

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2015 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

FUNDAMENTAL ONCOLOGY IN 2015: A REVIEW OF THE MOST INTERESTING DISCOVERIES

Е.Н. Имянитов

*д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной онкологии
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.
Тел.: (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru*

E.N. Imyanitov

*Ph.D., Prof., Head of the Laboratory of Molecular Oncology
of N.N. Petrov Institute of Oncology,
68, Leningradskaya Str., Pesochny, St. Petersburg, 197758.
Phone: (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru*

В работе проанализированы результаты наиболее интересных исследований, опубликованных в медицинском сообществе в 2015 году и относящихся к области фундаментальной онкологии. Освещены достижения иммунотерапии раковых заболеваний, в частности роли бифидобактерий, колониестимулирующих факторов и микросателлитной нестабильности некоторых опухолей в формировании противоопухолевого иммунитета. Обсуждены современные возможности ранней диагностики приобретенной резистентности опухолей к таргетной терапии путем анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК, а также экспериментальные данные по оценке лекарственной чувствительности опухолей *in situ* посредством топической инъекции препаратов в опухолевую ткань. Освещены результаты современных исследований эффективности гормонотерапии опухолей, а также новые данные о противоопухолевом эффекте витамина С в отношении KRAS-мутированных злокачественных новообразований и другие актуальные темы фундаментальной онкологии.

Ключевые слова: *иммунотерапия рака, фундаментальная онкология, микросателлитная нестабильность, приобретенная резистентность опухолей, циркулирующая опухолевая ДНК, гормонотерапия опухолей, KRAS-мутации.*

In this paper were analyzed the results of the most interesting studies published in the medical community in 2015, and dedicated to issues of fundamental oncology. Was considered the progress of anticancer immunotherapy, in particular the role of Bifidobacterium, colony-stimulating factors and microsatellite instability of certain tumors for the formation of anti-tumor immune response. Were discussed modern possibilities of early diagnosis of acquired resistance of tumors to targeted therapy using analysis of tumor DNA, circulating in the

Данная работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744.

blood. Also were discussed new experimental data concerning the assessment of tumors drug susceptibility in situ by topical injection of anticancer drugs into the tumor tissue. Were analyzed the results of modern research concerning the effectiveness of hormone therapy of tumors, as well as new data on the antitumor effect of vitamin C against KRAS-mutated cancers and other relevant topics of fundamental oncology.

Keywords: cancer immunotherapy, fundamental oncology, microsatellite instability, acquired cancer resistance, circulating tumor DNA, cancer hormonotherapy, KRAS mutation.

Продолжающаяся революция в иммунотерапии рака

Наиболее заметной тенденцией настоящего десятилетия является появление эффективных методов иммунотерапии. Примечательно, что именно подходы, направленные на модуляцию противоопухолевого иммунитета, позволили получать стойкие и длительные ремиссии для новообразований, которые ранее считались абсолютно неизлечимыми на запущенных стадиях. В 2015 году было опубликовано несколько исследований, открывающих новые перспективы иммуноонкологии.

Огромный интерес вызывает работа, продемонстрировавшая роль микрофлоры кишечника в формировании противоопухолевого иммунитета. Sivan et al. [1] выполняли эксперименты по перевивке клеток меланомы различным группам лабораторных мышей; исследователи наблюдали достоверные различия в скорости роста опухоли и инфильтрации её лимфоцитами, которые устранялись при совместном содержании этих мышей или при добавлении в пищу фекалий, полученных от животных из группы сравнения. Дальнейшие эксперименты показали, что решающая роль в формировании противоопухолевого иммунитета принадлежит бифидобактериям, проживающим в кишечнике. Примечательно, что пероральный приём коммерческих препаратов бифидобактерий замедлял рост экспериментальных новообразований, а их применение в комбинации с терапевтическими антителами к PD-L1 сопровождалось практически полным контролем опухолевого роста!

Сходные по своей сути результаты продемонстрированы в другом исследовании [2]. Авторы изучали противоопухолевый эффект антагониста CTLA-4 – ипилимумаба – у лабораторных мышей и онкологических пациентов. Было установлено, что эффективность ипилимумаба напрямую зависит от показателей антибактериального иммунного ответа, в частности от иммунизированности Т-клеток в отношении *B. thetaiotaomicron* или *B. fragilis*. Опухоли от животных, которые не имели данных микроорганизмов в своём кишечнике или проходили «лечение» антибиотиками, не регрессировали в ответ на инактивацию CTLA-4. Эффект ипилимумаба восстанавливался после переноса упомянутых выше микроорганизмов в кишечник мышей, а также после иммунизации животных антигенами *B. fragilis* или инфузии активированных Т-лимфоцитов. Результаты работ Sivan

et al. [1] и Vetzou et al. [2] заслуживают самого первоочередного внимания – они не только позволяют задуматься о ранее неизвестных компонентах формирования онкологической предрасположенности, но и предоставляют новую гипотезу, позволяющую объяснить существование колоссальных индивидуальных вариаций в отношении эффективности противоопухолевой терапии.

Zelenay et al. [3] в экспериментах на мышах продемонстрировали роль циклооксигеназ (cyclooxygenases, COX) в ускользании опухолевых клеток от иммунного контроля – подобный эффект достигался за счёт локального синтеза простагландинов. Примечательно, что назначение лабораторным животным ингибитора COX – аспирина – потенцировало противоопухолевый эффект анти-PD-1 антител. Эти наблюдения могут положить основу для клинических испытаний, предусматривающих сочетанное назначение иммуномодуляторов и ингибиторов циклооксигеназ.

