетками в первичной опухоли; 2) между первичной опухолью и метастазом; 3) между клетками отдельного метастатического очага; 4) между метастазами различных локализаций. Это послужило предпосылкой изучения развития рака в виде эволюционной модели «ствола и ветвей дерева» (trunk-branched evolution) [11].

Эволюционная модель «ствола и ветвей дерева» (trunk-branched evolution)

Особенностями данной модели являются следующие моменты: 1) значительное число клонов в первичной опухоли развиваются параллельно; 2) опухоль имеет доминантный субклон (если регистрируется в более 50% опухолевых клеток); 3) чем больше клонов, тем больше мутаций; 4) каждый субклон отличается от предыдущего (например, если доминантный клон содержит более 10000 мутаций, то последующие субклоны отличаются от него другими генетическими дефектами); 5) небольшое число мутаций от клона к клону может повторяться (например, VHL при почечноклеточном раке или p53 при тройном негативном раке молочной железы); 6) драйверы инициации опухоли могут быть выключены по мере роста и метастазирования (PTEN или PIK3CA); 7) генетические дефекты являются случайными событиями [12]. В этой связи, во-первых, необходимо отметить, что причиной появления отдаленных очагов может являться не доминантный субклон, а тот, который встречается с меньшей частотой в первичной опухоли. Например, метастазы медуллобластомы менее гетерогенны по сравнению с первичной опухолью и представляют собой лишь ее незначительную популяцию субклонов. Во-вторых, клетки из отдаленного очага могут мигрировать в первичную опухоль. В-третьих, драйвером роста уже сформированного метастаза может быть хромосомная нестабильность как элемент компенсации отсутствия разнообразия клеток [10].

«Прерывистая» эволюционная модель

Характеризуется также быстрым последовательным приобретением крупномасштабных изменений генома, которые изменяют темп эволюции. При сохранении нескольких клонов опухолевая масса характеризуется одной доминирующей популяцией [10].

Эволюционные особенности первичной опухоли могут определять появление метастазов. Например, при почечноклеточной карциноме прерывистое развитие ассоциируется с ранним диссеминированным заболеванием, тогда как первичные опухоли, характеризующиеся эволюционной моделью «ствола и ветвей дерева», ассоциируются с замедленной скоростью роста и одиночными метастазами или олигометастазами [10].

Интересно отметить, что при анализе геномного проекта AACR, который включал 40 979 первичных и метастатических опухолей 25 различных локализаций, было установлено отсутствие специфичных мутаций, связанных с распространением карцином. Наиболее часто изменения касались TP53, MYC и CDKN2A генов [13]. Это позволяет предположить, что селекция клеток за счет триггерных мутаций одинакова как в первичных, так и в метастатических опухолях, и определяется их тканевой принадлежностью. Таким образом, диссеминированный процесс в меньшей степени зависит от приобретенных генетических метастатических признаков, а в большей – от факторов, не связанных с геномом (например, от воспаления в микроокружении опухоли и в окружающих тканях) [13]. При этом увеличение частоты новых драйверов регистрируется на фоне терапии диссеминированных злокачественных новообразований: 1) мутации в эндокринных рецепторах (ESR1/AR) на фоне эндокринотерапии рака молочной или предстательной железы; 2) EGFR T790M на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); 3) kit V654A на фоне приема иматиниба при лечении гастроинтестинальных опухолей (ГИСО) [13].

Таким образом очевидно, что по аналогии с предыдущей моделью развития злокачественной опухоли, нелинейные теории по своей сути также оценивают состояние генетического аппарата опухолевой клетки (например, мутации в драйверных генах, ploidy, хромосомную нестабильность и др.) [10].

Зачем для клинициста необходимы указанные выше теории? Безусловно, предполагая клональную селекцию при развитии опухоли на основе лишь генетических дефектов, мы в своей клинической практике пытаемся определить следующее: 1) предиктивный фактор с целью постановки диагноза (потеря VHL, дефект p53, MYC, CDKN2A) [13]; 2) активирующую мутацию для назначения таргетной терапии (EGFR-мутацию НМРЛ, BRAF – при меланоме, c-kit при ГИСО) [13]; 3) механизм резистентности, чтобы назначить целенаправленное лечение 2-го и 3-го поколения (сунитиниб или регорафениб при ГИСО, осимертиниб или лорлатиниб при НМРЛ, алпелисиб при раке молочной железы) [13]. В большинстве случаев такой подход приводит к увеличению времени до прогрессирования болезни и, в меньшей степени, влияет на продолжительность жизни, что мы видим в опубликованных результатах многих проведенных рандомизированных клинических исследований III фазы. Очевидно, что указанная стратегия может иметь наибольшую эффективность в случае раннего определения моноклонального характера опухоли, например при определении герминальной BRCA-мутации [12]. С другой стороны, стандартные цитостатики или таргетные препараты могут стимулировать гетерогенность в опухоли, «провоцируя» формирование резистентных клонов [14]. Например, назначение ал-

