

*НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России
(Санкт-Петербург,
Россия)*

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2017 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

BASIC SCIENCE IN ONCOLOGY: YEAR 2017 OVERVIEW

Е.Н. Имянитов

*Профессор, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН,*

*НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.*

Тел.: 8 (812) 439-95-55,

E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov

Professor, Doctor of Medicine,

*Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,*

197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.

Phone: 8 (812) 439-95-55,

E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

Данный обзор посвящён наиболее интересным событиям в фундаментальной онкологии за 2017 год. Рассматриваются новые сведения о роли микробиома в возникновении и метастазировании опухолей. Представлены наиболее интересные проекты, направленные на поиск принципиально новых методов лечения рака. Обобщены результаты нескольких исследований, основанных на применении инновационных высокопроизводительных медико-биологических технологий.

Ключевые слова: онкология, микробиом, опухоль, методы лечения рака, медико-биологические технологии.

This review summarizes the most interesting findings in experimental oncology made within the year 2017. Recent data on the role of host microbiome in pathogenesis of human tumours are discussed. Overview on novel approaches to cancer treatment is provided. Advances in high-throughput investigations in oncology are summarized.

Keywords: oncology, microbiome, tumor, cancer treatment methods, medical and biological technologies.

Персистенция бактерий в опухолях и метастазах

Считается, что стерильность, в частности, отсутствие жизнеспособных бактерий, является неотъемлемой характеристикой тех тканей организма, которые не соприкасаются с внешней средой. Инфицирование отдельных разновидностей новообразований является достаточно частой проблемой – это связано с нарушенным гомеостазом опухолевых тканей, сопровождающимся некрозами и другими неблагоприятными процессами. Тем не менее, если некоторые опухолевые очаги могут страдать от сопутствующих инфекций, распространение бактериальных агентов при метастазировании представляется невозможным – действительно, кровь и лимфа рассматриваются в качестве абсолютно свободных от микроорганизмов физиологических

* Данная работа поддержана грантом РФФИ 17-54-12007.

жидкостей. Наверное, самым интересным открытием 2017 года является работа специалистов из США, поставивших под сомнение эту догму [1]. Американские учёные продемонстрировали, что метастазы колоректального рака сохраняют микробиом, присущий первичной опухоли, в частности, персистенцию жизнеспособных *Fusobacterium nucleatum*, а также присутствие различных представителей родов *Bacteroides*, *Selenomonas* и *Prevotella*! Применение антибиотика метронидазола сопровождалось снижением титра *Fusobacterium nucleatum*, а также замедлением роста ксенографтов колоректального рака у экспериментальных мышей. В другом исследовании было установлено, что *Fusobacterium nucleatum* опосредует резистентность опухолей толстой кишки к химиотерапии [2, 3].

Эти наблюдения подтверждают существующие сведения о причастности *Fusobacterium nucleatum* к патогенезу колоректального рака. В частности, опухоли, инфицированные *Fusobacterium nucleatum*, отличаются низкой степенью лимфоцитарной инфильтрации и плохим прогнозом [4, 5]. Более того, инфицирование *Fusobacterium nucleatum* сопровождается ускорением роста опухолей толстой кишки у экспериментальных животных [3]. Тем не менее, новизна представленной выше работы заключается не столько в демонстрации ассоциации между *Fusobacterium nucleatum* и колоректальным раком, сколько в выявлении жизнеспособных бактерий в метастатических очагах новообразований толстой кишки [1].

Сходные наблюдения имеются в отношении других разновидностей опухолей. Geller et al. [6] наблюдали персистенцию *Gamma*proteobacteria в карциномах поджелудочной железы. Примечательно, что эти бактерии продуцируют фермент цитидин-деаминазу, обладающий способностью инактивировать цитостатический препарат гемцитабин.

Внутриопухолевая гетерогенность карцином

Огромный интерес вызывает исследование, которое получило название TRACER [7–10]. Авторы проанализировали 100 пациентов с раком лёгкого (РЛ), которые были подвергнуты радикальной операции. У каждого из пациентов удалённая опухоль была разделена на участки, при этом примерно 3–4 репрезентативных образца были направлены на исследование всех кодирующих областей генома – т.н. полноэкзомное секвенирование. Данное систематическое исследование показало, что многие из хорошо известных РЛ-ассоциированных мутаций (*KRAS*, *EGFR*, *TP53*) являются клональными – они присутствовали в опухоли на момент её зарождения и сохранились во всех участках новообразования. Примечательно, что сходные по своей сути данные были получены в отношении драйверных мутаций в карциномах поджелудочной железы [11]. В то же время, в ходе изучения карцином лёгкого в рамках

исследования TRACER было выявлено большое количество субклональных генетических событий, при этом в отношении многих из них наблюдалась конвергенция – независимое образование похожих по функциональной значимости мутаций в различных участках опухоли. Субклональные повреждения были характерны для генов *PIK3CA*, *NF1*, а также генов, регулирующих ремоделирование хроматина, репарацию ДНК и т.д. Примечательно, что уровень субклональной гетерогенности точковых мутаций не коррелировал с риском рецидива. В то же время, уровень субклональной гетерогенности хромосомных дисбалансов, отражающий так называемую «хромосомную нестабильность», демонстрировал явную корреляцию с плохим прогнозом заболевания [10].

Эти же пациенты предоставляли исследователям бесклеточную фракцию периферической крови – плазму. Для каждого из участников исследования TRACER был сформирован индивидуальный ПЦР-тест, разработанный на основе персонального набора мутаций в ткани опухоли. Применение «жидкостной биопсии» продемонстрировало, что при РЛ ранних стадий опухолевая ДНК выявляется преимущественно в случаях плоскоклеточных карцином (30/31, 97%). Напротив, чувствительность данного теста у пациентов с аденокарциномами была многократно ниже (11/58, 19%). По-видимому, это связано с тем, что появление циркулирующей опухолевой ДНК коррелирует с присутствием в первичной опухоли некротизированных участков; подобное явление характерно преимущественно для плоскоклеточных раков. Исследование TRACER подтвердило строгую взаимосвязь между объёмом опухолевых масс и эффективностью жидкостной биопсии. В целом, анализ циркулирующей опухолевой ДНК позволял выявлять признаки рецидива РЛ на 70 дней раньше по сравнению со стандартными обследованиями, направленными на визуализацию метастатических очагов. Интересно, что у части пациентов циркулирующая опухолевая ДНК продолжала выявляться после операции, что могло расцениваться как косвенное свидетельство в пользу присутствия остаточных злокачественных клеток в организме. В одних случаях адьювантная лекарственная терапия сопровождалась исчезновением опухолевой ДНК из кровотока, в других – продолжающейся персистенцией РЛ-ассоциированной ДНК. В полном соответствии с ожиданиями, эффективность адьювантной терапии демонстрировала выраженную корреляцию с риском рецидива [7].

Jiménez-Sánchez et al. [12] изучали пациентку с множественными метастазами рака яичника. Примечательно, что у этой женщины, прошедшей несколько линий химиотерапии, одни опухолевые очаги стали уменьшаться в размере сразу по окончании системного лечения, в то время как другие продолжали рост. Jiménez-Sánchez et al. [12] продемонстрировали, что основным отличием между прогрессирующими и

регрессирующими метастазами является профиль иммунных клеток. Таким образом, даже в пределах одного организма иммунное микроокружение опухоли может характеризоваться значительной гетерогенностью, что, несомненно, сказывается на результатах лечения [13].

Механизмы метастазирования

Стадийность опухолевой прогрессии является одной из центральных концепций клинической онкологии. Считается, что сначала опухоль формирует первичный очаг, потом образуются региональные метастазы в прилежащих лимфатических узлах и лишь на следующем этапе наступает гематогенная диссеминация опухолей. Именно на этом основаны принципы прогнозирования течения онкологических заболеваний – хорошо известно, что вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс коррелирует с плохим прогнозом. Эти же воззрения лежат в основе планирования операций, направленных на удаление прилежащих лимфатических узлов – предполагается, что подобные обширные вмешательства позволяют приостановить процесс распространения опухолевых клеток. Недавние исследования демонстрируют, что далеко не все случаи рака вписываются в эту линейную модель.

Nahegova et al. [14] изучали генетический профиль первичных опухолей, метастазов в лимфатические узлы и гематогенных метастазов у пациентов с колоректальным раком. Оказалось, что только у 35% пациентов источником отсевов в прилегающие лимфатические узлы и отдалённые органы является один и тот же субклон клеток. Напротив, в оставшихся 65% случаев родоначальниками региональных и гематогенных метастазов выступали различные популяции опухолевых клеток. Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов является не столько предшественником гематогенного распространения опухоли, сколько индикатором высокого метастатического потенциала колоректального рака [15].

Элиминация стволовых клеток опухолей

Многие разновидности опухолей, например, трижды-негативный рак молочной железы или рак яичника, отличаются достаточно высокой чувствительностью к химиотерапии, но при этом неизбежно прогрессируют в течение всего нескольких месяцев после начала лечения. Этот эффект объясняется существованием так называемых «стволовых» клеток опухолей, которые отличаются по своим биологическим свойствам от общей опухолевой массы, не реагируют на стандартную терапию и формируют резервуар для репопуляции новообразования. Damelin et al. [16] продемонстрировали, что для стволовых клеток опухоли характерна экспрессия РТК7 – белка, напоминающего по своей последовательности тирозинкиназу, но лишённого ферментативной функции. Применение конъюгата PF-06647020, состоящего

из антитела к РТК7 и ингибитора микротрубочек, демонстрировало выраженный противоопухолевый эффект у экспериментальных мышей. Более того, серийные перевивки опухолей от одних животных к другим подтвердили, что применение этого препарата сопровождалось уменьшением количества стволовых (опухоль-иницирующих) клеток.

Исследование Goh et al. [17] установило, что для стволовых клеток рака молочной железы (РМЖ) и, соответственно, рецидивов данного заболевания, характерна амплификация хромосомного локуса 1q21.3. Это событие сопровождается активацией кальций-связывающих белков семейства S100 (S100A7, S100A8 и S100A9) и киназы IRAK1 (IL-1 receptor associated kinase). Применение низкомолекулярного киназного ингибитора пакритиниба (pacritinib) сопровождалось угнетением роста ксенографтов, полученных из рецидивов опухолей молочной железы.