Накапливается много интересных данных в отношении практического применения таргетных стимуляторов противоопухолевого иммунитета. В частности, клинические исследователи пытаются выявить те категории опухолей, которые наиболее перспективны для иммунотерапии. Например, особую разновидность новообразований составляют карциномы толстой кишки с микросателлитной нестабильностью (high-level microsatellite instability, MSI-H). Подобные неоплазмы накапливают тысячи различных мутаций вследствие выраженного дефекта репарации неспаренных оснований ДНК. Именно столь большое количество мутаций является причиной относительно неплохого прогноза опухолей с MSI-H – считается, что избыточная мутационная нагрузка сопровождается появлением новых антигенов и, как следствие, увеличением иммуногенности данной категории новообразований. Недавно было установлено, что опухоли с MSI-H активно секретируют локальные иммуносупрессоры в перитуморальное пространство – это свойство, по-видимому, является неотъемлемой характеристикой MSI-H-фенотипа, без которой опухолевые клоны просто не могут преодолевать защитные барьеры организма [4]. В 2015 году были опубликованы результаты клинических испытаний пембролизумаба (ингибитора рецептора PD-1), применявшегося для лечения опухолей с микросателлитной нестабильностью. В полном соответствии с отдельными клиническими

наблюдениями, предшествовавшими данной работе, у подавляющего большинства пациентов наблюдался выраженный эффект от применения препарата [5]. С этой логикой согласуются результаты исследований по использованию иммунотерапии для лечения карцином лёгкого: наилучший эффект от пембролизумаба отмечался в тех разновидностях новообразований, которые характеризуются наибольшим количеством несинонимичных мутаций, в частности в опухолях, полученных от курильщиков [6]. Van Allen et al. [7] недавно представили результаты лечения меланомы ипилимумабом – это исследование также свидетельствует о предпочтительном ответе на иммунотерапию именно тех неоплазм, у которых обнаруживается увеличенное число мутационных событий.

Некоторые практикующие онкологи имеют опыт наблюдений за необычным течением опухолевой патологии. Например, при облучении изолированных метастазов у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом иногда наблюдается «спонтанный» регресс других неопластических очагов, которые не подвергались никаким специфическим воздействиям – такие эффекты носят название «абскопальных» ответов (от латинского *ab scopus* – вне мишени). Предполагается, что подобное явление связано со стимуляцией противоопухолевого иммунитета вследствие распада опухоли. Golden et al. [8] провели проспективное клиническое испытание, направленное на изучение абскопальных реакций в ответ на прицельную радиотерапию отдельных метастазов. С целью потенциации иммунного отторжения опухолевых клеток пациенты получали инъекции GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Примечательно, что абскопальный регресс отдельных опухолевых очагов наблюдался у 11/41 (27%) исследованных пациентов – эти показатели можно считать очень обнадеживающими с учётом того факта, что к клиническим испытаниям привлекались индивидуумы с исчерпанными возможностями стандартной противоопухолевой терапии.

Гибнущие опухолевые клетки активно стимулируют пролиферацию клонов, резистентных к таргетной терапии

Таргетная терапия ингибиторами протеинкиназ редко приводит к полному регрессу новообразования. Существование остаточных неопластических масс принято объяснять механистическими причинами, сопряжёнными с быстрой селекцией (эволюцией) опухолевых клонов в процессе лечебного воздействия. Этой упрощённой точке зрения явно противоречат абсолютно сенсационные данные, опубликованные в 2015 Obenauf et al. [9]. Исследователи смешивали клетки меланомы, чувствительные к вемурафенибу, с изогенными клетками, резистентными к данному препарату, в соотношении 99.95% и 0.05%, и наблюдали за ростом ксенографтов у лабораторных

животных; при этом ксенографты, полученные из «чистых» популяций клеток, служили в качестве контроля. В отсутствие внешнего воздействия чувствительные и резистентные к препарату клетки пролиферировали с сопоставимой скоростью как в «чистых», так и в «гетерогенных» опухолях. При обработке вемурафенибом в «гетерогенных» ксенографтах наблюдалось выраженное ускорение роста резистентного клона; самое удивительное, что обработка тем же препаратом ксенографтов, состоящих только из резистентных клеток, не отражалась на кинетике роста опухоли. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что гибель чувствительных к лечению клеток провоцирует экспансию клона, резистентного к тому же лекарственному воздействию. Примечательно, что этот же эффект был воспроизведён не только для ингибиторов мутированного BRAF, но и для ингибиторов EGFR (эрлотиниб) и ALK (кризотиниб). Причиной данного явления, по-видимому, является активная секреция стимуляторов пролиферации опухолевых клеток в межклеточное пространство. Данные наблюдения заставляют ещё раз задуматься о том, что опухоль представляет из себя не просто совокупность трансформированных клеток, а сложнейшую иерархическую структуру, отличающуюся комплексными взаимодействиями различных биологических компонентов.

In situ экспресс-тесты для оценки лекарственной чувствительности опухолей

Персонализированный выбор оптимальной терапии для каждого конкретного онкологического больного является колоссальной проблемой – для многих противоопухолевых препаратов вероятность получения эффекта находится в диапазоне всего 5-20%, при этом отдельные пациенты всё-таки демонстрируют исключительно выраженный ответ на лечение. С зарождением лекарственной терапии опухолей выбор лекарственных препаратов базировался на органной и гистологической принадлежности новообразования. Несколько позже появились иммуногистохимические тесты, ориентированные на присутствие в опухолевых клетках белка-мишени. Одним из наиболее значимых успехов предиктивной онкологии следует считать идентификацию мутаций, ассоциированных с практически гарантированной чувствительностью (или резистентностью) карцином к определённым таргетным препаратам [10].