килирующих агентов (темозоламида или цисплатина) приводит фактически к десятикратному ускорению появления новых соматических мутаций в опухолевых клетках с образованием значительного числа субпопуляций, что, в конечном итоге, способствует прогрессированию болезни. Аналогично, назначение ингибиторов ароматазы при люминальном РМЖ стимулирует возникновение поликлональной мутации (до 60%) резистентности в гене рецептора эстрогенов (ESR1) [15].

Несмотря на определенные успехи в лечении злокачественных новообразований при помощи таргетной терапии с учетом активирующих мутаций, у более чем половины больных регистрируется прогрессирование болезни. С чем это связано? Почему метастазы регистрируются у одних в течение полугода, а у других спустя 25 лет? Чем определяется локализация отдаленных очагов (легкие, печень или головной мозг)? Интерес представляют опубликованные данные о том, что 0,0004–0,02% клеток первичного РМЖ ежедневно определяются в кровотоке без формирования метастазов [16]. При этом в костном мозге можно обнаружить диссеминированные опухолевые клоны без клинических проявлений уже на ранних этапах болезни. Аналогично, до 5 млрд клеток рака почки при отсутствии отдаленных очагов регистрируется в сосудистом русле в течение 5 лет после операции [16]. В экспериментальных работах после перевивки меланомы В16 50% клеток обнаружены в легких без опухолевых узлов [16]. Полученные данные, очевидно, указывают на дополнительные факторы в организме, необходимые для развития метастатического процесса.

Роль микроокружения

На сегодняшний день накапливается все больше данных о том, что опухоль ведет себя как своеобразная экосистема, для которой характерны следующие признаки: 1) генетическая гетерогенность; 2) фенотипическая гетерогенность (врожденная и приобретенная); 3) межклеточная конкуренция; 4) гетерогенность в архитектонике (различная плотность коллагена и стромальных клеток); 5) измененное сосудистое русло; 6) различный доступ к нутриентам; 7) различная концентрация кислорода; 8) динамичное кислотно-основное состояние (рН); 9) высокая концентрация свободных радикалов; 10) специфическая инфильтрация иммунными клетками; 11) клеточная пластичность; 12) влияние лекарственной терапии [3, 8, 17]. Все эти факторы определяют свойства злокачественного новообразования – неограниченный рост, способность к инвазии и метастазированию, а также нарушение регуляции. Взаимодействие между всеми компонентами системы осуществляется следующим образом: 1) паракринное (лиганд-опосредованное); 2) юстакринное (посредством рецепторов); 3) не прямое (через компоненты

микроокружения – цитокины) [5]. Пример подобного взаимодействия наблюдается в экспериментальной работе J. Calbo, где две популяции клеток мелкоклеточного рака не имеют метастатического потенциала, а при их совместном росте отмечается тотальное поражение печени. Другое наблюдение указывает на наличие совместно существующих трех популяций клеток с различными генетическими характеристиками (EGFR, MET и PDGFR) в пределах глиобластомы у одного пациента – они и определяют ее злокачественный рост [5].

Что является триггерным механизмом метастазирования? Во-первых, большинство экспериментальных работ указывают на то, что макрофаги (МФ) накапливаются в периваскулярных областях первичной опухоли, способствуя миграции и инвазии злокачественных клеток. Это осуществляется за счет паракринной регуляции: 1) опухолевые клетки секретируют колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), который стимулирует МФ; 2) МФ продуцируют эпидермальный фактор роста (EGF), способствуя хемотаксису опухолевых клеток [16]. Таким образом, уже в первичном образовании формируется «опухолевое микроокружение метастаза». Это своеобразная триада, которая включает в себя опухолевую клетку, МФ и эндотелий сосудов, готовит почву для интравазации. Необходимо отметить, что основным маркером потенциально метастатической клетки является нуклеарный рецептор (NR2F-1). С точки зрения клинициста, шкала NR2F-1 позитивных клеток является прогностическим фактором безрецидивной выживаемости [16]. Во-вторых, лабораторные данные с помощью специальных меток указывают на то, что гипоксия способствует росту числа NR2F-1 положительных клеток и секреции лизил оксидазы (LOX) для формирования метастатического матрикса [16]. Таким образом, метастатический потенциал формируется уже на этапе ранней первичной опухоли. Основой для формирования метастатической ниши в одном из органов является стимуляция первичной опухолью секреции фибронектина в предполагаемом очаге и мобилизация предшественников костного мозга, экспрессирующих рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1+). В эксперименте показано, что клетки меланомы В16 готовят метастатическую нишу преимущественно в почках и печени, тогда как при карциноме Льюиса этого никогда не происходит [16]. Вторым принципиальным аспектом является секреция остеопонтина с целью стимуляции ангиогенеза в будущем метастазе. В-третьих, транскриптомный профиль отдаленных очагов в легких указывает, что для колонизации метастаза необходима активация нейтрофилов и синтез интерлейкина-13 с целью стимуляции мезенхимальных клеток. В-четвертых, первичная опухоль осуществляет контроль за иммунной инфильтрацией в отдаленном очаге посредством