Фундаментальные принципы противоопухолевой терапии

Сенсационное исследование опубликовали американские учёные Adam Palmer и Peter Sorger в журнале Cell [18, 19]. Они заново проанализировали результаты клинических испытаний, в которых комбинации препаратов показали более высокую клиническую эффективность по сравнению с теми же лекарствами, применявшимися по отдельности. Помимо этого, они изучили базы данных, посвящённых испытаниям противоопухолевых препаратов на ксенографтах. Результаты исследования [19] выглядят неутешительными: расчёты показывают, что увеличенная эффективность комбинаций объясняется не столько биологическим синергизмом механизмов действия препаратов, сколько простым увеличением вероятности, что если одновременно применять два или три препарата, то хотя бы один из них окажется эффективным. Какая логика лежит в основе подобных расчётов?

Представим, что вероятность ответа опухоли на таксаны составляет примерно 10%. Такая же вероятность отмечается для ответа опухоли на антрациклины. Также представим, что потенциально чувствительные опухоли распределены в популяции пациентов случайным образом. Если мы включаем в рукава исследования по 100 человек, то при использовании монотерапии как таксанами, так и антрациклинами количество пациентов, ответивших на лечение, будет составлять 10 человек. Теперь представим, что оба препарата назначаются в одной из этих групп в комбинации, при этом каждый из цитостатиков действует абсолютно независимо. В этом случае количество ответов составит 19 из 100 (10 ответов за счёт первого препарата плюс 9 ответов из оставшихся 90 пациентов – за счёт второго; следует обратить внимание, что в подобной модели один из этих 19 пациентов ответил бы как на таксаны, так и на антрациклины). Согласитесь, что если анализировать эффективность

комбинации с клинической точки зрения, то одновременное использование двух препаратов представляется предпочтительным: 19% ответов по сравнению с 10% в монотерапии. При этом, увы, в применении комбинации в данном примере нет никакой биологической целесообразности – абсолютно такой же или даже больший эффект достигался бы в том случае, если бы таксаны и антрациклины назначали по отдельности, но при этом заранее знали, какой из пациентов чувствителен к какому препарату.

К величайшему сожалению, результаты многих хорошо известных клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии аддитивного или синергического эффекта в случае применения сложных лекарственных схем. В качестве примера можно привести расчёт в отношении комбинаций ипилимумаба и ниволумаба, трастузумаба и химиотерапии, дабрафениба и траметиниба, FOLFOX/FOLFIRI и цетуксимаба, и т.д. Таким образом, результаты многих клинических испытаний *de facto* не соответствуют эффектам, продемонстрированным на экспериментальных животных и убедительно показавшим взаимодействие целого ряда лекарственных препаратов. В то же время, существуют яркие примеры истинного клинического синергизма противоопухолевых агентов: например, 5-фторурацил и оксалиплатин оказывают лишь незначительный эффект на рак поджелудочной железы в качестве монотерапии, тогда как совместное применение этих препаратов сопровождается заметным, нелинейным улучшением результатов лечения! Синергизм также отмечается при добавлении бевацизумаба к химиотерапии, т.к. сам бевацизумаб практически не обладает самостоятельным противоопухолевым эффектом.

Иммунотерапия опухолей

Применение так называемых ингибиторов контрольных точек иммунного ответа совершило несомненную революцию в клинической онкологии. Удивительно, что, несмотря на огромное количество исследований, предшествовавших разработке ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и т.д., молекулярные механизмы действия этих препаратов остаются во многом неясными. В частности, не вызывает сомнений, что применение антагонистов рецептора PD1 или его лиганда, PD-L1, вызывает активацию Т-клеточного противоопухолевого иммунитета. Однако, молекулярные события, лежащие в основе этого феномена, остаются неизученными. Две работы, опубликованные в 2017 году, демонстрируют, что основным звеном PD1-опосредованной регуляции Т-лимфоцитов является другой Т-клеточный рецептор, CD28. При воздействии на клетки фактора PD-L1 происходит фосфорилирование PD1-рецептора; в результате фосфорилированный PD1 привлекает на себя сигнальные молекулы (в частности, фосфатазу SHP2), которые, в свою очередь, оказывают регу-

лирующее воздействие на CD28 – они дефосфорилируют CD28 и препятствуют активации Т-клеток. Примечательно, что эффект от иммунотерапии, направленной на подавление сигнального каскада PD1/PD-L1, наблюдается только в случае ко-стимуляции CD28. Более того, специфическая инактивация CD28 сопровождается утратой противоопухолевой активности со стороны PD1-антагонистов. Таким образом, CD28 представляется перспективным предиктивным маркером и потенциальной мишенью для усиления эффективности иммунной терапии [20–22].

Одним из ключевых компонентов регуляции иммунитета является главный комплекс гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) – совокупность белок-кодирующих генов, открытых в ходе изучения проблем иммунного отторжения органов при аллогенной трансплантации. У человека этот комплекс генов получил название HLA (human leukocyte antigen); следует прокомментировать, что употребление термина «антиген» отражает преимущественно историю открытия этого комплекса и не имеет прямого отношения к его функциям. Гены МНС/HLA делятся на 2 класса: первый класс участвует в распознавании внутриклеточных чужеродных или изменённых белков, а второй – в борьбе с внеклеточными чужеродными молекулами. Непосредственное отношение к противоопухолевой защите имеют гены МНС/HLA класса I. Они кодируют белки, расположенные на поверхности клетки; в случае появления мутированного белка внутри клетки и его физиологического распада в протеасомах образуются мутированные пептиды. При удачной комплементарности с белками МНС/HLA класса I последние презентуют мутированный пептид клеткам иммунной защиты, что приводит к уничтожению клетки-хозяина. Последовательности генов МНС/HLA отличаются исключительным популяционным разнообразием (полиморфизмом) – именно с этим феноменом, обуславливающим иммунологическую индивидуальность человека, связана проблема отторжения пересаженных органов. Индивидуальные особенности системы HLA ассоциированы с риском развития целого ряда заболеваний, особенно аутоиммунных патологий. В этом контексте вполне ожидаемыми оказались клинические наблюдения, свидетельствующие о причастности полиморфизма МНС/HLA класса I к ответу на иммунотерапию. В частности, наилучший ответ наблюдался у пациентов с максимальным разнообразием аллелей по локусам A, B и C (максимальной гетерозиготностью), а также носителей варианта HLA-B44. Напротив, худшие результаты иммунотерапии отмечались у тех пациентов, опухоль которых утратила один из аллелей системы МНС/HLA класса I (потеря гетерозиготности, LOH), а также у больных с вариантом HLA-B62 [23].

Причастность микробиоты кишечника к формированию ответа опухоли на иммунную терапию была многократно продемонстрирована в экспериментах на мышах. В 2017 году появилась первая работа, под-

твердившая эту же закономерность у человека. Gopalakrishnan et al. [24] проанализировали микробный состав кала 43 пациентов, получавших анти-PD-1 терапию по поводу меланомы. Вероятность ответа достоверно коррелировала с присутствием в кишечнике бактерий семейства Ruminococcaceae. Сходные по своей сути данные были получены в исследовании Routy et al. [25].

Применение иммунотерапии сопряжено с новыми побочными эффектами и рисками, которые ранее никогда не наблюдались в клинической онкологии. Например, исследователи из Института им. Гюстава Русси обнаружили, что при назначении ингибиторов PD1/PD-L1 примерно у 9% пациентов вместо ожидаемого лечебного эффекта наблюдается парадоксальное ускорение опухолевого роста! Подобный вывод сделан на основе сопоставления динамики роста опухоли до и после терапии. Явление так называемой гиперпрогрессии особенно часто наблюдается у пациентов, возраст которых превышает 65 лет [26]. В целом, это наблюдение согласуется с данными о том, что в организме человека существуют биологические молекулы (цитокины) с двойным механизмом действия: они могут не только стимулировать пролиферацию иммунных клеток, но и оказывать аналогичное воздействие на злокачественные новообразования.

Увеличение интереса к иммунотерапии приводит к тому, что даже механизм действия привычных противоопухолевых препаратов подвергается определённому пересмотру. В частности, исследование Goel et al. [27] продемонстрировало причастность ингибиторов циклин-зависимых киназ к активации противоопухолевого иммунитета.

Поиск новых подходов к терапии опухолей, содержащих мутации в генах RAS и IDH1/2

Мутированные белки семейства RAS (KRAS, NRAS, HRAS) характерны для значительной части опухолей толстой кишки, поджелудочной железы, кожи, лёгкого и т.д. Несмотря на то, что мутации в генах RAS приводят к конформационным изменениям соответствующих белков-продуктов, создание ингибиторов мутированных молекул KRAS, NRAS, HRAS остаётся нерешённой задачей [28]. Поиск принципиально новых подходов к лечению RAS-индуцированных раков объявлено Национальным институтом рака США в качестве приоритетной задачи. В частности, результатом мутаций в генах RAS является активация киназы MEK; ингибиторы MEK продемонстрировали противоопухолевую активность в отношении RAS-индуцированных новообразований, однако эффект от подобной терапии наблюдался в достаточно ограниченном диапазоне.

Sun et al. [29] изучали адаптивный ответ опухолевых клеток на воздействие ингибиторов фермента PARP. Они обнаружили, что инактивация PARP сопровождается компенсаторной активацией каскада RAS/

MEK. Соответственно, комбинированное применение ингибиторов MEK и PARP оказывало специфический сдерживающий эффект на клеточные линии, содержащие мутации в генах семейства RAS. Более того, применение этой комбинации замедляло рост опухолей у экспериментальных мышей. Механизм сенситизации RAS-мутированных опухолей к ингибиторам PARP посредством угнетения функции киназы MEK, по-видимому, опосредуется восстановлением экспрессии киназы FOXO3a. В целом, представленные эксперименты являются достаточным основанием для инициации клинических испытаний, включающих онкологических пациентов с мутациями в генах RAS.