Помимо молекулярных тестов, некоторые экспериментальные подходы подразумевают прямой анализ лекарственной чувствительности непосредственно на живых опухолевых клетках – здесь уместно проводить параллели с рутинными процедурами, которые выполняются в любой клинике в отношении спектра антибиотикоустойчивости микроорганизмов. В подобных случаях опухолевые клетки либо пере-

вивают в культуры, либо вводят иммунодефицитным мышам для получения ксенографтов. И тот, и другой подходы требуют значительного времени, при этом далеко не во всех случаях удаётся получить стабильные опухолевые клоны. Самым существенным недостатком культивирования трансформированных клеток *ex vivo* является преимущественная селекция отдельных опухолевых клонов – получается, что сведения о спектре лекарственной чувствительности опухоли, полученные в ходе такого лабораторного теста, далеко не всегда соответствуют клиническим характеристикам новообразования.

Jonas et al. [11] и Klinghoffer et al. [12] предложили совсем иной подход. Применяя особые микроинвазивные устройства, они выполняли топические инъекции в опухолевую ткань сразу нескольких противоопухолевых лекарственных средств. При этом эффект препаратов на трансформированные клетки оценивался уже через несколько часов, посредством забора образцов опухоли непосредственно с мест инъекции лекарственных средств и морфологического анализа полученного биоматериала. Существенно, что подобный подход к оценке лекарственной чувствительности *in situ* оказался более информативным, чем тесты с культивируемыми *ex vivo* опухолевыми клетками [13].

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК

Ещё в середине XIX века патологи отмечали появление опухолевых клеток в периферическом кровотоке у пациентов с запущенными стадиями онкологических заболеваний. В середине прошедшего столетия стали накапливаться сведения о том, что опухолевые клетки способны выделять в кровоток собственную ДНК – либо за счёт нарушения клеточной целостности, либо посредством активной секреции. Фундаментальные механизмы появления в периферической крови т.н. циркулирующих опухолевых ДНК (ctDNA) продолжают активно изучаться, однако факт остаётся фактом – микроколичества ДНК, выделяемые из бесклеточных компонентов крови (плазмы или сыворотки), действительно обогащены генетическим материалом злокачественных клеток, и, следовательно, могут использоваться для мониторинга онкологической патологии. Существенно, что «жидкая биопсия» обладает некоторыми преимуществами по сравнению с традиционным забором опухолевого материала: помимо того, что, в отличие от пункции или биопсии неопластического очага, получение крови представляется очень простым и практически нетравматичным вмешательством, анализ циркулирующей ДНК может отражать состояние опухоли в целом, а не отдельного её участка – таким образом, данная процедура, по крайней мере в теории, может компенсировать проблему внутриопухолевой гетерогенности [14].

Thress et al. [15] исследовали циркулирующую ДНК от пациентов с EGFR-мутированным раком лёгкого, подвергавшимся лечению ингибитором EGFR третьего поколения, AZD9291. Анализ нуклеотидной последовательности гена EGFR выявил новую мутацию, ассоциированную с приобретённой резистентностью к AZD9291 – C797S. Интересно и другое наблюдение: в то время как мутация T790M, ассоциированная с приобретённой резистентностью к ингибиторам EGFR первого поколения, до лечения препаратом AZD9291 наблюдалась у всех пациентов, в 4 из 15 случаев эта мутация была утрачена в процессе терапии. Следовательно, возврат к применению ингибиторов первого поколения (гефитинибу или эрлотинибу) может оказаться перспективной опцией для опухолей с приобретённой резистентностью к AZD9291.

Siravegna et al. [16] анализировали циркулирующую ДНК у пациентов, получавших лечение антителами к EGFR – цетуксимабом или панитумумабом. В исследование были включены 16 больных, у которых изначально наблюдался ответ на лечение, а затем возникла резистентность к анти-EGFR терапии. Анализировались кодирующие мутации в генах, участвующих в передаче пролиферативного сигнала с рецептора EGFR. У 11 из 16 пациентов наблюдалось появление клонов, содержащих мутацию в онкогене KRAS; другие случаи резистентности были связаны с приобретёнными мутациями в гене EGFR, а также амплификациями генов KRAS и MET. Примечательно, что смена линии терапии, предусматривающая назначение цитостатических препаратов без EGFR-антител, сопровождалась деплецией клонов с перечисленными выше мутациями. Следовательно, по крайней мере, у части пациентов представляется оправданным возврат к лечению цетуксимабом или панитумумабом – в целом, это утверждение согласуется с отдельными клиническими наблюдениями [17].

Клинические испытания нового поколения

Стандартные клинические испытания обычно подразумевают набор пациентов с опухолями определённой локализации и/или гистологического типа (например, карциномы желудка, меланомы кожи, саркомы мягких тканей и т.д., и т.п.). Появление сведений о биологической и предиктивной значимости отдельных экспрессионных маркеров значительно сузило рамки многих исследовательских протоколов: в частности, большинство современных клинических исследований рака молочной железы строится на основе отбора или стратификации пациентов на основании статуса рецепторов ER, PR и HER2. С появлением таргетных препаратов, ориентированных на поражение специфической молекулярной мишени, набор больных стал ещё более затруднительным: например, раки лёгкого, ассоциированные с транслокациями гена ALK, составляют не более 4–8% всех адено-

карцином данного органа и при этом практически не встречаются при плоскоклеточных опухолях.