паракринной регуляции, способствуя накоплению CD39+PD-1+CD8+ клеток [16]. Резюмируя вышеизложенное, экспериментальные работы демонстрируют, что инициация метастазирования контролируется первичной опухолью. В результате секреции цитокинов и хемокинов создается метастатическая ниша за счет иммунных и стромальных клеток.

Каким образом циркулирующая опухолевая клетка достигает метастатического очага? На сегодняшний день описаны три механизма: 1) посредством сигнального каскада трансформирующего фактора роста (TGF) и NFκB опухолевая клетка взаимодействует с тромбоцитами для выживания в сосудистом русле; 2) наблюдается резистентность к апоптозу (механизм клеточной гибели в связи с потерей контакта с внеклеточным матриксом); 3) устойчивость к свободным радикалам в кровотоке за счет гипоксии первичной опухоли [14, 16].

Чем определяется локализация метастаза? Во-первых, достигнув своей метастатической ниши, опухолевая клетка должна выйти из сосудистого русла и преодолеть новый внеклеточный матрикс. В этой связи, снижение концентрации коллагена III способствует образованию очага [9, 16]. Во-вторых, снижение концентрации тромбоспондина-1 (TSP-1) и повышение TGF и периостина стимулирует неоангиогенез [16]. В-третьих, активируются специфические сигнальные каскады: 1) костный мозг – снижение TGF, повышение щелочной фосфатазы и коллагена I, активация AKT/MTOR, повышение экспрессии VCAM; 2) легкие – активация Sfrp2, секреция СОСО белка, снижение экспрессии malat 1, активация нейтрофилов; 3) печень – повышение концентрации ИЛ-8, снижение числа NK-клеток, появление ESR1-мутации при

люминальном раке молочной железы; 4) головной мозг – повышение секреции серпина, высокая продукция лактата, повышенная секреция онкостатина М и ИЛ6 МФ [15, 16].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, для оптимизации стратегии терапии, помимо общепринятых генетических характеристик опухолевых клеток, необходимо: 1) оценивать опухоль как экосистему с различными межклеточными взаимодействиями; 2) поддерживать равновесие между резистентными и чувствительными субклонами; 3) стимулировать рост чувствительных клонов над резистентными перед воздействием на всю опухоль в целом; 4) влиять на клетки при помощи таргетной терапии, которые осуществляют паракринную регуляцию; 5) воздействовать на клетки, потребляющие основные нутриенты; 6) влиять на регуляцию иммунной системы; 7) изменять кислотно-основное состояние опухолевого микроокружения; 8) способствовать росту свободных радикалов в опухоли [5, 17, 18].

Некоторые аспекты подобной концепции успешно реализуются в клинической практике. Мы видим значительное увеличение продолжительности жизни больных при применении иммунотерапии как метода воздействия на иммунологический надзор в опухолевом микроокружении. Целесообразными и перспективными дополнительными методами эффективного контроля над метастатическим процессом, с точки зрения общей выживаемости, могут быть: 1) метромная терапия; 2) метаболическая терапия; 3) адаптивная терапия [8]. Безусловно, для их оптимального внедрения в клиническую практику требуется поиск предиктивных маркеров и проведение дополнительных исследований.