Другим достаточно неожиданным направлением применения ингибиторов PARP могут оказаться опухоли, содержащие мутацию в гене IDH1 или IDH2, прежде всего, глиобластомы. Мутации IDH1/2 – генов, кодирующих разновидности ферментов изоцитрат-дегидрогеназы – приводят к накоплению одного из изомеров 2-гидроксиглутарата (2HG), так называемого (R)-2HG. Это, в свою очередь, приводит к фенотипу «BRCAness» – инактивации модуля репарации ДНК, использующего в своей работе гомологичную рекомбинацию. Чувствительность таких опухолей к ингибиторам PARP уже продемонстрирована в многочисленных взаимодополняющих экспериментах [30].

Инновационные тесты для клинического анализа опухолей

Огромное внимание уделяется разработке новых подходов, направленных на персонализацию лечения онкологических больных [31]. В развитых странах почти рутинным тестом становится полноэкзомное секвенирование, позволяющее проанализировать полную нуклеотидную последовательность генома и выявить мутации, ассоциированные с ответом на ту или иную терапию. К сожалению, клиническая эффективность подобной процедуры представляется несколько ограниченной: потенциально значимые мутации выявляются примерно лишь у 10% онкологических пациентов [32, 33]. При этом необходимо делать поправку на тот факт, что данные расчёты ориентированы на США, т.е. на страну с практически неограниченным доступом к клиническим испытаниям новых экспериментальных таргетных препаратов. В других странах, например, в условиях Российской Федерации, где клинические испытания фазы I являются редкостью, шансы подобрать доступное лечение посредством полноэкзомного секвенирования становятся ещё меньше. Альтернативой генетическому анализу являются функциональные лекарственные тесты, в ходе которых опухолевые клетки от каждого пациента культивируются в чашках Петри или на экспериментальных животных. Полученные клеточные линии или опухоли подвергаются воздействию набора противоопухолевых препаратов, при этом выбор оптимального лечения осуществляется именно на основе результатов данной лабораторной

процедуры. По своей идеологии эти эксперименты очень напоминают тесты на чувствительность бактерий к антибиотикам – использование последних уже много десятков лет назад стало абсолютно рутинной практикой.

Большую популярность получили технологии, позволяющие перевивать опухоли индивидуальных пациентов экспериментальным мышам [34]. Подразумевается, что при подобном клонировании опухоль поддерживается в условиях *in vivo* и, следовательно, сохраняет свои нативные свойства. Подобные опухоли называются ксенографтами. Считается, что ксенографты в выгодную сторону отличаются от персональных опухолевых клеточных линий, т.к. последние подвергаются значительной селекции субклонов в условиях культивирования *in vitro*. В теории, персонализированное клонирование опухолей позволяет проводить индивидуальные лекарственные тесты для каждого отдельно взятого новообразования. Например, в случае ксенографтов для каждого онкологического пациента создаётся серия мышей, которым перевита именно его опухоль. Мыши получают различные лекарственные препараты или их комбинации, при этом наилучшая схема лечения подбирается именно по результатам подобного теста.

Разумеется, подобные подходы представляются оправданными только в том случае, если спектр лекарственной чувствительности перевитой опухоли соответствует таковому в исходном новообразовании. Ben-David et al. [35] предприняли систематический анализ генетического портрета ксенографтов, полученных от пациентов с различными разновидностями рака. Оказалось, что кариотип ксенографтов далеко не всегда соответствует таковому в первичной карциноме. Для некоторых хромосомных локусов наблюдалась тенденция к накоплению дисбалансов в процессе культивирования на мышах. Напротив, другие хромосомные нарушения демонстрировали склонность к утрате в процессе пассирования на экспериментальных животных. Подобные изменения генетического портрета, наблюдаемые при культивировании опухолей *ex vivo*, имеют самое непосредственное отношение к тестам на лекарственную чувствительность. Действительно, особенности кариотипа новообразования напрямую коррелируют со спектром ответа на те или иные противоопухолевые препараты. Соответственно, изменения структуры хромосом, наблюдаемые Ben-David et al. [35] при получении ксенографтов из первичных опухолей, дают объяснение ограниченной корреляции между результатами соответствующих лекарственных тестов и непосредственным ответом опухоли на лечение.

В целом, использование мышей для культивирования индивидуальных опухолей сопряжено с большими сложностями и значительными затратами. В этом контексте огромное внимание научной и медицинской общественности привлекла работа Fior et al.

[36], в которой исследователи приспособили аквариумную рыбку Zebrafish для получения ксенографтов опухолей человека. Учёные продемонстрировали, что, в отличие от мышей, этот процесс занимает всего несколько дней и позволяет получить важные результаты о спектре химиочувствительности новообразований [36, 37].

Другим направлением разработки моделей для персонализированного подбора лекарственных средств является создание органоидов. В этом случае клетки, полученные из опухоли, культивируют не на чашке Петри, а в специальном трёхмерном матриксе, созданном из материалов биологического происхождения. Для воссоздания естественного физиологического фона к культуре органоидов добавляется большое количество различных факторов роста. Считается, что культуры органоидов в большей степени отражают биологические особенности тканей опухолей по сравнению с клеточными линиями [38–40].

Наследственные опухолевые синдромы

Наследственные раки являются наиболее частой медико-генетической патологией – как минимум 1–2% людей имеют в своём геноме патогенную мутацию, ассоциированную с практически фатальным риском возникновения опухоли в определённом органе. Наиболее известной разновидностью наследственного онкологического заболевания является синдром рака молочной железы и яичников («синдром Анжелины Джоли»), сопряжённый с носительством мутации в гене BRCA1. Мутация этого гена передаётся от родителей, поэтому каждая клетка организма содержит дефектный аллель BRCA1. Тем не менее, человек до определённого момента остаётся абсолютно здоровым, т.к. все необходимые функции обеспечиваются вторым аллелем данного гена. Развитие рака связано с утратой оставшейся копии BRCA1 в одной из клеток рака молочной железы или яичника – при этом возникает уникальное терапевтическое окно, т.к. BRCA1-дефицитные клетки, в отличие от нормальных, демонстрируют дефект одного из модулей репарации ДНК. Именно на этом феномене основан выраженный опухолеспецифический эффект целого ряда лекарственных препаратов (цисплатин, митомицин, ингибиторы PARP и т.д.).

Неожиданные результаты продемонстрировали исследование, направленные на изучение особенностей ответа на терапию наследственных карцином яичника [41]. Рак яичника, как правило, выявляется уже на поздних, неоперабельных стадиях. Лечение таких пациенток начинается с химиотерапии. Наследственные карциномы, как упоминалось выше, практически всегда демонстрируют почти полный регресс в ходе всего нескольких курсов терапии препаратами платины. Следующим этапом лечения является операция, в ходе которой хирург полностью удаляет остаточные опухолевые массы. После опера-

ции пациентки получают ту же схему химиотерапии для предотвращения рецидива. Несмотря на столь эффективное и обоснованное лечение, практически у всех пациенток через 1–3 года после окончания лечения наблюдается рецидив заболевания.

Исследователи сравнили статус гена BRCA1 в исходных опухолях и в материале, удалённом после операции. Оказалось, что в течение всего нескольких недель предоперационной терапии опухоль кардинально меняет свои свойства: если исходная карцинома демонстрирует утрату второго аллеля BRCA1, то в процессе системного лечения происходит полное замещение опухолевой массы BRCA1-профицитными клетками. Этот феномен связан с тем, что, оказывается, даже в первичных (т.е. хемонаивных) опухолях присутствуют единичные клетки с сохранной функцией гена BRCA1.

Данное исследование ставит под сомнение сразу несколько догм. Во-первых, утрата оставшегося аллеля не является первым событием в патогенезе BRCA1-ассоциированных раков. Во-вторых, назначение после операции такой же схемы химиотерапии, которая применялась до операции, не имеет смысла, даже если предоперационное лечение продемонстрировало выраженный эффект. По-видимому, именно селекция резистентных клеток, персистирующих в опухоли ещё до начала лечения, объясняет неизбежность рецидивов рака яичника. В-третьих, представленные наблюдения создают ощущение, что чувствительные к терапии популяции опухолевых клеток погибают практически моментально, в течение первых недель лечения; это ставит под сомнение целесообразность длительных курсов химиотерапии.

Примечательно, что многие предшествующие работы уже демонстрировали восстановление функции генов BRCA1 и BRCA2 в опухолевых клетках в процессе лечения, однако этот процесс подразумевал возникновение второй мутации в поражённом гене и требовал очень длительной экспозиции пациенток к химиотерапии. В исследовании Sokolenko et al. [41] продемонстрирован альтернативный механизм достижения этого же эффекта; в данном случае речь идёт не о модификации последовательности гена BRCA1 в ходе лечения, а о массивной экспансии BRCA1-профицитных клеток, которые присутствовали в опухоли ещё до назначения цитостатических препаратов. В целом, сам факт персистенции единичных BRCA1-профицитных клеток в хемонаивных опухолях объясняет краткосрочность лечебного эффекта цисплатина и PARP-ингибиторов в отношении наследственных раков.

Анализ эффективности лекарственных препаратов в ходе неoadъювантной терапии

Неoadъювантная терапия изначально разрабатывалась не только как способ уменьшения объёма

операции, но и как индивидуализированный *in vivo* лекарственный тест. Представляют интерес несколько современных исследований, посвящённых различным аспектам неoadъювантной терапии. Giltneane et al. [42] изучали пациенток с ER+/HER2-раком молочной железы (РМЖ), которые получали короткий (10–21 день) курс летрозолола непосредственно до операции. В 79% случаев назначение ингибитора ароматазы сопровождалось уменьшением пролиферативной активности опухоли, что свидетельствовало о хорошем эффекте от лечения. Однако, у 21% женщин индекс пролиферативной активности оставался практически неизменным. Эти карциномы были подвергнуты полноэкзомному секвенированию. Анализ механизмов резистентности к летрозолу выявил целый ряд дискретных генетических событий, в частности, амплификацию генов FGFR1 и CCND1. Соответственно, применение ингибиторов FGFR1 и циклин-зависимых киназ (молекул, активирующихся в результате амплификации CCND1), позволяло преодолеть резистентность к летрозолу на экспериментальных моделях. Среди других особенностей летрозол-резистентных опухолей можно отметить появление химерных транскриптов, содержащих фрагменты нуклеотидной последовательности рецептора эстрогенов.

