

Научный медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова
(Санкт-Петербург, Россия)

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2018 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ*

Е.Н. Имянитов

FUNDAMENTAL ONCOLOGY IN 2018: AN OVERVIEW OF THE MOST INTERESTING DISCOVERIES

Е.Н. Имянитов

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская, 68.
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov

Professor, Doctor of Medicine,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru.

Данный обзор посвящён наиболее интересным событиям в фундаментальной онкологии за 2018 год. Отмечены достижения в области иммуноонкологии. Представлены сведения о новых аспектах патогенеза опухолевого роста. Обсуждаются перспективные подходы к разработке инновационных способов лечения рака.

Ключевые слова: фундаментальная онкология, иммуноонкология, абскопальный ответ, системное воспаление, аргинин, манноза, жидкостная биопсия.

This review is dedicated to the most interesting developments in the fundamental oncology in 2018. Noted advances in immuno-oncology. It presents information about new aspects of the pathogenesis of tumor growth. Promising approaches to the development of innovative cancer treatments are discussed.

Keywords: fundamental oncology, immuno-oncology, abscopal response, systemic inflammation, arginine, mannose, liquid biopsy.

Нобелевская премия за открытия в области иммуноонкологии

Огромные успехи в применении вакцин для предупреждения инфекционных болезней, а также выяснении роли иммунитета в борьбе с бактериями и вирусами, всегда стимулировали интерес к иммунной теории рака. Учёные полагали, что одной из причин возникновения новообразований являются ошибки иммунитета, в результате которых опухоли ускользают от

* Данная работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований 17-00-00171, 17-54-12007 и 18-515-45012.

защитных сил организма. В середине XX века стали появляться методы лабораторного анализа статуса системы иммунитета. Помимо этого, за счёт разработки новых эффективных антибиотиков, позволяющих поддерживать жизнеспособность иммунодефицитных больных, внедрения в медицинскую практику пересадок органов, сопровождавшихся направленной иммуносупрессией, а также, несколько позже, в результате появления эпидемии СПИД, появилась возможность анализировать взаимосвязь между состоянием иммунной системы и риском возникновения опухолей. Многочисленные лабораторные исследования не смогли выявить у онкологических пациентов достоверных отклонений различных иммунологических параметров от нормы. Более того, клинические наблюдения смогли подтвердить роль иммунодефицита лишь в патогенезе вирус-индуцированных опухолей, которые, в целом, вносят лишь небольшой вклад в онкологическую заболеваемость. Интерес к иммунной теории рака постепенно стал угасать.

Первое десятилетие нашего века отметилось ренессансом иммуноонкологии. Было установлено, что опухолевые клетки отличаются не только бесконтрольным делением, способностью к инвазии и метастазированию и т.д., но и способностью секретировать молекулы-супрессоры перитуморального иммунитета. Таким образом, для возникновения неоплазмы нет необходимости в системных нарушениях со стороны иммунной системы. Напротив, подавление иммунного ответа наблюдается только в том анатомическом участке, в котором находится новообразование, при этом данный процесс активно направляется самими опухолевыми клетками [1, 2].

В частности, перитуморальная иммуносупрессия может индуцироваться такими молекулами, как PD-L1 и CTLA-4. Эксперименты на лабораторных животных продемонстрировали, что инактивация PD-L1 и CTLA-4 посредством специфических антител приводит к регрессии новообразований [3, 4, 5]. Первые клинические испытания терапевтических ингибиторов PD-L1 и CTLA-4 привели к триумфу: в частности, для многих разновидностей рака впервые были зафиксированы случаи излечения от метастатических опухолевых процессов [6, 2, 7]. В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа применяются для лечения меланомы, рака лёгкого, светлоклеточной карциномы почки, опухолей мочевого пузыря, карциномы Меркеля, злокачественных новообразований головы и шеи, а также опухолей с микросателлитной нестабильностью [8, 9, 2, 10]. Ожидается, что в ближайшие годы количество показаний к применению препаратов данной категории будет постоянно возрастать [2].

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присвоена двум учёным – James Allison (США) и Tasuku Honjo (Япония). Ими выполнены судьбоносные работы, продемонстрировавшие по-

тенциальную эффективность ингибиторов CTLA-4 и PD-L1, соответственно [11, 12].

Новости иммуноонкологии

Успехи иммунной терапии рака вызвали лавинообразное увеличение количества публикаций, посвящённых различным аспектам иммуноонкологии. Представляют большой интерес работы, направленные на изучение роли пептидов системы HLA (human leucocyte antigens) класса I в формировании иммуногенности опухоли и ответа на противоопухолевую терапию. Эти молекулы играют ключевую роль в презентации опухолевых антигенов иммунным клеткам (CD8+ Т-лимфоцитам). Данные пептиды кодируются тремя генами (A, B и C), которые характеризуются высочайшим уровнем аллельного разнообразия. Примечательно, что каждый из вариантов пептидов (т.н. алломорфов) имеет собственный спектр распознавания антигенов. Соответственно, один и тот же мутированный белок может распознаваться иммунной системой одного человека, но при этом не вызывать защитных реакций у другого индивидуума – в зависимости от персонального набора вариантов пептидов системы HLA [13]. Установлено, что мутационный портрет опухоли в определённой мере зависит от индивидуального спектра аллелей HLA класса I – в процессе формирования злокачественного фенотипа преимущество получают те клеточные клоны, которые не содержат распознаваемых мутаций [14]. Подобный отбор приемлемых для иммунной системы опухолевых клеток принято называть иммуноредактированием. Примечательно, что этот процесс затрагивает не только образование первичной опухоли, но и формирование фенотипа метастазов [15].