Следует заметить, что большинство известных молекулярных мишеней характеризуется достаточной органной специфичностью. Например, онкоген HER2 амплифицируется преимущественно в опухолях молочной железы и желудка, мутации в гене EGFR и ALK типичны для аденокарцином лёгкого, наследственные дефекты BRCA1 чаще отмечаются при раке молочной железы и яичника и т.д., и т.п. В этом смысле относительно новая разновидность мишени – мутированный белок BRAF – отличается от перечисленных выше молекул своей представленностью в различных типах опухолей. Действительно, мутации BRAF встречаются не только в более чем половине меланом, но и в опухолях щитовидной железы, лёгкого, толстой кишки, глиомах, при онкологических заболеваниях кроветворной системы и т.д. Организация отдельного клинического испытания для каждой из перечисленных нозологий представляется практически невыполнимой задачей.

Hyman et al. [18] представили результаты исследования, которое было ориентировано не на набор пациентов по нозологическим формам опухолей, а, напротив, на привлечение всех разновидностей новообразований на основе единственного критерия – наличия активирующей мутации в гене BRAF. Для таких исследований недавно появился новый термин: «basket trials» («корзинные исследования»). Данное клиническое испытание включало 122 пациента и показало хорошую активность вемурафениба при карциномах лёгкого, а также у пациентов с болезнью Erdheim–Chester или гистиоцитозом клеток Лангерганса. Помимо этого, в некоторых случаях наблюдались ответы BRAF-мутированных опухолей других локализаций – последние были представлены единичными пациентами, поэтому в отношении них какой-либо убедительной статистики получить не удалось. Монотерапия вемурафенибом оказалась неэффективной в отношении карцином толстой кишки, при этом добавление цетуксимаба лишь в незначительной мере улучшало результаты лечения. Результаты исследования убедительно показывают, что успех таргетной терапии зависит не только от присутствия в опухоли белка-мишени, но и от сопутствующих биологических факторов.

Нужно ли пересматривать подходы к лечению гормонозависимых опухолей?

В онкологии существует достаточное количество правил, которые зачастую воспринимаются практикующими онкологами как аксиомы. В качестве примера можно привести «классические» гормонозависимые опухоли репродуктивной системы – эстроген-рецептор-положительные карциномы молочной железы у женщин и вялотекущие опухоли простаты у мужчин. И те, и другие разновидности

неоплазм характеризуются ассоциацией с пожилым возрастом пациентов, относительно медленным прогрессированием, склонностью к метастатическому поражению костной ткани, отсутствием висцеральных метастазов и, главное, хорошим ответом на гормональную абляцию. Именно поэтому все усилия врачей зачастую концентрируются на возможностях максимального продления эндокринной терапии – положительные эффекты могут достигаться за счёт смены лекарственных препаратов, применения новых разновидностей антиэстрогенов или антиандрогенов, соответственно, а также использования субстанций, восстанавливающих зависимость опухоли от гормонального фона. Справедливости ради следует отметить, что подобная тактика не носит характера догмы – многие клиницисты отмечают тот факт, что чрезмерное увлечение сменой линий эндокринотерапии редко даёт желаемый клинический эффект и иногда приводит к невозможности назначения цитостатических препаратов вследствие соматического истощения пациента.

Несмотря на то, что карциномы молочной железы и карциномы простаты характеризуются значительным биологическим сходством, принципы их лечения несколько различаются. У женщин постменопаузального возраста, для которых в наибольшей степени характерно возникновение гормонозависимых новообразований молочной железы, системная эндокринная терапия практически всегда носит обратимый характер. Попытки сочетанного назначения тамоксифена и цитостатиков, предпринимавшиеся более четверти века назад, продемонстрировали, как минимум, отсутствие синергизма между гормоно- и химиотерапией [19]. Данные результаты находят вполне очевидное объяснение: предполагается, что элиминация влияния эстрогенов останавливает пролиферацию клеток рака молочной железы, что, в свою очередь, препятствует эффективному воздействию ДНК-повреждающих агентов.

Несколько иная ситуация наблюдается у пациентов-мужчин. Многие больные, страдающие от рака простаты, подвергаются хирургической кастрации, т.е. необратимой андрогенной абляции. Как следствие, испытания цитостатических препаратов у пациентов с новообразованиями предстательной железы проводились на мужчинах с низким уровнем андрогенов, и при этом они продемонстрировали вполне достоверный эффект от лечения. В этом контексте представляет интерес исследование Sweeney et al. [20]. В данной работе контрольная группа пациентов начинала лечение со стандартной процедуры – андрогенной абляции, а у экспериментальных больных гормональное лечение сочеталось с 6 циклами терапии доцетакселом. Обращает на себя внимание клинически значимая разница в продолжительности жизни пациентов – медиана данного показателя составила 57.6 месяцев для больных, получивших

химиотерапию в самом начале заболевания, и только 44,0 месяца для пациентов, подвергавшихся стандартной последовательности линий терапии. Эта работа заставляет задуматься, не нуждаются ли в пересмотре правила, применяемые к лечению гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ). Действительно, соответствующие клинические испытания, которые легли в основу стандартов, были выполнены много лет назад и совершенно не отвечают требованиям сегодняшнего дня [19].