Ещё один способ приобретения устойчивости РМЖ к ингибиторам ароматазы был представлен в работе Magnani et al. [43]. Этот механизм заключается в амплификации гена CYP19A1, кодирующего саму мишень для летрозолола, анастрозолола и экземестана – фермента ароматазы. В результате опухоль сама начинает продуцировать эстрогены, которые связываются с ER и стимулируют опухолевый рост. Этот путь приобретения резистентности к терапии характерен примерно для каждой пятой пациентки, получавшей длительное лечение ингибиторами ароматазы [43].

Не вызывает сомнений, что биологические свойства новообразования могут меняться не только в результате длительного лечения опухолей, но даже в ходе краткосрочных курсов неoadъювантной терапии. Masuda et al. [44] учли этот фактор при планировании клинического испытания, включавшего пациенток с РМЖ: идея исследования заключалась в том, что остаточные опухолевые клетки, сохранившиеся в ходе воздействия предоперационной терапии, могут быть уничтожены посредством смены цитостатического препарата. В исследование включались пациентки, которые получали неoadъювантную терапию с использованием антрациклинов и/или таксанов. Если в результате предоперационной терапии не было достигнуто полного морфологического ответа, пациентки рандомизировались на две группы. В первом случае большим к стандартной радиотерапии и эндокринной терапии добавлялся капецитабин (n=443). Группа контроля (n=444) получала только радиотерапию и эндокринную терапию, в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Добавление капецитабина позволило значительно увеличить пропорцию пациенток, пере-

живших 5-летний период без признаков прогрессирования заболевания (74,1% vs 67,6%).

«Мега-проекты» в исследованиях рака

Одной из наиболее заметных инициатив этого десятилетия является всестороннее изучение соматических мутаций, ассоциированных с развитием опухолей. Ежегодно систематическому секвенированию подвергаются огромные коллекции карцином, представленные десятками разновидностей новообразований. Например, Cambell et al. [45] представили результаты секвенирования геномов более 81 тысячи различных опухолей. Они установили, что определённая часть неоплазм вызвана мутациями в генах ДНК-полимераз POLD1 и POLE. В результате этих мутаций при репликации ДНК накапливаются многочисленные ошибки. Таким образом, карциномы, развившиеся вследствие повреждений POLD1 или POLE, имеют огромное количество мутаций и, следовательно, характеризуются высокой степенью иммуногенности. В определённой мере этот феномен похож на явление микросателлитной нестабильности – фенотипическое состояние опухоли, вызванное инактивацией генов репарации неспаренных оснований ДНК.

Интересные наблюдения опубликованы Turner et al. [46]. Исследователи установили, что увеличение копияности онкогенов – процесс, называемый амплификацией – практически всегда сопровождается образованием так называемой экстрахромосомальной ДНК. Продукция кольцевых молекул ДНК, содержащих множественные копии активированных онкогенов, была продемонстрирована в опухолевых клетках ещё в 1980-е гг. Новизна результатов исследования Turner et al. [46] состоит в том, что именно экстрахромосомальная амплификация онкогенов обеспечивает наибольший уровень активации последних. Экстрахромосомальная ДНК детектируется примерно в половине опухолей человека, но при этом никогда не выявляется в нормальных клетках.

До недавнего времени анализ мутаций в карциномах ограничивался преимущественно кодирующими областями генов. Rheinbay et al. [47] выполнили исследование, направленное на изучение промоторов – регуляторных участков генов, расположенных не-

посредственно до сайта инициации транскрипции. Анализ 360 новообразований молочной железы выявил как минимум 3 гена, характеризующихся не только мутациями их промоторов, но и соответствующими изменениями уровня экспрессии транскриптов. Во-первых, это хорошо известный ген FOXA1 – увеличение его экспрессии часто наблюдается в эстроген-чувствительных карциномах молочной железы. Помимо этого, соматические повреждения промоторов обнаружены в двух генах, продуцирующих длинные некодирующие РНК – RMRP и NEAT1 [47, 48].

В то же время, существует целый ряд мега-проектов, предусматривающих системный подход по нескольким взаимодополняющим направлениям исследования рака. Например, McDonald et al. [49] выполнили систематический поиск генов, инактивация которых может оказаться губительной для опухолевой клетки. В качестве инструмента для «выключения» генов применяли короткие интерферирующие РНК, которые способны распознавать комплементарные нуклеотидные последовательности внутри гена-мишени и инактивировать функцию последнего. В результате проанализировано 7837 генов в 398 клеточных линиях – масштабы этого эксперимента поражают воображение! Выявлены генетические элементы, ассоциированные с поддержанием жизнеспособности опухолевых клеток [49]. Сходная по своему направлению работа опубликована в этом же номере журнала Cell другим коллективом учёных [50].

В сопоставимой по своим масштабам инициативе Консорциум по фенотипированию мышей выполнил масштабные нокаутные эксперименты. Под нокаутом подразумевается специфическое выключение функции гена. Если нокаут выполняется в отношении зародышевых клеток, то взрослое животное обладает соответствующим генетическим дефектом – подобный подход широко применяется для изучения биологической функции различных генов, а также для моделирования наследственных заболеваний. Упомянутый выше Консорциум сообщил о создании коллекции моделей, полученной на основе нокаута 3328 генов – это уникальное по масштабу мероприятие, несомненно, окажет огромное влияние на развитие биомедицинской науки [51–53].

Список литературы

1. Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E., Clancy T.E., Zhang X., Cai D., Neuberg D., Huang K., Guevara F., Nelson T., Cibipashvili O., Hagan T., Walker M., Ramachandran A., Diosdado B., Serna G., Mulet N., Landolfi S., Ramon Y., Cajal S., Fasani R., Aguirre A.J., Ng K., Élez E., Ogino S., Taberero J., Fuchs C.S., Hahn W.C., Nuciforo P., Meyerson M. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer // Science. – 2017. – Vol. 358, №6369. – P. 1443–1448.
2. Ramos A., Hemann M.T. Drugs, Bugs, and Cancer: Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance in Colorectal Cancer. Cell. – 2017 Jul 27. – 170 (3). – P. 411–413.
3. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsbeth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy // Cell. – 2017. – Vol. 170, №3. – P. 548–563. e16.

4. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Soucek P., Kunicka T., Liska V., Bruba J., Neary P., Dezeewu N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J.H., Hughes D.J. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 33, №8. – P. 1381–90.
5. Mima K., Sukaawa Y., Nishihara R., Qian Z.R., Yamauchi M., Inamura K., Kim S.A., Masuda A., Nowak J.A., Nosho K., Kostic A.D., Giannakis M., Watanabe H., Bullman S., Milner D.A., Harris C.C., Giovannucci E., Garraway L.A., Freeman G.J., Dranoff G., Chan A.T., Garrett W.S., Huttenhower C., Fuchs C.S., Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1, №5. – P. 653–61.
6. Geller L.T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O.H., Sbental N., Nejman D., Gavert N., Zwang Y., Cooper Z.A., Shee K., Thaiss C.A., Reuben A., Livny J., Avraham R., Frederick D.T., Ligorio M., Chatman K., Johnston S.E., Mosber C.M., Brandis A., Fuks G., Gurbatri C., Gopalakrishnan V., Kim M., Hurd M.W., Katz M., Fleming J., Maitra A., Smith D.A., Skalak M., Bu J., Michaud M., Trauger S.A., Barsback I., Golan T., Sandbank J., Flaberty K.T., Mandinova A., Garrett W.S., Thayer S.P., Ferrone C.R., Huttenhower C., Bhatia S.N., Gevers D., Wargo J.A., Golub T.R., Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine // *Science.* – 2017. – Vol. 357, №6356. – P. 1156–1160.
7. Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., AlBakir M., Gronroos E., Zambrana F., Endozo R., Bi W.L., Femmessy F.M., Sponer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackball F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Karebt S., Shab R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N., Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hacksbaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution // *Nature.* – 2017. – Vol. 545, №7655. – P. 446–451.
8. Bardelli A. Medical research: Personalized test tracks cancer relapse // *Nature.* – 2017. – Vol. 545, №7655. – P. 417–418.
9. Hsu P.P., Shaw A.T. Lung Cancer: A Wily Genetic Opponent // *Cell.* – 2017. – Vol. 169, №5. – P. 777–779.
10. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackball F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hacksbaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, №22. – P. 2109–2121.
11. Makohon-Moore A.P., Zhang M., Reiter J.G., Bozic I., Allen B., Kundu D., Chatterjee K., Wong F., Jiao Y., Kobutek Z.A., Hong J., Attiyeh M., Javier B., Wood L.D., Hruban R.H., Nowak M.A., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Jacobuzio-Donabue C.A. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, №3. – P. 358–366.
12. Jiménez-Sánchez A., Memon D., Pourpe S., Veeraraghavan H., Li Y., Vargas H.A., Gill M.B., Park K.J., Zivanovic O., Konner J., Ricca J., Zamarin D., Walthers T., Agbajanian C., Wolchok J.D., Sala E., Merghoub T., Snyder A., Miller M.L. Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient // *Cell.* – 2017. – Vol. 170, №5. – P. 927–938. e20.
13. McGranahan N., Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future // *Cell.* – 2017. – Vol. 168, №4. – P. 613–628.
14. Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer // *Science.* – 2017. – Vol. 357, №6346. – P. 55–60.
15. Markowitz S.D. Cancer bypasses the lymph nodes // *Science.* – 2017. – Vol. 357, №6346. – P. 35–36.
16. Damelin M., Bankovich A., Bernstein J., Lucas J., Chen L., Williams S., Park A., Aguilar J., Ernstoff E., Charati M., Dushin R., Aujay M., Lee C., Ramoth H., Milton M., Hampl J., Lazetic S., Pulito V., Rosfjord E., Sun Y., King L., Barletta F., Betts A., Guffroy M., Falabattipisheb H., O'Donnell C.J., Stull R., Pysz M., Escarpe P., Liu D., Foord O., Gerber H.P., Sapra P., Dylla S.J. A PTK7-targeted antibody-drug conjugate reduces tumor-initiating cells and induces sustained tumor regressions // *Sci Transl Med.* – 2017. – Vol. 9, №372. – pii: eaag2611.
17. Gob J.Y., Feng M., Wang W., Oguz G., Yatim S.M.J.M., Lee P.L., Bao Y., Lim T.H., Wang P., Tam W.L., Kodahl A.R., Lyng M.B., Sarma S., Lin S.Y., Lezhava A., Yap Y.S., Lim A.S.T., Hoon D.S.B., Ditzel H.J., Lee S.C., Tan E.Y., Yu Q. Chromosome 1q21.3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23, №11. – P. 1319–1330.
18. Doroshow J.H., Simon R.M. On the Design of Combination Cancer Therapy // *Cell.* – 2017. – Vol. 171, №7. – P. 1476–1478.