Продолжается поиск маркеров, позволяющих отбирать онкологических больных на иммунотерапию [16]. В частности, продемонстрировано, что у пациентов с раком лёгкого экспрессия PD-L1 и общее количество мутаций в опухолевой ДНК являются независимыми друг от друга предиктивными параметрами [8, 17]. Интересно, что значительная часть опухолевых антигенов связана не с присутствием мутаций в кодирующих частях генома, а с транскрипцией и трансляцией участков ДНК, которые никогда не экспрессируются в норме [18]. Функциональное состояние Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, также может оказывать значительное влияние на результаты иммунотерапии [19, 20, 21]. Помимо этого, ответ на терапевтическую блокаду CTLA-4 и PD1 коррелирует с уровнем экспрессии трансформированными клетками пептидов комплекса HLA [22]. В рамках анализа клинических данных о лечении онкологических пациентов ингибиторами контрольных точек иммунного ответа подтверждена предиктивная роль микробиома [23, 24, 25, 26].

Системное воспаление, вызванное хирургическим вмешательством, провоцирует рост метастазов

Существует большое количество наблюдений, которые свидетельствуют о нелинейном распределении риска рецидивов после операций по поводу рака молочной железы (РМЖ). В частности, один из пиков риска выпадает на временной интервал 12–18 месяцев после хирургического вмешательства [27]. Длительное время предполагалось, что сама по себе операция может провоцировать рост дормантных опухолевых клонов, например, за счёт стимуляции ангиогенеза или каких-либо других механизмов. Krall et al. [28] выполнили серию элегантных экспериментов на мышах, в которых убедительно продемонстрировали, что хирургическая травма действительно способствует «пробуждению» метастазов, при этом причиной данного эффекта является системное воспаление и ассоциированное с ним угнетение противоопухолевого Т-клеточного иммунитета. Периоперативное применение нестероидных противовоспалительных препаратов предотвращало рецидив РМЖ у экспериментальных мышей. Интересно, что ретроспективные наблюдения за пациентками с РМЖ подтверждают протективный эффект противовоспалительной терапии [29].

В этом аспекте также представляет интерес работа, выполненная Knott et al. [30]. На экспериментальных моделях РМЖ у мышей авторы установили, что одним из условий метастатического распространения опухоли является недостаток аспарагина. Примечательно, что уровень аспарагина не влиял на рост первичной опухоли. Уменьшение содержания аспарагина в пищевом рационе сдерживало развитие метастазов.

Опухоли демонстрируют избирательную зависимость от присутствия аргинина

Poillet-Perez et al. [31] выполняли исследование аутофагии. Аутофагия – направленное разрушение клеткой части собственных органелл. Данный биологический процесс запускается в условиях голодания и позволяет пережить период недостатка питательных веществ. Идентифицированы гены аутофагии, инактивация которых сопровождается утратой способности клеток использовать этот защитный механизм. Установлено, что генетическая инактивация процессов аутофагии, например, за счёт «выключения» гена Atg7, препятствует опухолевому росту [32]. Существенно, что подобное явление более выражено при системной инактивации Atg7 у лабораторных животных по сравнению с опухоль-специфическим нокаутом этого гена [32, 33]. Poillet-Perez et al. [31] установили, что системный эффект аутофагии связан со снижением уровня циркулирующего аргинина. Те опухолевые линии, которые характеризовались замедленным ростом на фоне системной инактивации

Atg7, демонстрировали зависимость от аргинина вследствие уменьшения экспрессии фермента аргинин-сукцинат-синтазы 1 (ASS1); примечательно, что пониженная активность данного фермента характерна для многих разновидностей опухолей человека. В свою очередь, падение уровня циркулирующего аргинина было вызвано появлением в кровотоке аргинин-деградирующего фермента – аргиназы 1 (ARG1). Добавление в пищу лабораторных животных аргинина предотвращало эти эффекты. Таким образом, фармакологическая элиминация аргинина, который является заменимой аминокислотой, может иметь терапевтические перспективы [34, 35].

Использование маннозы для угнетения злокачественного роста и сенситизации опухолей к химиотерапии

Известно, что злокачественные новообразования характеризуются повышенным потреблением глюкозы – именно на этом феномене базируется применение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики рака. Gonzalez et al. [36] изучали, как добавление различных сахаров влияет на жизнеспособность различных опухолевых клеточных линий. Использование маннозы, но не других сахаров, приводило к угнетению роста трансформированных клеток. В работе Gonzalez et al. [36] установлено, что эффект маннозы связан с накоплением манноза-6-фосфата – молекулы, которая подавляет несколько ключевых компонентов метаболизма глюкозы. Манноза обладает химиосенситизирующим эффектом за счёт активации процессов апоптоза, индуцируемых митохондриальными сигнальными белками. Добавление маннозы в пищу мышей приводило к замедлению роста экспериментальных опухолей, а также к потенцированию действия химиопрепаратов. Примечательно, что эти эффекты не сопровождались ухудшением общего состояния животных. Эффект маннозы проявлялся только в тех опухолевых клетках, которые экспрессировали низкий уровень фосфоманноза-изомеразы – фермента, конвертирующего манноза-6-фосфат в фруктоза-6-фосфат. Анализ опухолей человека продемонстрировал большую вариабельность экспрессии фосфоманноза-изомеразы; наиболее низкие показатели уровня этого белка наблюдались в карциномах толстой кишки. Таким образом, использование маннозы, возможно, с поправкой на экспрессионный статус фосфоманноза-изомеразы, может оказаться перспективным компонентом лечения опухолей.