Другим интересным событием 2015 года, ставящим под сомнение многие представления об эндокринотерапии, является серия лабораторных экспериментов, опубликованная Mohammed et al. [21] и представляющая новые сведения о функции рецептора прогестерона. Рецептор прогестерона (PR) зачастую рассматривается исключительно как мишень рецептора эстрогенов (ER) и как пассивный маркер функциональной активности эндокринного сигнального каскада. Именно функциональной неполноценностью передачи сигналов ER принято объяснять сниженный эффект от гормонотерапии для РМЖ с фенотипом ER+/PR-. Тем не менее, некоторые факты свидетельствуют о том, что прогестерон может играть активную сдерживающую роль в отношении определённых категорий рака молочной железы. В частности, обработка нативным прогестероном ER-позитивных клеточных линий РМЖ может сопровождаться снижением их пролиферативной активности. Отдельные клинические наблюдения также свидетельствуют о сдерживающем влиянии агонистов рецептора прогестерона на прогрессию данного заболевания. Mohammed et al. [21] продемонстрировали, что рецептор прогестерона напрямую модулирует функционирование рецептора эстрогенов, в частности, его транскрипционную активность и связывание с другими белками – вероятно, именно поэтому карциномы с экспрессией обоих перечисленных рецепторов характеризуются вялым течением даже в отсутствие лечения. Mohammed et al. [21] установили, что активация PR замедляет рост ER+ опухолей у экспериментальных животных, а также потенцирует действие антагонистов ER. В РМЖ иногда отмечаются делеции гена PR – все эти данные, в совокупности, объясняют существование фенотипа ER+/PR-, а также худший прогноз таких опухолей по сравнению с ER+/PR+. По сути, исследование Mohammed et al. [21] свидетельствует о том, что PR может выступать в роли белка-супрессора опухолевого роста, а его инактивация может увеличивать опухолеобразующий потенциал клеток молочной железы вследствие неконтролируемой активации сигнального каскада рецептора эстрогенов.

Новые перспективы терапии ингибиторами тирозинкиназы ALK

Схема «ген (ДНК) – транскрипт (РНК) – белок» отражает общие принципы работы генетического

кода и, соответственно, функционирования живых организмов. Тем не менее, интуитивно вытекающее из неё представление «один ген – один белок» является неверным. Действительно, один и тот же ген может кодировать несколько разновидностей РНК и, как следствие, несколько изоформ белка. Примером такого разнообразия может служить альтернативный сплайсинг – явление, при котором РНК-транскрипты содержат разный набор экзонов (кодирующих участков гена) и, следовательно, транслируются в разные варианты белковых молекул [22]. Другим примером подобных вариаций является существование альтернативных стартов транскрипции. Wiesner et al. [23] установили существование ранее неизвестных стартов транскрипции для хорошо известного онкогена – гена ALK. Примечательно, что экспрессия новых ALK-транскриптов отмечалась в 11% меланом, а также в некоторых других разновидностях опухолей. Альтернативные формы ALK содержали киназный домен этого белка и демонстрировали чувствительность к ALK-ингибиторам. Данное исследование потенциально может расширить спектр новообразований, которые целесообразно лечить назначением антагонистов рецептора ALK.

Hrustanovic et al. [24] изучали сигнальные каскады в опухолях, содержащих транслокацию EML4-ALK. Они установили, что жизнеспособность трансформированных клеток напрямую зависит от функционирования сигнального модуля MEK-MAPK. Сочетанное применение ингибиторов ALK и MEK увеличивало выраженность противоопухолевого эффекта, а также замедляло появление резистентности к лечению на предклинических моделях. Данное исследование имеет непосредственные перспективы для организации клинических исследований, т.к. и ингибиторы ALK, и ингибиторы MEK уже доступны в качестве зарегистрированных или экспериментальных лекарственных препаратов [25].

Продолжение ренессанса витамина С?

Высокодозная терапия опухолей витамином С была предложена несколько десятилетий назад лауреатом Нобелевской премии Лайнусом Полингом, однако несколько клинических испытаний, проведённых в 70-х – 80-х гг. прошлого века, закончились неудачей. В последнее время стали появляться работы, которые указывали на несовершенство перорального приёма витамина С – предполагается, что необходимой для противоопухолевого эффекта концентрации данного препарата можно достичь только инфузионной терапией [26]. Yun et al. [27] изучали самую трудную для лечения разновидность опухолей – новообразования с мутациями в гене KRAS. Было установлено, что культивируемые KRAS-мутированные клетки демонстрируют повышенную чувствительность к высоким дозам витамина С, причём данный эффект действительно опосреду-

ется активацией гена KRAS. По-видимому, данный эффект связан с энергетическим стрессом – KRAS-мутированные клетки характеризуются высоким уровнем гликолиза и не могут противостоять инактивации ряда ферментов клеточного метаболизма, вызванной воздействием витамина С. Существенно, что противоопухолевый эффект витамина С в отношении KRAS-мутированных опухолей был подтверждён в опытах на экспериментальных мышах.

Сигареты с низким содержанием никотина: провокация табачной индустрии или шаг к уменьшению никотиновой зависимости?