19. Palmer A.C., Sorger P.K. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, №7. – P. 1678–1691. e13.
20. Cloutier D.L., Ohashi P.S. Costimulation, a surprising connection for immunotherapy // *Science*. – 2017. – Vol. 355, №6332. – P. 1373–1374.
21. Hui E., Cheung J., Zhu J., Su X., Taylor M.J., Wallweber H.A., Sasmal D.K., Huang J., Kim J.M., Mellman I., Vale R.D. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition // *Science*. – 2017. – Vol. 355, №6332. – P. 1428–1433.
22. Kampborst A.O., Wieland A., Nasti T., Yang S., Zhang R., Barber D.L., Konieczny B.T., Daugherty C.Z., Koenig L., Yu K., Sica G.L., Sharpe A.H., Freeman G.J., Blazar B.R., Turka L.A., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Ramalingam S.S., Araki K., Ahmed R. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent // *Science*. – 2017. – Vol. 355, №6332. – P. 1423–1427.
23. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy // *Science*. – 2018. – Vol. 359, №6375. – P. 582–587.
24. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C., Cogdill A.P., Zhao L., Hudgens C.W., Hutchinson D.S., Manzo T., Petaccia de Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen W.S., Reddy S.M., Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen P.L., Shpall E.J., Rezvani K., Alousi A.M., Chemaly R.F., Shelburne S., Vence L.M., Okbuysen P.C., Jensen V.B., Swennes A.G., McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman J.L., Haydu L.E., Burton E.M., Gardner J.M., Sirmans E., Hu J., Lazar A.J., Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza I.C., Hwu W.J., Patel S.P., Woodman S.E., Amaria R.N., Davies M.A., Gershenwald J.E., Hwu P., Lee J.E., Zhang J., Coussens L.M., Cooper Z.A., Futreal P.A., Daniel C.R., Ajami N.J., Petrosino J.F., Tetzlaff M.T., Sharma P., Allison J.P., Jenq R.R., Wargo J.A. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // *Science*. – 2018. – Vol. 359, №6371. – P. 97–103.
25. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragon L., Jacquilot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // *Science*. – 2018. – Vol. 359, №6371. – P. 91–97.
26. Champiat S., Derclé L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S., Chaput N., Eggermont A., Marabelle A., Soria J.C., Ferté C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1 // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23, №8. – P. 1920–1928.
27. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Brinjones H., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S., Metzger-Filho O., Hoog J., Ellis M.J., Ma C.X., Ramm S., Krop I.E., Winer E.P., Roberts T.M., Kim H.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity // *Nature*. – 2017. – Vol. 548, №7668. – P. 471–475.
28. Papke B., Der C.J. Drugging RAS: Know the enemy // *Science*. – 2017. – Vol. 355, №6330. – P. 1158–1163.
29. Sun C., Fang Y., Yin J., Chen J., Ju Z., Zhang D., Chen X., Vellano C.P., Jeong K.J., Ng P.K., Eterovic A.K.B., Bholra N.H., Lu Y., Westin S.N., Grandis J.R., Lin S.Y., Scott K.L., Peng G., Brugge J., Mills G.B. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers // *Sci Transl Med*. – 2017. – Vol. 9, №392.
30. Sulkowski P.L., Corso C.D., Robinson N.D., Scanlon S.E., Pursbouse K.R., Bai H., Liu Y., Sundaram R.K., Hegam D.C., Fons N.R., Breuer G.A., Song Y., Mishra-Gorur K., De Feyter H.M., de Graaf R.A., Survtseva Y.V., Kachman M., Halene S., Günel M., Glazer P.M., Bindra R.S. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity // *Sci Transl Med*. – 2017. – Vol. 9, №375.
31. Dienstmann R., Tabernero J. Cancer: A precision approach to tumour treatment // *Nature*. – 2017. – Vol. 548, №7665. – P. 40–41.
32. Pauli C., Hopkins B.D., Prandi D., Shaw R., Fedrizzi T., Sboner A., Sailer V., Augello M., Puca L., Rosati R., McNary T.J., Churakova Y., Cheung C., Triscott J., Pisapia D., Rao R., Mosquera J.M., Robinson B., Faltas B.M., Emerling B.E., Gadi V.K., Bernard B., Elemento O., Beltran H., Demichelis F., Kemp C.J., Grandori C., Cantley L.C., Rubin M.A. Personalized In Vitro and In Vivo Cancer Models to Guide Precision Medicine // *Cancer Discov*. – 2017. – Vol. 7, №5. – P. 462–477.
33. Zehir A., Benayed R., Shab R.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasan P., Gao J., Chakravarty D., Devlin S.M., Hellmann M.D., Barron D.A., Schram A.M., Hameed M., Dogan S., Ross D.S., Hechtman J.F., DeLair D.F., Yao J., Mandelker D.L., Cheng D.T., Chandramohan R., Mobanty A.S., Ptashkin R.N., Jayakumar G., Prasad M., Syed M.H., Rema A.B., Liu Z.Y., Nafa K., Borsu L., Sadowska J., Casanova J., Bacares R., Kiecka I.J., Razumova A., Son J.B., Stewart L., Baldi T., Mullaney K.A., Al-Ahmadie H., Vakiani E., Abeshouse A.A., Penson A.V., Jonsson P., Camacho N., Chang M.T., Won H.H., Gross B.E., Kundra R., Heins Z.J., Chen H.W., Phillips S., Zhang H., Wang J., Ochoa A., Wills J., Eubank M., Thomas S.B., Gardos S.M., Reales D.N., Galle J., Durany R., Cambria R., Abida W., Cercek A., Feldman D.R., Gounder M.M., Hakimi A.A., Harding J.J., Iyer G., Janjigian Y.Y., Jordan E.J., Kelly C.M., Lowery M.A., Morris L.G.T., Omuro A.M., Raj N., Razavi P., Shoushtari A.N., Shukla N., Soumerai T.E., Varghese A.M., Yaeger R., Coleman J., Bochner B., Riely G.J., Saltz L.B., Scher H.I., Sabbatini P.J., Robson M.E., Klimstra D.S., Taylor B.S., Baselga J.,

Schultz N., Hyman D.M., Arcila M.E., Solit D.B., Ladanyi M., Berger M.F. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23, №6. – P. 703–713.

34. Stewart E., Federico S.M., Chen X., Shelat A.A., Bradley C., Gordon B., Karlstrom A., Twarog N.R., Clay M.R., Babrami A., Freeman B.B. 3rd, Xu B., Zhou X., Wu J., Honnell V., Ocarz M., Blankenship K., Dapper J., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J., Zhang J., Easton J., Pappo A., Dyer M.A. Orthotopic patient-derived xenografts of paediatric solid tumours // *Nature.* – 2017. – Vol. 549, №7670. – P. 96–100.

35. Ben-David U., Ha G., Tseng Y.Y., Greenwald N.F., Oh C., Shib J., McFarland J.M., Wong B., Boehm J.S., Beroukhi R., Golub T.R. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, №11. – P. 1567–1575.

36. Fior R., Póvoa V., Mendes R.V., Carvalho T., Gomes A., Figueiredo N., Ferreira M.G. Single-cell functional and chemosensitive profiling of combinatorial colorectal therapy in zebrafish xenografts // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114, №39. – E8234–E8243.

37. Leslie M. Zebrafish larvae could help to personalize cancer treatments. *Science.* 2017 Aug 25. – Vol. 357 (6353). – P. 745.

38. Broutier L., Mastrogiovanni G., Verstegen M.M., Francies H.E., Gavarró L.M., Bradshaw C.R., Allen G.E., Arnes-Benito R., Sidorova O., Gaspersz M.P., Georgakopoulos N., Koo B.K., Dietmann S., Davies S.E., Praseedom R.K., Lieshout R., Ijzermans J.N.M., Wigmore S.J., Saeb-Parsy K., Garnett M.J., van der Laan L.J., Huch M. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23, №12. – P. 1424–1435.

39. Sachs N., de Ligt J., Kopper O., Gogola E., Bounova G., Weeber F., Balgobind A.V., Wind K., Gracanin A., Begthel H., Korving J., van Boxtel R., Duarte A.A., Lelieveld D., van Hoeck A., Ernst R.F., Blokzijl F., Nijman I.J., Hoogstraat M., van de Ven M., Egan D.A., Zinzalla V., Moll J., Boj S.F., Voest E.E., Wessels L., van Diest P.J., Rottenberg S., Vries R.G.J., Cuppen E., Clevers H. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity // *Cell.* – 2018. – Vol. 172, №1–2. – P. 373–386. e10.

40. Smith A.R., Kuo C.J. Organoids lead the cancer attack // *Nat Med.* – 2017. – Vol. 23, №12. – P. 1399–1400.

41. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Klesbchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Lett.* – 2017. – №. 397. – P. 127–132.