Новый механизм приобретённой резистентности рака молочной железы к эндокринной терапии

За прошедшее десятилетие получены достаточно чёткие представления о молекулярных механизмах приобретённой резистентности рака молочной (РМЖ)

к эндокринной терапии, в частности, к ингибиторам ароматазы. В значительном числе случаев причиной прекращения эффекта от лечения является мутация в гене, кодирующем рецептор эстрогенов (ER) – в результате этого события ER становится активным вне зависимости от гормональной стимуляции [29, 37]. В некоторых случаях наблюдается альтернативный механизм – активация гена, кодирующего ароматазу [38]. Nayyar et al. [39] и Razavi et al. [40] выявили новый способ ускользания опухоли от эндокринных воздействий, заключающийся в активации коллатерального сигнального каскада. Они обнаружили, что в некоторых карциномах молочной железы в процессе эндокринной терапии наблюдается приобретение мутации в гене HER2, при этом данное событие никогда не сочетается с мутацией в гене рецептора эстрогенов. Применение необратимого ингибитора HER2 – препарата нератиниб – может оказывать лечебный эффект на опухоли с мутацией HER2.

В контексте эндокринной терапии РМЖ следует упомянуть результаты масштабного мета-анализа клинических исследований, которые изучали динамику рецидивов заболевания в течение 5–20 лет после прекращения 5-летней эндокринной терапии [41]. Достоверно установлено, что данный риск остаётся стабильным на протяжении даже столь длительного временного интервала. Эти наблюдения призывают задуматься о целесообразности пожизненного приёма антагонистов эстрогенов после операции по поводу ER-позитивного РМЖ.

Абскопальные ответы опухолей в ответ на комбинацию радиотерапии с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Абскопальные ответы опухолей в ответ на облучение отдельных метастатических очагов известны достаточно давно, при этом их механизм, как правило, объясняется высвобождением неопластических антигенов и активацией противоопухолевого иммунитета [42]. Существует много аргументов в пользу того, что использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может заметно увеличить частоту и длительность абскопальных ответов. Formenti et al. [43] включили в исследование 39 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, резистентных к химиотерапии и ипилимумабу. Этим пациентам было назначено облучение одного из метастазов и системная иммунотерапия в виде 4 циклов ипилимумаба. Лечение сопровождалось 2 полными ответами опухоли, 5 частичными ответами и 5 случаями стабилизации заболевания. Общая продолжительность жизни у больных с контролем заболевания составила 20,5 мес. по сравнению с 3,5 мес. у остальных пациентов. Лечение сопровождалось экспансией Т-клеточных клонов, распознающих неоантигены.

Жидкостная биопсия для ранней диагностики рака

На сегодняшний день существует несколько лабораторных тестов, которые применяются, в той или иной мере, для ранней диагностики рака. Единственным тестом, включённым в стандарты скрининга некоторых стран, является анализ уровня простатического антигена. Существенным недостатком существующих методов представляется низкая чувствительность и «привязка» к единственному типу опухоли. Cohen et al. [44] попытались создать комбинированный тест CancerSEEK для скрининга рака. Для этого была сформирована небольшая панель из участков генов, отличающихся частыми мутациями в различных типах рака (61 ампликон, 16 генов; p53, KRAS и т.д.). Сверхчувствительный анализ этих мутаций осуществлялся посредством комбинации ПЦР и секвенирования нового поколения. Помимо этого, к работе были привлечены 39 белковых маркеров, характерных для основных разновидностей новообразований. Применение этого теста позволило добиться относительно высоких показателей чувствительности и специфичности при диагностике операбельных стадий некоторых наиболее частых разновидностей опухолей – карцином лёгкого, молочной железы, яичника, пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, печени [44, 45, 46]. Тем не менее, перспективы практического использования данного теста могут осложняться целым рядом обстоятельств. В частности, недавние работы показывают, что опухолеспецифические мутации могут выявляться не только в новообразованиях, но и в здоровых тканях, особенно у пожилых индивидуумов [47, 48, 49].