Вопросы, сопряжённые с курением, зачастую являются табуированными в медицинском сообществе. Действительно, сами по себе факты о безусловном вреде курения представляются настолько несомненными, что любые аргументы, направленные на поиск определённых компромиссов с курильщиками и/или табачной индустрией, зачастую рассматриваются как тягчайшее нарушение медицинской этики. Примером табуированных для обсуждения тем является вопрос о «большой» и «меньшей» вредности различных категорий табачных продуктов. В течение последних десятилетий рынок табачных изделий пополнился сигаретами с низким содержанием никотина. Сторонники подобного компромисса настаивают на том, что употребление подобных разновидностей табака может привести к уменьшению никотиновой зависимости и, как следствие, по крайней мере, к снижению употребления табачных продуктов, а в долгосрочной перспективе – к увеличению вероятности отказа от

курения. Следует прокомментировать, что данная точка зрения согласуется с антитабачной политикой большинства развитых государств – во многих странах мира содержание никотина в табачных изделиях ограничивается различными нормативами и является предметом для тщательного контроля. В то же время, многие специалисты по борьбе с курением настаивают на недопустимости поиска компромиссов в данном вопросе и утверждают об одинаковой вредности любых категорий табачных продуктов. Если отвлечься от воспитательной и политической составляющей данной весьма болезненной проблемы, то следует признать, что в биомедицинских науках полная идентичность тех или иных явлений или воздействий наблюдается достаточно редко: *a priori*, разные виды табачных изделий могут различаться по характеру своего воздействия на организм.

Donny et al. [28] опубликовали результаты рандомизированного исследования, посвящённого данному вопросу. В эксперименте участвовали курильщики; часть из них продолжала употреблять привычные разновидности сигарет, а другая группа получала сигареты, характеризующиеся сниженным содержанием никотина. Исследование продолжалось 6 недель. К его окончанию те группы испытуемых, которые по условиям эксперимента вынуждены были перейти на употребление низконикотиновых табачных продуктов, продемонстрировали значимое уменьшение числа выкуриваемых сигарет! Следовательно, можно с осторожностью заключить, что, по крайней мере, в краткосрочной перспективе, употребление сигарет с низким содержанием никотина является меньшим злом, чем пристрастие к обычными видам табака.

Список литературы

1. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // *Science*. – 2015. – Vol. 350, №6264. – P. 1084–9.
2. Vétizou M., Pitt J.M., Daillère R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., Rusakiewicz S., Routy B., Roberti M.P., Duong C.P., Poirier-Colame V., Roux A., Becharef S., Formenti S., Golden E., Cording S., Eberl G., Schlitzer A., Ginboux F., Mani S., Yamazaki T., Jacquelot N., Enot D.P., Bérard M., Nigou J., Opolon P., Eggermont A., Woerther P.L., Chachaty E., Chaput N., Robert C., Mateus C., Kroemer G., Raoult D., Bonica I.G., Carbonnel F., Chamaillard M., Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota // *Science*. – 2015. – Vol. 350, №6264. – P. 1079–84.
3. Zelenay S., van der Veen A.G., Böttcher J.P., Snelgrove K.J., Rogers N., Acton S.E., Chakravarty P., Girotti M.R., Marais R., Quezada S.A., Sahai E., Reis e Sousa C. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity // *Cell*. – 2015. – Vol. 162, №6. – P. 1257–70.
4. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov*. – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 43–51.
5. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laberu D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372, №26. – P. 2509–20.

6. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rebkman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmfi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // *Science*. – 2015. – Vol. 348, №6230. – P. 124–8.
7. Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmer L., Sucker A., Hillen U., Foppen M.H., Goldinger S.M., Utikal J., Hassel J.C., Weide B., Kaehler K.C., Loquai C., Mohr P., Gutzmer R., Dummer R., Gabriel S., Wu C.J., Schadendorf D., Garraway L.A. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma // *Science*. – 2015. – Vol. 350, №6257. – P. 207–11.
8. 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.
9. Obenauf A.C., Zou Y., Ji A.L., Vanbaranta S., Shu W., Shi H., Kong X., Bosenberg M.C., Wiesner T., Rosen N., Lo R.S., Massagué J. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression // *Nature*. – 2015. – Vol. 520, №7547. – P. 368–72.
10. Имянитов Е.Н., Моисейенко В.М. Molecular-based choice of cancer therapy: realities and expectations // *Clin Chim Acta*. – 2007. – Vol. 379, №1–2. – P. 1–13.
11. Jonas O., Landry H.M., Fuller J.E., Santini J.T. Jr, Baselga J., Tepper R.I., Cima M.J., Langer R. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7, №284. – P. 284ra57.
12. Klinghoffer R.A., Babrami S.B., Hatton B.A., Frazier J.P., Moreno-Gonzalez A., Strand A.D., Kerwin W.S., Casalini J.R., Thirstrup D.J., You S., Morris S.M., Watts K.L., Veiseh M., Grenley M.O., Tretyak I., Dey J., Carleton M., Beirne E., Pedro K.D., Ditzler S.H., Girard E.J., Deckwerth T.L., Bertout J.A., Meleo K.A., Filvaroff E.H., Chopra R., Press O.W., Olson J.M. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7, №284. – P. 284ra58.
13. Coombes R.C. Drug testing in the patient: toward personalized cancer treatment // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7, №284. – P. 284ps10.
14. Meador C.B., Lovly C.M. Liquid biopsies reveal the dynamic nature of resistance mechanisms in solid tumors // *Nat Med*. – 2015. – Vol. 21, №7. – P. 663–5.
15. Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E., Cho B.C., Stetson D., Dougherty B., Lai Z., Markovets A., Vivancos A., Kuang Y., Ercan D., Matthews S.E., Cantarini M., Barrett J.C., Janne P.A., Oxnard G.R. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M // *Nat Med*. – 2015. – Vol. 21, №6. – P. 560–2.
16. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M., Corti G., Cassingena A., Crisafulli G., Ponzetti A., Cremolini C., Amatu A., Lauricella C., Lamba S., Hobor S., Avallone A., Vallorta E., Rospo G., Medico E., Motta V., Antoniotti C., Tatangelo F., Bellosillo B., Veronese S., Budillon A., Montagut C., Racca P., Marsoni S., Falcone A., Corcoran R.B., Di Nicolantonio F., Loupakis F., Siena S., Sartore-Bianchi A., Bardelli A. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients // *Nat Med*. – 2015. – Vol. 21, №7. – P. 795–801.
17. Hata A., Katakami N., Fujita S., Takatori K., Horai A., Kitajima N., Terashima K. Panitumumab rechallenge in chemorefractory patients with metastatic colorectal cancer // *J Gastrointest Cancer*. – 2013. – Vol. 44, №4. – P. 456–9.
18. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofbeinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 Mutations // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, №8. – P. 726–36.
19. Cocconi G., De Lisi V., Boni C., Mori P., Malacarne P., Amadori D., Giovanelli E. Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer. A prospective randomized study // *Cancer*. – 1983. – Vol. 51, №4. – P. 581–8.
20. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M., Wong Y.N., Hahn N., Kobl M., Cooney M.M., Dreicer R., Vogelzang N.J., Picus J., Shevrin D., Hussain M., Garcia J.A., DiPaola R.S. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, №8. – P. 737–46.
21. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 523, №7560. – P. 313–7.
22. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubber B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, №11. – P. 1028–38.
23. Wiesner T., Lee W., Obenauf A.C., Ran L., Murali R., Zhang Q.F., Wong E.W., Hu W., Scott S.N., Shab R.H., Landa I., Button J., Lailler N., Sboner A., Gao D., Murphy D.A., Cao Z., Shukla S., Hollmann T.J., Wang L., Borsu L., Merghoub T., Schwartz G.K., Postow M.A., Ariyan C.E., Fagin J.A., Zheng D., Ladanyi M., Busam K.J., Berger M.F., Chen Y., Chi P. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer // *Nature*. – 2015. – Vol. 526, №7573. – P. 453–7.