42. Giltman J.M., Hutchinson K.E., Stricker T.P., Formisano L., Young C.D., Estrada M.V., Nixon M.J., Du L., Sanchez V., Ericsson P.G., Kuba M.G., Sanders M.E., Mu X.J., Van Allen E.M., Wagle N., Mayer I.A., Abramson V., Gómez H., Rizzo M., Toy W., Chandarlapaty S., Mayer E.L., Christiansen J., Murphy D., Fitzgerald K., Wang K., Ross J.S., Miller V.A., Stephens P.J., Yelensky R., Garraway L., Shyr Y., Meszoely I., Balko J.M., Arteaga C.L. Genomic profiling of ER(+) breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance // *Sci Transl Med.* – 2017. – Vol. 9, №402. – pii: eaai7993.

43. Magnani L., Frigè G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Versbure P.J., Barozzi I., Vircillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A., Viale G., Neri A., Ali S., Colleoni M.A., Pruneri G., Minucci S. Corrigendum: Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, №6. – P. 970.

44. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Im Y.H., Lee E.S., Yokota I., Kuroi K., Im S.A., Park B.W., Kim S.B., Yanagita Y., Obno S., Takao S., Aogi K., Iwata H., Jeong J., Kim A., Park K.H., Sasano H., Ohashi Y., Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, №22. – P. 2147–2159.

45. Campbell B.B., Light N., Fabrizio D., Zatzman M., Fuligni F., de Borja R., Davidson S., Edwards M., Elvin J.A., Hodel K.P., Zaburancik W.J., Suo Z., Lipman T., Wimmer K., Kratz C.P., Bowers D.C., Laetsch T.W., Dunn G.P., Johanns T.M., Grimmer M.R., Smirnov I.V., Larouche V., Samuel D., Bronsema A., Osborn M., Stearns D., Raman P., Cole K.A., Storm P.B., Yalon M., Opocher E., Mason G., Thomas G.A., Sabel M., George B., Ziegler D.S., Lindhorst S., Issai V.M., Constantini S., Toledano H., Elbasid R., Farah R., Dvir R., Dirks P., Huang A., Galati M.A., Chung J., Ramaswamy V., Irwin M.S., Aronson M., Durno C., Taylor M.D., Rechavi G., Maris J.M., Bouffet E., Hawkins C., Costello J.F., Meyn M.S., Pursell Z.F., Malkin D., Tabori U., Shlien A. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer // *Cell.* – 2017. – Vol. 171, №5. – P. 1042–1056. e10.

46. Turner K.M., Deshpande V., Beyter D., Koga T., Rusert J., Lee C., Li B., Arden K., Ren B., Nathanson D.A., Kornblum H.I., Taylor M.D., Kausbal S., Cavenee W.K., Wechsler-Reya R., Furnari F.B., Vandenberg S.R., Rao P.N., Wabl G.M., Bafna V., Mischel P.S. Extrachromosomal oncogene amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity // *Nature.* – 2017. – Vol. 543, №7643. – P. 122–125.

47. Rheinbay E., Parasuraman P., Grimsby J., Tiao G., Engreitz J.M., Kim J., Lawrence M.S., Taylor-Weiner A., Rodriguez-Cuevas S., Rosenberg M., Hess J., Stewart C., Maruvka Y.E., Stojanov P., Cortes M.L., Seepo S., Cibulskis C., Tracy A., Pugh T.J., Lee J., Zheng Z., Ellis L.W., Iafrate A.J., Boehm J.S., Gabriel S.B., Meyerson M., Golub T.R., Baselga J., Hidalgo-Miranda A., Shioda T., Bernardis A., Lander E.S., Getz G. Recurrent and functional regulatory mutations in breast cancer // *Nature.* – 2017. – Vol. 547, №7661. – P. 55–60.

48. Kumar S., Gerstein M. Cancer genomics: Less is more in the hunt for driver mutations // *Nature.* – 2017. – Vol. 547, №7661. – P. 40–41.

49. McDonald E.R. 3rd, de Weck A, Schlabach M.R., Billy E., Mavrakis K.J., Hoffman G.R., Belur D., Castelletti D., Frias E., Gampa K., Golji J., Kao I., Li L., Megel P., Perkins T.A., Ramadan N., Ruddy D.A., Silver S.J., Sovath S., Stump M., Weber O., Widmer R., Yu J., Yu K., Yue Y., Abramowski D., Ackley E., Barrett R., Berger J., Bernard J.L., Billig R., Brachmann S.M., Buxton F., Caothien R., Causbi J.X., Chung F.S., Cortés-Cros M., deBeaumont R.S., Delaunay C., Desplat A., Duong W., Dwozke D.A., Eldridge R.S., Farsidjani A., Feng F., Feng J., Flemming D., Forrester W., Galli G.G., Gao Z., Gauter F., Gibaja V., Haas K., Hattenberger M., Hood T., Hurov K.E., Jagani Z., Jenal M., Johnson J.A., Jones M.D., Kapoor A., Korn J., Liu J., Liu Q., Liu S., Liu Y., Loo A.T., Macchi K.J., Martin T., McAllister G., Meyer A., Mollé S., Pagliarini R.A., Phadke T., Repko B., Schouwey T., Shanaban F., Shen Q., Stamm C., Stephan C., Stucke V.M., Tiedt R., Varadarajan M., Venkatesan K., Vitari A.C., Wallroth M., Weiler J., Zhang J., Mickanin C., Myer V.E., Porter J.A., Lai A., Bitter H., Lees E., Keen N., Kauffmann A., Stegmeier F., Hofmann F., Schmelzle T., Sellers W.R. Project DRIVE: A Compendium of Cancer Dependencies and Synthetic Lethal Relationships Uncovered by Large-Scale, Deep RNAi Screening // *Cell*. – 2017. – Vol. 170, №3. – P. 577–592. e10.

50. Tsherniak A., Vazquez F., Montgomery P.G., Weir B.A., Kryukov G., Cowley G.S., Gill S., Harrington W.F., Pantel S., Krill-Burger J.M., Meyers R.M., Ali L., Goodale A., Lee Y., Jiang G., Hsiao J., Gerath W.F.J., Howell S., Merkel E., Ghandi M., Garraway L.A., Root D.E., Golub T.R., Boehm J.S., Hahn W.C. Defining a Cancer Dependency Map. – *Cell*. 2017 Jul 27. – Vol. 170(3). – P. 564–576. e16.

51. Meehan T.F., Conte N., West D.B., Jacobsen J.O., Mason J., Warren J., Chen C.K., Tudose I., Relac M., Matthews P., Karp N., Santos L., Fiegel T., Ring N., Westerberg H., Greenaway S., Sneddon D., Morgan H., Codner G.F., Stewart M.E., Brown J., Horner N., International Mouse Phenotyping Consortium, Haendel M., Washington N., Mungall C.J., Reynolds C.L., Gallegos J., Gailus-Durner V., Sorg T., Pavlovic G., Bower L.R., Moore M., Morse I., Gao X., Tocchini-Valentini G.P., Obata Y., Cho S.Y., Seong J.K., Seavitt J., Beaudet A.L., Dickinson M.E., Herault Y., Wurst W., de Angelis M.H., Lloyd K.C.K., Flenkner A.M., Nutter L.M.J., Neubigging S., McKerlie C., Justice M.J., Murray S.A., Swenson K.L., Braum R.E., White J.K., Bradley A., Flicek P., Wells S., Skarnes W.C., Adams D.J., Parkinson H., Mallon A.M., Brown S.D.M., Smedley D. Disease model discovery from 3 328 gene knockouts by The International Mouse Phenotyping Consortium // *Nat Genet*. – 2017. – Vol. 49, №8. – P. 1231–1238.

52. Jänne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R., Jeannin G., Vansteenkiste J., Barrios C., Franke F.A., Grinsted L., Zazulina V., Smith P., Smith I., Crinò L. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol*. – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 38–47.

53. Yang Y., Weng W., Peng J., Hong L., Yang L., Toiyama Y., Gao R., Liu M., Yin M., Pan C., Li H., Guo B., Zhu Q., Wei Q., Moyer M.P., Wang P., Cai S., Goel A., Qin H., Ma Y. Fusobacterium nucleatum Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21 // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, №4. – P. 851–866. e24.

References

1. Bullman S., Pedamallu C.S., Sicinska E., Clancy T.E., Zhang X., Cai D., Neuberg D., Huang K., Guevara F., Nelson T., Chipshvili O., Hagan T., Walker M., Ramachandran A., Diosdado B., Serna G., Mulet N., Landolfi S., Ramon Y., Cajal S., Fasani R., Aguirre A.J., Ng K., Élez E., Ogino S., Tabernero J., Fuchs C.S., Hahn W.C., Nuciforo P., Meyerson M. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017 Dec 15; 358(6369): 1443–1448.
2. Ramos A., Hemann M.T. Drugs, Bugs, and Cancer: Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance in Colorectal Cancer. *Cell*. 2017 Jul 27; 170(3): 411–413.
3. Yu T., Guo F., Yu Y., Sun T., Ma D., Han J., Qian Y., Kryczek I., Sun D., Nagarsbeth N., Chen Y., Chen H., Hong J., Zou W., Fang J.Y. Fusobacterium nucleatum Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017 Jul 27; 170(3): 548–563. e16.
4. Flanagan L., Schmid J., Ebert M., Soucek P., Kunicka T., Liska V., Bruba J., Neary P., Dezeewu N., Tommasino M., Jenab M., Prehn J.H., Hughes D.J. Fusobacterium nucleatum associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug; 33(8): 1381–90.
5. Mima K., Sukawa Y., Nishihara R., Qian Z.R., Yamauchi M., Inamura K., Kim S.A., Masuda A., Nowak J.A., Nosho K., Kostic A.D., Giannakis M., Watanabe H., Bullman S., Milner D.A., Harris C.C., Giovannucci E., Garraway L.A., Freeman G.J., Dranoff G., Chan A.T., Garrett W.S., Huttenhower C., Fuchs C.S., Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Aug; 1(5): 653–61.
6. Geller L.T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O.H., Shental N., Nejman D., Gavert N., Zwang Y., Cooper Z.A., Shee K., Thaiss C.A., Reuben A., Livny J., Avraham R., Frederick D.T., Ligorio M., Chatman K., Johnston S.E., Mosher C.M., Brandis A., Fuks G., Gurbatri C., Gopalakrishnan V., Kim M., Hurd M.W., Katz M., Fleming J., Maitra A., Smith D.A., Skalak M., Bu J., Michaud M., Trauger S.A., Barshack I., Golan T., Sandbank J., Flaberty K.T., Mandinova A., Garrett W.S., Tzayer S.P., Ferrone C.R., Huttenhower C., Bhatia S.N., Gevers D., Wargo J.A., Golub T.R., Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15; 357(6356): 1156–1160.
7. Abbosh C., Birnbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sporer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyżewska-Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Laurence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., James S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Karebt S., Shab R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S.,

Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N., Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hacksbaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017 Apr 26; 545(7655): 446-451.