Новые представления о фундаментальных механизмах опухолевого роста

Считается, что гистологический тип опухоли предопределяется типом клеток, из которого образуется данное новообразование. Seehawer et al. [50] продемонстрировали уникальное явление – они показали, что одна и та же разновидность клеток может давать начало совершенно разным неоплазмам, при этом гистологическая дифференцировка опухоли направляется её микроокружением. Seehawer et al. [50] изучали 2 типа опухолей печени – гепатоцеллюлярную карциному и внутривенную холангиокарциному. Считается, что первая образуется из гепатоцитов, а вторая – из холангиоцитов, формирующих выстилку эпителия желчных протоков. Seehawer et al. [50] использовали активированные онкогенные конструкции для индукции новообразований печени и обнаружили, что гистологическая разновидность образующихся опухолей зависит от способа доставки. Оказалось, что как гепатоцеллюлярная карцинома, так и внутривенная холангиокарцинома развивают-

ся из гепатоцитов, при этом оба типа карцином имеют сходный профиль мутаций. При дальнейшем изучении этого феномена учёные обратили внимание, что в зависимости от способа доставки активированных онкогенов несколько меняется профиль гибели гепатоцитов, окружающих клетки-предшественники опухоли. Внутривенная инъекция генных конструкций сопровождалась гибелью клеток по механизму апоптоза и образованием гепатоцеллюлярных карцином. Электропорация этих же генно-инженерных продуктов приводила к некроптозу гепатоцитов и развитию внутрипечёночных холангиокарцином. Этот эффект объясняется тем, что при некроптотической гибели клеток выделяются воспалительные цитокины, которые изменяют направление формирования опухолевого фенотипа [50, 51].

Многие опухоли характеризуются наличием генных перестроек, играющих драйверную роль в процессах злокачественной трансформации. Наиболее типичным примером представляется саркома Юинга, патогенез которой связан с транслокацией EWSR1-ETS. Изучение сарком Юинга посредством секвенирования нового поколения продемонстрировало, что присутствие диагностических перестроек в этой разновидности опухолей примерно в 40% случаев является отражением феномена хромоплексии – катастрофического геномного события, приводящего к одномоментному появлению десятков различных транслокаций [52]. Есть основания предполагать, что

саркомы Юинга, развившиеся по механизму хромоплексии, могут обладать большей иммуногенностью по сравнению с опухолями, чей патогенез предусматривает появление изолированной транслокации EWSR1-ETS [53].

Считается, что единственной причиной изменения аминокислотной последовательности белков являются мутации в ДНК. Недавно был открыт альтернативный механизм модификации протеома, получивший название A-to-I редактирования РНК. Аденозин имеет склонность конвертироваться в инозин в результате процессов деаминации. При этом инозин распознаётся системами трансляции как гуанозин, что может приводить к искажению смысла нуклеотидных триплетов и, как следствие, к замене соответствующих аминокислот или появлению стоп-кодонов. В настоящее время начинают накапливаться сведения о том, что процессы A-to-I редактирования РНК могут играть существенную роль в формировании протеомного портрета опухолей [54, 55].

Вызывают интерес данные, представленные Bielski et al. [56]. Они изучили результаты секвенирования нового поколения, применявшегося в отношении 9692 опухолей, и обнаружили, что примерно 30% всех новообразований имеют тетраплоидный набор хромосом – этот феномен носит название whole genome doubling (WGD). Удвоение генома характерно практически для всех типов неоплазм и ассоциировано с агрессивным течением заболевания.

Список литературы

1. Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy // *Sci Transl Med.* – 2018. – Vol. 10, № 459. – P. pii: eaat7807.
2. Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization // *Cell.* – 2018. – Vol. 175, № 2. – P. 313–326.
3. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002. – Vol. 99, № 19. – P. 12293–7.
4. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science.* – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1734–6.
5. Pardoll D. Releasing the brakes on antitumor immune response // *Science.* – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1691.
6. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.L., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711–23.
7. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A., Jiang C., Lu W., Zheng H., Bosenberg M.W., Mehnert J.M., Guo J.Y., Lattime E., Rabinowitz J.D., White E. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine // *Nature.* – 2018. – Vol. 563, № 7732. – P. 569–573.
8. Frieb M., Peters S. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Lung Cancer // *Cancer Cell.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 791–793.
9. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6382. – P. 1350–1355.
10. Zappasodi R., Merghoub T., Wolchok J.D. Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies // *Cancer Cell.* – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 581–598.
11. Kaiser J., Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine // *Science.* – 2018. – Vol. 362, № 6410. – P. 13.