Список литературы

1. Gillies R.J., Verduzco D. & Gatenby R.A. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work // *Nature Reviews Cancer*. – 2012. – V. 12. – P. 487–493.
2. Schmitt M.W., Prindle M.J. & Loeb L.A. Implications of genetic heterogeneity in cancer // *Ann N Y Acad Sci*. – 2012. – V. 1267. – P. 110–116.
3. Jiang X. & Tomlinson I.P.M. Why is cancer not more common? A changing microenvironment may help to explain why, and suggests strategies for anti-cancer therapy // *Open Biology*. – 2020. – V. 10. – P. 190297.
4. Zhu X., Li S., Xu B. & Luo H. Cancer evolution: A means by which tumors evade treatment // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – V. 133. – P. 111016.
5. Tabassum D.P. & Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village // *Nat Rev Cancer*. – 2015. – V. 15. – P. 473–483.
6. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time // *Cancer Res*. – 2012. – V. 72. – P. 4875–4882.
7. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. – 1976. – V. 194. – P. 23–28.
8. Ciriello G. & Magnani L. The many faces of cancer evolution // *iScience*. – 2021. – V. 24. – P. 102403.
9. Vendramin R., Litchfield K. & Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond // *EMBO J*. – 2021. – V. 40. – P. e108389.
10. Rogiers A., Lobon I., Spain L. & Turajlic S. The genetic evolution of metastasis // *Cancer research*. – 2022. – V. 82. – P. 1849–1857.
11. Lomakin A., et al. Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones // *Nature*. – 2022.
12. McGranahan N. & Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future // *Cell*. – 2017. – V. 168. – P. 13–628.

13. *Christensen D.S., et al.* Treatment Represents a Key Driver of Metastatic Cancer Evolution // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 2918–2927.
14. *Madan E., et al.* Cell Competition in Carcinogenesis // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 4487–4496.
15. *Malagoli Tagliazucchi G., Wiecek A.J., Withnell E. & Secrier M.* Genomic and microenvironmental heterogeneity shaping epithelial-to-mesenchymal trajectories in cancer // *Nat Commun.* – 2023. – V. 14. – P. 789.
16. *Elkholi I.E., Lalonde A., Park M. & Côté J.F.* Breast Cancer Metastatic Dormancy and Relapse: An Enigma of Microenvironment(s) // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 4497–4510.
17. *Catania F., Ujvari B., Roche B., Capp J.-P. & Thomas F.* Bridging tumorigenesis and therapy resistance with a non-darwinian and non-lamarckian mechanism of adaptive evolution // *Frontiers in Oncology.* – 2021. – V. 11. – 732081.
18. *Vasan N., Baselga J. & Hyman D.M.* A view on drug resistance in cancer // *Nature.* – 2019. – V. 575. – P. 299–309.

References

1. *Gillies R.J., Verduzco D. & Gatenby R.A.* Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nature Reviews Cancer.* 2012; 12: 487-493.
2. *Schmitt M.W., Prindle M.J. & Loeb L.A.* Implications of genetic heterogeneity in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1267: 110-116.
3. *Jiang X. & Tomlinson I.P.M.* Why is cancer not more common? A changing microenvironment may help to explain why, and suggests strategies for anti-cancer therapy. *Open Biology.* 2020; 10: 190297.
4. *Zhu X., Li S., Xu B. & Luo H.* Cancer evolution: A means by which tumors evade treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 111016.
5. *Tabassum D.P. & Polyak K.* Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15: 473-483.
6. *Swanton C.* Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res.* 2012; 72: 4875-4882.
7. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976; 194: 23-28.
8. *Ciriello G. & Magnani L.* The many faces of cancer evolution. *iScience.* 2021; 24: 102403.
9. *Vendramin R., Litchfield K. & Swanton C.* Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J.* 2021; 40: e108389.
10. *Rogiers A., Lobon I., Spain L. & Turajlic S.* The genetic evolution of metastasis. *Cancer research.* 2022; 82: 1849-1857.
11. *Lomakin A., et al.* Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. *Nature.* 2022.
12. *McGranahan N. & Swanton C.* Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* 2017; 168: 13-628.
13. *Christensen D.S., et al.* Treatment Represents a Key Driver of Metastatic Cancer Evolution. *Cancer Res.* 2022; 82: 2918-2927.
14. *Madan E., et al.* Cell Competition in Carcinogenesis. *Cancer Res.* 2022; 82: 4487-4496.
15. *Malagoli Tagliazucchi G., Wiecek A.J., Withnell E. & Secrier M.* Genomic and microenvironmental heterogeneity shaping epithelial-to-mesenchymal trajectories in cancer. *Nat Commun.* 2023; 14: 789.
16. *Elkholi I.E., Lalonde A., Park M. & Côté J.F.* Breast Cancer Metastatic Dormancy and Relapse: An Enigma of Microenvironment(s). *Cancer Res.* 2022; 82: 4497-4510.
17. *Catania F., Ujvari B., Roche B., Capp J.-P. & Thomas F.* Bridging tumorigenesis and therapy resistance with a non-darwinian and non-lamarckian mechanism of adaptive evolution. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 732081.
18. *Vasan N., Baselga J. & Hyman D.M.* A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019; 575: 299-309.