8. Bardelli A. Medical research: Personalized test tracks cancer relapse. *Nature*. 2017 May 24; 545(7655): 417-418.

9. Hsu P.P., Shaw A.T. Lung Cancer: A Wily Genetic Opponent. *Cell*. 2017 May 18; 169(5): 777-779.

10. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthiews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., James S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackball F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hacksbaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1; 376(22): 2109-2121.

11. Makobon-Moore A.P., Zhang M., Reiter J.G., Bozic I., Allen B., Kundu D., Chatterjee K., Wong F., Jiao Y., Kobutek Z.A., Hong J., Attiyeh M., Javier B., Wood L.D., Hruban R.H., Nowak M.A., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Iacobuzio-Donahue C.A. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2017 Mar; 49(3): 358-366.

12. Jiménez-Sánchez A., Memon D., Pourpe S., Veeraraghavan H., Li Y., Vargas H.A., Gill M.B., Park K.J., Zivanovic O., Konner J., Ricca J., Zamarin D., Walther T., Aghajanian C., Wolchok J.D., Sala E., Merghoub T., Snyder A., Miller M.L. Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient. *Cell*. 2017 Aug 24; 170(5): 927-938. e20.

13. McGranahan N., Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*. 2017 Feb 9; 168(4): 613-628.

14. Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*. 2017 Jul 7; 357(6346): 55-60.

15. Markowitz S.D. Cancer bypasses the lymph nodes. *Science*. 2017 Jul 7; 357(6346): 35-36.

16. Damelin M., Bankovich A., Bernstein J., Lucas J., Chen L., Williams S., Park A., Aguilar J., Ernstoff E., Chharati M., Dushin R., Aujay M., Lee C., Ramoth H., Milton M., Hampl J., Lazetic S., Pulito V., Rosfjord E., Sun Y., King L., Barletta F., Beits A., Guffroy M., Falahatpisheb H., O'Donnell C.J., Stull R., Pysz M., Escarpe P., Liu D., Foord O., Gerber H.P., Sapra P., Dylla S.J. A PTK7-targeted antibody-drug conjugate reduces tumor-initiating cells and induces sustained tumor regressions. *Sci Transl Med*. 2017 Jan 11; 9(372). pii: eaag2611.

17. Goh J.Y., Feng M., Wang W., Oguz G., Yatim S.M.J.M., Lee P.L., Bao Y., Lim T.H., Wang P., Tam W.L., Kodabl A.R., Lyng M.B., Sarma S., Lin S.Y., Lezhava A., Yap Y.S., Lim A.S.T., Hoon D.S.B., Ditzel H.J., Lee S.C., Tan E.Y., Yu Q. Chromosome 1q21.3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence. *Nat Med*. 2017 Nov; 23(11): 1319-1330.

18. Doroshow J.H., Simon R.M. On the Design of Combination Cancer Therapy. *Cell*. 2017 Dec 14; 171(7): 1476-1478.

19. 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.

20. Clouthier D.L., Ohashi P.S. Costimulation, a surprising connection for immunotherapy. *Science*. 2017 Mar 31; 355(6332): 1373-1374.

21. Hui E., Cheung J., Zhu J., Su X., Taylor M.J., Wallweber H.A., Sasmal D.K., Huang J., Kim J.M., Mellman I., Vale R.D. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*. 2017 Mar 31; 355(6332): 1428-1433.

22. Kamphorst A.O., Wieland A., Nasti T., Yang S., Zhang R., Barber D.L., Konieczny B.T., Daugherty C.Z., Koenig L., Yu K., Sica G.L., Sharpe A.H., Freeman G.J., Blazar B.R., Turka L.A., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Ramalingam S.S., Araki K., Ahmed R. Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent. *Science*. 2017 Mar 31; 355(6332): 1423-1427.

23. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018 Feb 2; 359(6375): 582-587.

24. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C., Cogdill A.P., Zhao L., Hudgens C.W., Hutchinson D.S., Manzo T., Petaccia de Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen W.S., Reddy S.M., Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen P.L., Shpall E.J., Rezvani K., Alousi A.M., Chmaly R.F., Shelburne S., Vence L.M., Okhuysen P.C., Jensen V.B., Swennes A.G., McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman J.L., Haydu L.E., Burton E.M., Gardner J.M., Sirmans E., Hu J., Lazar A.J., Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza I.C., Hwu W.J., Patel S.P., Woodman S.E., Amaria R.N., Davies M.A., Gershenwald J.E., Hwu P., Lee J.E., Zhang J., Coussens L.M., Cooper Z.A., Futreal P.A., Daniel C.R.,

Ajami N.J., Petrosino J.F., Tetzlaff M.T., Sharma P., Allison J.P., Jenq R.R., Wargo J.A. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5; 359(6371): 97-103.

25. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5; 359(6371): 91-97.

26. Champiat S., Derclé L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S., Chabut N., Eggermont A., Marabelle A., Soria J.C., Fertil C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15; 23(8): 1920-1928.

27. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Brinjones H., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S., Metzger-Filbo O., Hoog J., Ellis M.J., Ma C.X., Ramm S., Krop I.E., Winer E.P., Roberts T.M., Kim H.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*. 2017 Aug 24; 548(7668): 471-475.

28. Papke B., Der C.J. Drugging RAS: Know the enemy. *Science*. 2017 Mar 17; 355(6330): 1158-1163.

29. Sun C., Fang Y., Yin J., Chen J., Ju Z., Zhang D., Chen X., Vellano C.P., Jeong K.J., Ng P.K., Eterovic A.K.B., Bholra N.H., Lu Y., Westin S.N., Grandis J.R., Lin S.Y., Scott K.L., Peng G., Brugge J., Mills G.B. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers. *Sci Transl Med*. 2017 May 31; 9(392).

30. Sulkowski P.L., Corso C.D., Robinson N.D., Scanlon S.E., Pursbouse K.R., Bai H., Liu Y., Sundaram R.K., Hegan D.C., Fons N.R., Breuer G.A., Song Y., Mishra-Gorur K., De Feyter H.M., de Graaf R.A., Suroutseva Y.V., Kachman M., Halene S., Günel M., Glazer P.M., Bindra R.S. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 1; 9(375).

31. Dienstmann R., Tabernero J. Cancer: A precision approach to tumour treatment. *Nature*. 2017 Aug 3; 548(7665): 40-41.

32. Pauli C., Hopkins B.D., Prandi D., Shaw R., Fedrizzi T., Sboner A., Sailer V., Augello M., Puca L., Rosati R., McNary T.J., Churakova Y., Cheung C., Triscott J., Pisapia D., Rao R., Mosquera J.M., Robinson B., Faltas B.M., Emerling B.E., Gadi V.K., Bernard B., Elemento O., Beltran H., Demichelis F., Kemp C.J., Grandori C., Cantley L.C., Rubin M.A. Personalized In Vitro and In Vivo Cancer Models to Guide Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2017 May; 7(5): 462-477.

33. Zehir A., Benayed R., Shah R.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasan P., Gao J., Chakravarty D., Devlin S.M., Hellmann M.D., Barron D.A., Schram A.M., Hameed M., Dogan S., Ross D.S., Hechtman J.F., DeLair D.F., Yao J., Mandelker D.L., Cheng D.T., Chandramohan R., Mobanty A.S., Ptashkin R.N., Jayakumar G., Prasad M., Syed M.H., Rema A.B., Liu Z.Y., Nafa K., Borsu L., Sadowska J., Casanova J., Bacares R., Kiecka I.J., Razumova A., Son J.B., Stewart L., Baldi T., Mullaney K.A., Al-Abmadie H., Vakiani E., Abeshouse A.A., Penson A.V., Jonsson P., Camacho N., Chang M.T., Won H.H., Gross B.E., Kundra R., Heins Z.J., Chen H.W., Phillips S., Zhang H., Wang J., Ochoa A., Wills J., Eubank M., Thomas S.B., Gardos S.M., Reales D.N., Galle J., Durany R., Cambria R., Abida W., Cercek A., Feldman D.R., Gounder M.M., Hakimi A.A., Harding J.J., Iyer G., Janjigian Y.Y., Jordan E.J., Kelly C.M., Lowery M.A., Morris L.G.T., Omuro A.M., Raj N., Razavi P., Shoushtari A.N., Shukla N., Soumerai T.E., Varghese A.M., Yaeger R., Coleman J., Bochner B., Riely G.J., Saltz L.B., Scher H.I., Sabbatini P.J., Robson M.E., Klimstra D.S., Taylor B.S., Baselga J., Schultz N., Hyman D.M., Arcila M.E., Solit D.B., Ladanyi M., Berger M.F. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients. *Nat Med*. 2017 Jun; 23(6): 703-713.

34. Stewart E., Federico S.M., Chen X., Shelat A.A., Bradley C., Gordon B., Karlstrom A., Tiwarog N.R., Clay M.R., Babrami A., Freeman B.B. 3rd, Xu B., Zhou X., Wu J., Honnell V., Ocarz M., Blankenship K., Dapper J., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J., Zhang J., Easton J., Pappo A., Dyer M.A. Orthotopic patient-derived xenografts of paediatric solid tumours. *Nature*. 2017 Sep 7; 549(7670): 96-100.

35. Ben-David U., Ha G., Tseng Y.Y., Greenwald N.F., Oh C., Shib J., McFarland J.M., Wong B., Boehm J.S., Beroukhi R., Golub T.R. Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution. *Nat Genet*. 2017 Nov; 49(11): 1567-1575.