12. *Ledford H., Else H., Warren M.* Cancer immunologists scoop medicine Nobel Prize // *Nature*. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 20–21.
13. *Kvistborg P., Yewdell J.W.* Enhancing responses to cancer immunotherapy // *Science*. – 2018. – Vol. 359, № 6375. – P. 516–517.
14. *Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Slijker M.J., van de Haar J., Engin H.B., de Prisco N., Ideker T., Hildebrand W.H., Font-Burgada J., Carter H.* MHC-I Genotype Restricts the Oncogenic Mutational Landscape // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, № 6. – P. 1272–1283.
15. *Angelova M., Mlecnik B., Vasaturo A., Bindea G., Fredriksen T., Lafontaine L., Buttard B., Morgand E., Bruni D., Jouret-Mourin A., Hubert C., Kartheuser A., Humblet Y., Ceccarelli M., Syed N., Marincola F.M., Bedognetti D., Van den Eynde M., Galon J.* Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection // *Cell*. – 2018. – Vol. 175, № 3. – P. 751–765.
16. *Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gaborilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C., Vonderheide R.H., Pittet M.J., Jain R.K., Zou W., Howcroft T.K., Woodhouse E.C., Weinberg R.A., Krummel M.F.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy // *Nat Med*. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 541–550.
17. *Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Abuja A., Ni A., Novik J.B., Mangarin L.M.B., Abu-Akeel M., Liu C., Sauter J.L., Rekbtman N., Chang E., Callaban M.K., Chaff J.E., Voss M.H., Tenet M., Li X.M., Covello K., Renninger A., Vitazka P., Geese W.J., Borghaei H., Rudin C.M., Antonia S.J., Swanton C., Hammerbacher J., Merghoub T., McGranahan N., Snyder A., Wolchok J.D.* Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 843–852.
18. *Laumont C.M., Vincent K., Hesnard L., Audemard É., Bonneil É., Laverdure J.P., Gendron P., Courcelles M., Hardy M.P., Côté C., Durette C., St-Pierre C., Benbammadi M., Lanoix J., Vobecky S., Haddad E., Lemieux S., Thibault P., Perreault C.* Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens // *Sci Transl Med*. – 2018. – Vol. 10, № 470. – P. pii: eaau5516.
19. *Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., Sher X., Liu X.Q., Lu H., Nebozhyn M., Zhang C., Lunceford J.K., Joe A., Cheng J., Webber A.L., Ibrahim N., Plimack E.R., Ott P.A., Seiwert T.Y., Ribas A., McClanahan T.K., Tomassini J.E., Loboda A., Kaufman D.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy // *Science*. – 2018. – Vol. 362, № 6411. – P. pii: eaar3593.
20. *Jiang P., Gu S., Pan D., Fu J., Sabu A., Hu X., Li Z., Traugh N., Bu X., Li B., Liu J., Freeman G.J., Brown M.A., Wucherpfennig K.W., Liu X.S.* Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response // *Nat Med*. – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 1550–1558.
21. *Scheper W., Kelderman S., Fanchi L.F., Linnemann C., Bendle G., de Rooij M.A.J., Hirt C., Mezzadra R., Slagter M., Dijkstra K., Kluin R.J.C., Snaebjornsson P., Milne K., Nelson B.H., Zijlmans H., Kenter G., Voest E.E., Haanen J.B.A.G., Schumacher T.N.* Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers // *Nat Med*. – 2018.
22. *Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., Weirather J.L., Wolchok J.D., Postow M.A., Pavlick A.C., Chesney J., Hodi F.S.* MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma // *Sci Transl Med*. – 2018. – Vol. 10, № 450. – P. pii: eaar3342.
23. *Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinet 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.
24. *Guglielmi G.* How gut microbes are joining the fight against cancer // *Nature*. – 2018. – Vol. 557, № 7706. – P. 482–484.
25. *Maison V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients // *Science*. – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 104–108.
26. *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., Lorient 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.
27. *Cheng L., Swartz M.D., Zhao H., Kapadia A.S., Lai D., Rowan P.J., Buchholz T.A., Giordano S.H.* Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment – a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 800–9.
28. *Krall J.A., Reinhardt F., Mercury O.A., Pattabiraman D.R., Brooks M.W., Dougan M., Lambert A.W., Bieri B., Ploegh H.L., Dougan S.K., Weinberg R.A.* The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy // *Sci Transl Med*. – 2018. – Vol. 10, № 436. – P. pii: eaan3464.