24. Hrustanovic G., Olivas V., Pazarentzos E., Tulpule A., Asthana S., Blakely C.M., Okimoto R.A., Lin L., Neel D.S., Sabnis A., Flanagan J., Chan E., Varella-Garcia M., Aisner D.L., Vaisbnavi A., Ou S.H., Collisson E.A., Ichihara E., Mack P.C., Lovly C.M., Karachaliou N., Rosell R., Riess J.W., Doebele R.C., Bivona T.G. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21, №9. – P. 1038–47.
25. Zhou B., Cox A.D. Up-front polytherapy for ALK-positive lung cancer // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21, №9. – P. 974–5.
26. Kaiser J. ONCOLOGY. Vitamin C could target some common cancers // *Science.* – 2015. – Vol. 350, №6261. – P. 619.
27. Yun J., Mullarky E., Lu C., Bosch K.N., Kavalier A., Rivera K., Roper J., Chio II., Giannopoulou E.G., Rago C., Muley A., Asara J.M., Paik J., Elemento O., Chen Z., Pappin D.J., Dow L.E., Papadopoulos N., Gross S.S., Cantley L.C. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH // *Science.* – 2015. – Vol. 350, №6266. – P. 1391–6.
28. Donny E.C., Denlinger R.L., Tidey J.W., Koopmeiners J.S., Benowitz N.L., Vandrey R.G., al'Absi M., Carmella S.G., Cinciripini P.M., Dermody S.S., Drobos D.J., Hecht S.S., Jensen J., Lane T., Le C.T., McClernon F.J., Montoya I.D., Murphy S.E., Robinson J.D., Stitzer M.L., Strasser A.A., Tindle H., Hatsukami D.K. Randomized trial of reduced-nicotine standards for cigarettes // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, №14. – P. 1340–9.

References

- Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015 Nov 27;350(6264):1084-9. doi: 10.1126/science.aac4255.
- Véizou M., Pitt J.M., Daillère R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., Rusakiewicz S., Routy B., Roberti M.P., Duong C.P., Poirier-Colame V., Roux A., Becharef S., Formenti S., Golden E., Cording S., Eberl G., Schlitzer A., Ginhoux F., Mani S., Yamazaki T., Jacquilot N., Enot D.P., Bérard M., Nigou J., Opolon P., Eggermont A., Woertber P.L., Chachaty E., Chaput N., Robert C., Mateus C., Kroemer G., Raoult D., Boneca I.G., Carbonnel F., Chamaillard M., Zitvogel L. Anti-cancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015 Nov 27;350(6264):1079-84. doi: 10.1126/science.aad1329.
- Zelenay S., van der Veen A.G., Böttcher J.P., Snelgrove K.J., Rogers N., Acton S.E., Chakravarty P., Girotti M.R., Marais R., Quezada S.A., Sabai E., Reis e Sousa C. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell.* 2015 Sep 10;162(6):1257-70. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.015.
- Llona N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015 Jan;5(1):43-51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
- Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laberu D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Hiebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
- Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmis B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Mergoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):124-8. doi: 10.1126/science.aaa1348.
- Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmer L., Sucker A., Hillen U., Foppen M.H., Goldinger S.M., Utikal J., Hassel J.C., Weide B., Kachler K.C., Loquai C., Mohr P., Gutzmer R., Dummer R., Gabriel S., Wu C.J., Schadendorf D., Garraway L.A. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015 Oct 9;350(6257):207-11. doi: 10.1126/science.aad0095.
- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6.
- Obenauf A.C., Zou Y., Ji A.L., Vanharanta S., Shu W., Shi H., Kong X., Bosenberg M.C., Wiesner T., Rosen N., Lo R.S., Massagué J. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):368-72. doi: 10.1038/nature14336.
- Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Molecular-based choice of cancer therapy: realities and expectations. *Clin Chim Acta.* 2007 Apr;379(1-2):1-13.
- Jonas O., Landry H.M., Fuller J.E., Santini J.T. Jr, Baselga J., Tepper R.I., Cima M.J., Langer R. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med.* 2015 Apr 22;7(284):284ra57. doi: 10.1126/scitranslmed.3010564.
- Klinghoffer R.A., Babrami S.B., Hatton B.A., Frazier J.P., Moreno-Gonzalez A., Strand A.D., Kerwin W.S., Casalin J.R., Thirstrup D.J., You S., Morris S.M., Watts K.L., Veiseh M., Grenley M.O., Tretyak I., Dey J., Carleton M., Beirne E.,