36. Fior R., Póvoa V., Mendes R.V., Carvalho T., Gomes A., Figueiredo N., Ferreira M.G. Single-cell functional and chemosensitive profiling of combinatorial colorectal therapy in zebrafish xenografts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Sep 26; 114(39): E8234-E8243.

37. Leslie M. Zebrafish larvae could help to personalize cancer treatments. *Science*. 2017 Aug 25; 357(6353): 745.

38. Broutier L., Mastrogianni G., Verstegen M.M., Francies H.E., Gavarró L.M., Bradshaw C.R., Allen G.E., Arnes-Benito R., Sidorova O., Gaspersz M.P., Georgakopoulos N., Koo B.K., Diemann S., Davies S.E., Prasad R.K., Lieshout R., Ijzermans J.N.M., Wigmore S.J., Saeb-Parsy K., Garnett M.J., van der Laan L.J., Huch M. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med*. 2017 Dec; 23(12): 1424-1435.

39. Sachs N., de Ligt J., Kopper O., Gogola E., Bounova G., Weeber F., Balgobind A.V., Wind K., Gracanin A., Begthel H., Korving J., van Boxtel R., Duarte A.A., Lelieveld D., van Hoeck A., Ernst R.F., Blokzijl F., Nijman I.J., Hoogstraat M., van de Ven M., Egan D.A., Zinzalla V., Moll J., Boj S.F., Voest E.E., Wessels L., van Diest P.J., Rottenberg S., Vries R.G.J., Cuppen E., Clevers H. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell*. 2018 Jan 11; 172(1-2): 373-386.e10.

40. Smith A.R., Kuo C.J. Organoids lead the cancer attack. *Nat Med*. 2017 Dec 7; 23(12): 1399-1400.

41. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Klesbchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *Cancer Lett*. 2017 Jul 1; 397: 127-132.

42. Giltnane J.M., Hutchinson K.E., Stricker T.P., Formisano L., Young C.D., Estrada M.V., Nixon M.J., Du L., Sanchez V., Ericsson P.G., Kuba M.G., Sanders M.E., Mu X.J., Van Allen E.M., Wagle N., Mayer I.A., Abramson V., Gómez H., Rizzo M., Toy W., Chandarlapaty S., Mayer E.L., Christiansen J., Murphy D., Fitzgerald K., Wang K., Ross J.S., Miller V.A., Stephens P.J., Yelensky R., Garraway L., Shyr Y., Meszoely I., Balko J.M., Arteaga C.L. Genomic profiling of ER(+) breast cancers after short-term estrogen suppression reveals alterations associated with endocrine resistance. *Sci Transl Med.* 2017 Aug 9; 9(402). pii: eaai7993.

43. Magnani L., Frigè G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Vershure P.J., Barozzi I., Virillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A., Viale G., Neri A., Ali S., Colleoni M.A., Pruneri G., Minucci S. Corrigendum: Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2017 May 26; 49(6): 970.

44. Masuda N., Lee S.J., Obtani S., Im Y.H., Lee E.S., Yokota I., Kuroi K., Im S.A., Park B.W., Kim S.B., Yanagita Y., Obno S., Takao S., Aogi K., Iwata H., Jeong J., Kim A., Park K.H., Sasano H., Ohashi Y., Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1; 376(22): 2147-2159.

45. Campbell B.B., Light N., Fabrizio D., Zatzman M., Fuligni F., de Borja R., Davidson S., Edwards M., Elvin J.A., Hodel K.P., Zaburancik W.J., Suo Z., Lipman T., Wimmer K., Kratz C.P., Bowers D.C., Laetsch T.W., Dunn G.P., Johanns T.M., Grimmer M.R., Smirnov I.V., Larouche V., Samuel D., Bronsema A., Osborn M., Stearns D., Raman P., Cole K.A., Storm P.B., Yalon M., Opocher E., Mason G., Thomas G.A., Sabel M., George B., Ziegler D.S., Lindhorst S., Issai V.M., Constantini S., Toledano H., Elbasid R., Farab R., Dvir R., Huang A., Galati M.A., Chung J., Ramaswamy V., Irwin M.S., Aronson M., Durno C., Taylor M.D., Rechavi G., Maris J.M., Bouffet E., Hawkins C., Costello J.F., Meyn M.S., Pursell Z.F., Malkin D., Tabori U., Sblen A. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell.* 2017 Nov 16; 171(5): 1042-1056. e10.

46. Turner K.M., Deshpande V., Beyter D., Koga T., Rusert J., Lee C., Li B., Arden K., Ren B., Nathanson D.A., Kornblum H.I., Taylor M.D., Kausbal S., Cavenee W.K., Wechsler-Reya R., Furnari F.B., Vandenberg S.R., Rao P.N., Wabl G.M., Bafna V., Mischel P.S. Extrachromosomal oncogene amplification drives tumour evolution and genetic heterogeneity. *Nature.* 2017 Mar 2; 543(7643): 122-125.

47. Rheinbay E., Parasuraman P., Grimsby J., Tiao G., Engreitz J.M., Kim J., Lawrence M.S., Taylor-Weiner A., Rodriguez-Cuevas S., Rosenberg M., Hess J., Stewart C., Marwka Y.E., Stojanov P., Cortes M.L., Seepo S., Cibulskis C., Tracy A., Pugh T.J., Lee J., Zheng Z., Ellisen L.W., Iafrate A.J., Boehm J.S., Gabriel S.B., Meyerson M., Golub T.R., Baselga J., Hidalgo-Miranda A., Shioda T., Bernardis A., Lander E.S., Getz G. Recurrent and functional regulatory mutations in breast cancer. *Nature.* 2017 Jul 6; 547(7661): 55-60.

48. Kumar S., Gerstein M. Cancer genomics: Less is more in the hunt for driver mutations. *Nature.* 2017 Jul 6; 547(7661): 40-41.

49. McDonald E.R. 3rd, de Weck A., Schlabach M.R., Billy E., Maurakis K.J., Hoffman G.R., Belur D., Castelletti D., Frias E., Gampa K., Golji J., Kao I., Li L., Megel P., Perkins T.A., Ramadan N., Ruddy D.A., Silver S.J., Sovath S., Stump M., Weber O., Widmer R., Yu J., Yu K., Yue Y., Abramowski D., Ackley E., Barrett R., Berger J., Bernard J.L., Billig R., Brachmann S.M., Buxton F., Caothien R., Caushi J.X., Chung F.S., Cortés-Cros M., deBeaumont R.S., Delaunay C., Desplat A., Duong W., Dwoske D.A., Eldridge R.S., Farsidjani A., Feng F., Feng J., Flemming D., Forrester W., Galli G.G., Gao Z., Gauter F., Gibaja V., Haas K., Hattenberger M., Hood T., Hurov K.E., Jagani Z., Jenal M., Johnson J.A., Jones M.D., Kapoor A., Korn J., Liu J., Liu Q., Liu S., Liu Y., Loo A.T., Macchi K.J., Martin T., McAllister G., Meyer A., Mollé S., Pagliarini R.A., Phadke T., Repko B., Schouwey T., Shanaban F., Shen Q., Stamm C., Stephan C., Stucke V.M., Tiedt R., Varadarajan M., Venkatesan K., Vitari A.C., Wallroth M., Weiler J., Zhang J., Mickanin C., Myer V.E., Porter J.A., Lai A., Bitter H., Lees E., Keen N., Kauffmann A., Stegmeier F., Hofmann F., Schmelzle T., Sellers W.R. Project DRIVE: A Compendium of Cancer Dependencies and Synthetic Lethal Relationships Uncovered by Large-Scale, Deep RNAi Screening. *Cell.* 2017 Jul 27; 170(3): 577-592. e10.

50. Tsherniak A., Vazquez F., Montgomery P.G., Weir B.A., Kryukov G., Cowley G.S., Gill S., Harrington W.F., Pantel S., Krill-Burger J.M., Meyers R.M., Ali L., Goodale A., Lee Y., Jiang G., Hsiao J., Gerath W.F.J., Howell S., Merkel E., Ghandi M., Garraway L.A., Root D.E., Golub T.R., Boehm J.S., Hahn W.C. Defining a Cancer Dependency Map. *Cell.* 2017 Jul 27; 170(3): 564-576.e16.

51. Meehan T.F., Conte N., West D.B., Jacobsen J.O., Mason J., Warren J., Chen C.K., Tudose I., Relac M., Matthews P., Karp N., Santos L., Fiegel T., Ring N., Westerberg H., Greenaway S., Sneddon D., Morgan H., Codner G.F., Stewart M.E., Brown J., Horner N.; International Mouse Phenotyping Consortium, Haendel M., Washington N., Mungall C.J., Reynolds C.L., Gallegos J., Gailus-Durner V., Sorg T., Pavlovic G., Bower L.R., Moore M., Morse I., Gao X., Tocchini-Valentini G.P., Obata Y., Cho S.Y., Seong J.K., Seavitt J., Beaudet A.L., Dickinson M.E., Herculat Y., Wurst W., de Angelis M.H., Lloyd K.C.K., Flenniken A.M., Nutter L.M.J., Newbigging S., McKelvie C., Justice M.J., Murray S.A., Svenson K.L., Braun R.E., White J.K., Bradley A., Flicek P., Wells S., Skarnes W.C., Adams D.J., Parkinson H., Mallon A.M., Brown S.D.M., Smedley D. Disease model discovery from 3 328 gene knockouts by The International Mouse Phenotyping Consortium. *Nat Genet.* 2017 Aug; 49(8): 1231-1238.

52. Jänne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R., Jeannin G., Vansteenkiste J., Barrios C., Franke F.A., Grinsted L., Zazulina V., Smith P., Smith I., Crinò L. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jan; 14(1): 38-47.

53. Yang Y., Weng W., Peng J., Hong L., Yang L., Toiyama Y., Gao R., Liu M., Yin M., Pan C., Li H., Guo B., Zhu Q., Wei Q., Moyer M.P., Wang P., Cai S., Goel A., Qin H., Ma Y. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology.* 2017 Mar; 152(4): 851-866. e24.