29. Retsky M., Demicheli R., Hrusbesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review // *Curr Med Chem.* – 2013. – Vol. 20, № 33. – P. 4163–76.
30. Knott S.R.V., Wagenblast E., Khan S., Kim S.Y., Soto M., Wagner M., Turgeon M.O., Fish L., Erard N., Gable A.L., Maceli A.R., Dickopf S., Papachristou E.K., D'Santos C.S., Carey L.A., Wilkinson J.E., Harrell J.C., Perou C.M., Goodarzi H., Poulgiannis G., Hannon G.J. Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer // *Nature.* – 2018. – Vol. 554, № 7692. – P. 378–381.
31. Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A., Jiang C., Lu W., Zheng H., Bosenberg M.W., Mehnert J.M., Guo J.Y., Lattime E., Rabinowitz J.D., White E. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine // *Nature.* – 2018. – Vol. 563, № 7732. – P. 569–573.
32. Karsli-Uzunbas G., Guo J.Y., Price S., Teng X., Laddha S.V., Khor S., Kalaany N.Y., Jacks T., Chan C.S., Rabinowitz J.D., White E. Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4, № 8. – P. 914–27.
33. Yang A., Herter-Sprie G., Zhang H., Lin E.Y., Biancur D., Wang X., Deng J., Hai J., Yang S., Wong K.K., Kimmelman A.C. Autophagy Sustains Pancreatic Cancer Growth through Both Cell-Autonomous and Nonautonomous Mechanisms // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 276–287.
34. Koprivnikar J., McCloskey J., Faderl S. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia // *Onco Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1413–1422.
35. Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chan W., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., Poon R.T. A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *Invest New Drugs.* – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 99–107.
36. Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barbet V.J.A., Sakamaki J.I., Beaumatin F., Roseweir A., Gay D.M., Mackay G., Malviya G., Kania E., Ritchie S., Baudot A.D., Zunino B., Mrowinska A., Nixon C., Ennis D., Hoyle A., Millan D., McNeish I.A., Sansom O.J., Edwards J., Ryan K.M. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy // *Nature.* – 2018. – Vol. 563, № 7733. – P. 719–723.
37. Toy W., Shen Y., Won H., Green B., Sakr R.A., Will M., Li Z., Gala K., Fanning S., King T.A., Hudis C., Chen D., Taran T., Hortobagyi G., Greene G., Berger M., Baselga J., Chandarlapaty S. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // *Nat Genet.* – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 1439–45.
38. Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Vershure 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. Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 444–450.
39. Nayar U., Cohen O., Kapstad C., Cuoco M.S., Waks A.G., Wander S.A., Painter C., Freeman S., Persky N.S., Marini L., Helvie K., Oliver N., Rozenblat-Rosen O., Ma C.X., Regev A., Winer E.P., Lin N.U., Wagle N. Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies // *Nat Genet.* – 2018.
40. Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A., Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L., Zehir A., Kandoth C., Patel R., Huberman K., Smyth L.M., Jhaveri K., Modi S., Traina T.A., Dang C., Zhang W., Weigelt B., Li B.T., Ladanyi M., Hyman D.M., Schultz N., Robson M.E., Hudis C., Brogi E., Viale A., Norton L., Dickler M.N., Berger M.F., Jacobuzio-Donahue C.A., Chandarlapaty S., Scaltriti M., Reis-Filho J.S., Solit D.B., Taylor B.S., Baselga J. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers // *Cancer Cell.* – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 427–438.
41. Pan H., Gray R., Braybrooke J., Davies C., Taylor C., McGale P., Peto R., Pritchard K.I., Bergh J., Dowsett M., Hayes D.F.; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1836–1846.
42. Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzo F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 795–803.
43. Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K., Ferrari de Andrade L., Wucherpfennig K.W., Heguy A., Imai N., Gnjjatic S., Emerson R.O., Zhou X.K., Zhang T., Chachoua A., Demaria S. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1845–1851.
44. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Dowville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930.
45. Kaiser J. «Liquid biopsy» for cancer promises early detection // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6373. – P. 259.
46. Kalinich M., Haber D.A. Cancer detection: Seeking signals in blood // *Science.* – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 866–867.
47. Chanoock S.J. The paradox of mutations and cancer // *Science.* – 2018. – Vol. 362, № 6417. – P. 893–894.
48. Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O., Simon M.S., Cheang G., Lee S., Samuel M., Ritchie E.K., Guzman M.L., Ballman K.V., Roboz G.J., Hassane D.C. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 1015–1023.

49. Martincorena I, Fowler J.C., Wabik A., Lawson A.R.J., Abascal F., Hall M.W.J., Cagan A., Murai K., Mabbubani K., Stratton M.R., Fitzgerald R.C., Handford P.A., Campbell P.J., Saeb-Parsy K., Jones P.H. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age // *Science*. – 2018. – Vol. 362, № 6417. – P. 911–917.
50. Seebauer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.F., Hoenicke L., Dang H., Klotz S., Robinson L., Doré G., Rozenblum N., Kang T.W., Chawla R., Buch T., Vucur M., Roth M., Zuber J., Luedde T., Sipos B., Longrich T., Heikenwälder M., Wang X.W., Bischof O., Zender L. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer // *Nature*. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 69–75.
51. Pikarsky E. Neighbourhood deaths cause a switch in cancer subtype // *Nature*. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 45–46.
52. Anderson N.D., de Borja R., Young M.D., Fuligni F., Rosic A., Roberts N.D., Hajjar S., Layeghifard M., Novokmet A., Kowalski P.E., Anaka M., Davidson S., Zarrei M., Id Said B., Schreiner L.C., Marchand R., Sitter J., Gokgoz N., Brunga L., Grabam G.T., Fullam A., Pillay N., Toretsky J.A., Yoshida A., Shibata T., Metzler M., Somers G.R., Scherer S.W., Flanagan A.M., Campbell P.J., Schiffman J.D., Shago M., Alexandrov L.B., Wunder J.S., Andrulis I.L., Malkin D., Behjati S., Sblien A. Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors // *Science*. – 2018. – Vol. 361, № 6405. – P. pii: eaam8419.
53. Imielinski M., Ladanyi M. Fusion oncogenes-genetic musical chairs // *Science*. – 2018. – Vol. 361, № 6405. – P. 848–849.
54. Ben-Aroya S., Levanon E.Y. A-to-I RNA Editing: An Overlooked Source of Cancer Mutations // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 789–790.
55. Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., Tsang Y.H., Zhang M., Lu Y., Hwu P., Scott K.L., Liang H., Mills G.B. A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 817–828.
56. Bielski C.M., Zehir A., Penson A.V., Donoghue M.T.A., Chatila W., Armenia J., Chang M.T., Schram A.M., Jonsson P., Bandlamudi C., Razavi P., Iyer G., Robson M.E., Stadler Z.K., Schultz N., Baselga J., Solit D.B., Hyman D.M., Berger M.F., Taylor B.S. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers // *Nat Genet*. – 2018. – Vol. 50, № 8. – P. 1189–1195.
57. Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Scharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–54.
58. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A., Roychowdhury S., Pienta K.J., Kim S.Y., Roberts J.S., Rae J.M., Van Poznak C.H., Hayes D.F., Chugh R., Kunju L.P., Talpaz M., Schott A.F., Chinnaiyan A.M. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer // *Nat Genet*. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 1446–51.

References

- Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2018 Sep 19; 10(459): pii: eaat7807.
- Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*. 2018 Oct 4; 175(2): 313–326.
- Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Sep 17; 99(19): 12293–7.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22; 271(5256): 1734–6.
- Pardoll D. Releasing the brakes on antitumor immune response. *Science*. 1996 Mar 22; 271(5256): 1691.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8): 711–23.
- Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A. et al. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature*. 2018 Nov; 563(7732): 569–573.
- Früh M., Peters S. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018 May 14; 33(5): 791–793. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.005.
- Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 Mar 23; 359(6382): 1350–1355.
- Zappasodi R., Merghoub T., Wolchok J.D. Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell*. 2018 Apr 9; 33(4): 581–598.
- Kaiser J., Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine. *Science*. 2018 Oct 5; 362(6410): 13.
- Ledford H., Else H., Warren M. Cancer immunologists scoop medicine Nobel Prize. *Nature*. 2018 Oct; 562(7725): 20–21.
- Kvistborg P., Yewdell J.W. Enhancing responses to cancer immunotherapy. *Science*. 2018 Feb 2; 359(6375): 516–517.

14. Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Sliker M.J., van de Haar J., Engin H.B., de Prisco N., Ideker T., Hildebrand W.H., Font-Burgada J., Carter H. MHC-I Genotype Restricts the Oncogenic Mutational Landscape. *Cell*. 2017 Nov 30; 171(6): 1272-1283.
15. Angelova M., Mlecnik B., Vasaturo A., Bindea G., Fredriksen T., Lafontaine L., Buttard B., Morgand E., Bruni D., Jouret-Mourin A., Hubert C., Kartheuser A., Humblet Y., Ceccarelli M., Syed N., Marincola F.M., Bedognetti D., Van den Eynde M., Galon J. Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection. *Cell*. 2018 Oct 18; 175(3):751-765.
16. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gabilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018 May; 24(5): 541-550. doi: 10.1038/s41591-018-0014-x. Epub 2018 Apr 23.
17. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Abuja A., Ni A., Novik J.B., Mangarin L.M.B., Abu-Akeel M., Liu C., Sauter J.L., Rekhtman N., Chang E., Callahan M.K., Chast J.E., Voss M.H., Tenet M., Li X.M. et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018 May 14; 33(5): 843-852.
18. Laumont C.M., Vincent K., Hesnard L., Audemard E., Bonneil E., Laverdure J.P., Gendron P., Courcelles M., Hardy M.P., Côté C., Durette C., St-Pierre C., Benbammadi M., Lanoix J., Vobecky S. et al. Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens. *Sci Transl Med*. 2018 Dec 5; 10(470): pii: eaau5516.
19. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., Sber X., Liu X.Q., Lu H., Nebozhyn M., Zhang C., Lunceford J.K., Joe A., Cheng J. et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018 Oct 12; 362(6411): pii: eaar3593.
20. Jiang P., Gu S., Pan D., Fu J., Sabu A., Hu X., Li Z., Traugh N., Bu X., Li B., Liu J., Freeman G.J., Brown M.A., Wucherpfennig K.W., Liu X.S. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med*. 2018 Oct; 24(10): 1550-1558.
21. Scheper W., Kelderman S., Fanchi L.F., Linnemann C., Bendle G., de Rooij M.A.J., Hirt C., Mezzadra R., Slagter M., Dijkstra K., Kluin R.J.C., Snaebjornsson P. et al. Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers. *Nat Med*. 2018 Dec 3. doi: 10.1038/s41591-018-0266-5.
22. Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., Weirather J.L., Wolchok J.D. et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci Transl Med*. 2018 Jul 18; 10(450): pii: eaar3342.
23. 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. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5; 359(6371): 97-103.
24. Guglielmi G. How gut microbes are joining the fight against cancer. *Nature*. 2018 May; 557(7706): 482-484.
25. Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5; 359(6371): 104-108.
26. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillyère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P. et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5; 359(6371): 91-97.
27. Cheng L., Swartz M.D., Zhao H., Kapadia A.S., Lai D., Rowan P.J., Buchholz T.A., Giordano S.H. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment – a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 May; 21(5): 800-9.
28. Krall J.A., Reinhardt F., Mercury O.A., Pattabiraman D.R., Brooks M.W., Dougan M., Lambert A.W., Bierie B., Ploegh H.L., Dougan S.K., Weinberg R.A. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11; 10(436): pii: eaan3464.
29. Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem*. 2013; 20(33): 4163-76.
30. Knott S.R.V., Wagenblast E., Khan S., Kim S.Y., Soto M., Wagner M., Turgeon M.O., Fish L., Erard N., Gable A.L., Maceli A.R., Dickopf S., Papachristou E.K., D'Santos C.S., Carey L.A., Wilkinson J.E., Harrell J.C., Perou C.M., Goodarzi H., Poulogiannis G., Hannon G.J. Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer. *Nature*. 2018 Feb 15; 554(7692): 378-381.
31. Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X. et al. Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. *Nature*. 2018 Nov; 563(7732): 569-573.
32. Karsli-Uzunbas G., Guo J.Y., Price S., Teng X., Laddha S.V., Khor S., Kalaany N.Y., Jacks T., Chan C.S., Rabinowitz J.D., White E. Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance. *Cancer Discov*. 2014 Aug; 4(8): 914-27. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0363. Epub 2014 May 29.
33. Yang A., Herter-Sprie G., Zhang H., Lin E.Y., Biancur D., Wang X., Deng J., Hai J., Yang S., Wong K.K., Kimmelman A.C. Autophagy Sustains Pancreatic Cancer Growth through Both Cell-Autonomous and Nonautonomous Mechanisms. *Cancer Discov*. 2018 Mar; 8(3): 276-287.
34. Koprivnikar J., McCloskey J., Faderl S. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther*. 2017 Mar 6; 10: 1413-1422.
35. Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chan W., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., Poon R.T. A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2013 Feb; 31(1): 99-107.
36. Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barthelet V.J.A., Sakamaki J.I., Beaumatin F., Roseweir A., Gay D.M., Mackay G., Malviya G., Kania E., Ritchie S. et al. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. *Nature*. 2018 Nov; 563(7733): 719-723.

37. Toy W., Shen Y., Won H., Green B., Sakr R.A., Will M., Li Z., Gala K., Fanning S., King T.A., Hudis C., Chen D., Taran T., Hortobagyi G., Greene G., Berger M., Baselga J., Chandarlapaty S. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1439-45. doi: 10.1038/ng.2822. Epub 2013 Nov 3.
38. Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Vershure P.J., Barozzi I., Viricillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A. et al. Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ER α metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2017 Mar; 49(3): 444-450.
39. Nayar U., Cohen O., Kapstad C., Cuoco M.S., Waks A.G., Wander S.A., Painter C., Freeman S., Persky N.S., Marini L., Helvie K., Oliver N., Rozenblatt-Rosen O. et al. Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. *Nat Genet.* 2018 Dec 10. doi: 10.1038/s41588-018-0287-5.
40. Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A., Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L. et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018 Sep 10; 34(3): 427-438.
41. Pan H., Gray R., Braybrooke J., Davies C., Taylor C., McGale P., Peto R., Pritchard K.I., Bergh J., Dowsett M., Hayes D.F.; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1836-1846.
42. Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzo F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul; 16(7): 795-803.
43. Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lbuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K. et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med.* 2018 Dec; 24(12): 1845-1851. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2. Epub 2018 Nov 5.
44. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L. et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science.* 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930.
45. Kaiser J. "Liquid biopsy" for cancer promises early detection. *Science.* 2018 Jan 19; 359(6373): 259.
46. Kalinich M., Haber D.A. Cancer detection: Seeking signals in blood. *Science.* 2018 Feb 23; 359(6378): 866-867. doi: 10.1126/science.aas9102.
47. Chanock S.J. The paradox of mutations and cancer. *Science.* 2018 Nov 23; 362(6417): 893-894.
48. Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O., Simon M.S., Cheang G., Lee S., Samuel M., Ritchie E.K., Guzman M.L., Ballman K.V., Roboz G.J., Hassane D.C. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med.* 2018 Jul; 24(7): 1015-1023.
49. Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A., Lawson A.R.J., Abascal F., Hall M.W.J., Cagan A., Murai K., Mabbubani K., Stratton M.R., Fitzgerald R.C. et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science.* 2018 Nov 23; 362(6417): 911-917.
50. Seebawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.F., Hoenicke L., Dang H., Klotz S., Robinson L., Doré G., Rozenblum N., Kang T.W., Chawla R. et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature.* 2018 Oct; 562(7725): 69-75.
51. Pikarsky E. Neighbourhood deaths cause a switch in cancer subtype. *Nature.* 2018 Oct; 562(7725): 45-46. doi: 10.1038/d41586-018-06217-3.
52. Anderson N.D., de Borja R., Young M.D., Fuligni F., Rosic A., Roberts N.D., Hajjar S., Layeghifard M., Novokmet A., Kowalski P.E., Anaka M., Davidson S., Zarrei M., Id Said B., Schreiner L.C., Marchand R., Sitter J., Gokgoz N., Brunga L. et al. Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors. *Science.* 2018 Aug 31; 361(6405): pii: eaam8419.
53. Imielinski M., Ladanyi M. Fusion oncogenes-genetic musical chairs. *Science.* 2018 Aug 31; 361(6405): 848-849.
54. Ben-Aroya S., Levanon E.Y. A-to-I RNA Editing: An Overlooked Source of Cancer Mutations. *Cancer Cell.* 2018 May 14; 33(5): 789-790.
55. Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., Tsang Y.H. et al. A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer. *Cancer Cell.* 2018 May 14; 33(5): 817-828.
56. Bielski C.M., Zehir A., Penson A.V., Donoghue M.T.A., Cbatila W., Armenia J., Chang M.T., Schram A.M., Jonsson P., Bandlamudi C., Razavi P., Iyer G., Robson M.E., Stadler Z.K. et al. Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. *Nat Genet.* 2018 Aug; 50(8): 1189-1195.
57. Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28; 366(26): 2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690. Epub 2012 Jun 2.
58. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A. et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1446-51.