Pedro K.D., Ditzler S.H., Girard E.J., Deckwerth T.L., Bertout J.A., Meleo K.A., Filvaroff E.H., Chopra R., Press O.W., Olson J.M. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med.* 2015 Apr 22;7(284):284ra58. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa7489.

13. Coombes R.C. Drug testing in the patient: toward personalized cancer treatment. *Sci Transl Med.* 2015 Apr 22;7(284):284ps10. doi: 10.1126/scitranslmed.aab1214.

14. Meador C.B., Lovly C.M. Liquid biopsies reveal the dynamic nature of resistance mechanisms in solid tumors. *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):663-5. doi: 10.1038/nm.3899.

15. Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E., Cho B.C., Stetson D., Dougherty B., Lai Z., Markovets A., Vivancos A., Kuang Y., Ercan D., Matthews S.E., Cantarini M., Barrett J.C., Janne P.A., Oxnard G.R. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 2015 Jun;21(6):560-2. doi: 10.1038/nm.3854.

16. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M., Corti G., Cassingena A., Crisafulli G., Ponzetti A., Cremolini C., Amatu A., Lauricella C., Lamba S., Hobor S., Avallone A., Valtorta E., Rospo G., Medico E., Motta V., Antoniotti C., Tatangelo F., Bellosillo B., Veronese S., Budillon A., Montagut C., Racca P., Marsoni S., Falcone A., Corcoran R.B., Di Nicolantonio F., Loupakis F., Siena S., Sartore-Bianchi A., Bardelli A. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):795-801. doi: 10.1038/nm.3870.

17. Hata A., Katakami N., Fujita S., Takatori K., Horai A., Kitajima N., Terashima K. Panitumumab rechallenge in chemorefractory patients with metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Dec;44(4):456-9. doi: 10.1007/s12029-012-9453-7.

18. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chou I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Taberero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):726-36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.

19. Cocconi G., De Lisi V., Boni C., Mori P., Malacarne P., Amadori D., Giovanelli E. Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer. A prospective randomized study. *Cancer.* 1983 Feb 15;51(4):581-8.

20. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M., Wong Y.N., Habn N., Kohli M., Cooney M.M., Dreicer R., Vogelzang N.J., Picus J., Shevrin D., Hussain M., Garcia J.A., DiPaola R.S. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.

21. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launclbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature.* 2015 Jul 16;523(7560):313-7. doi: 10.1038/nature14583.

22. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1028-38. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.

23. Wiesner T., Lee W., Obenauf A.C., Ran L., Murali R., Zhang Q.F., Wong E.W., Hu W., Scott S.N., Shah R.H., Landa I., Button J., Lailier N., Stoner A., Gao D., Murphy D.A., Cao Z., Shukla S., Hollmann T.J., Wang L., Borsu L., Mergboub T., Schwartz G.K., Postow M.A., Ariyan C.E., Fagin J.A., Zheng D., Ladanyi M., Busam K.J., Berger M.F., Chen Y., Chi P. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature.* 2015 Oct 15;526(7573):453-7. doi: 10.1038/nature15258.

24. Hrustanovic G., Olivas V., Pazarentzos E., Tulpule A., Asthana S., Blakely C.M., Okimoto R.A., Lin L., Neel D.S., Sabnis A., Flanagan J., Chan E., Varella-Garcia M., Aisner D.L., Vaishnavi A., Ou S.H., Collisson E.A., Ichihara E., Mack P.C., Lovly C.M., Karachaliou N., Rosell R., Riess J.W., Doebele R.C., Bivona T.G. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat Med.* 2015 Sep;21(9):1038-47. doi: 10.1038/nm.3930.

25. Zhou B., Cox A.D. Up-front polytherapy for ALK-positive lung cancer. *Nat Med.* 2015 Sep;21(9):974-5. doi: 10.1038/nm.3942.

26. Kaiser J. ONCOLOGY. Vitamin C could target some common cancers. *Science.* 2015 Nov 6;350(6261):619. doi: 10.1126/science.350.6261.619.

27. Yun J., Mullarky E., Lu C., Bosch K.N., Kavalier A., Rivera K., Roper J., Chio I.L., Giannopoulou E.G., Rago C., Muley A., Asara J.M., Paik J., Elemento O., Chen Z., Pappin D.J., Dow L.E., Papadopoulos N., Gross S.S., Cantley L.C. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science.* 2015 Dec 11;350(6266):1391-6. doi: 10.1126/science.aaa5004.

28. Donny E.C., Denlinger R.L., Tidey J.W., Koopmeiners J.S., Benowitz N.L., Vandrey R.G., al'Absi M., Carmella S.G., Cinciripini P.M., Dermody S.S., Drobos D.J., Hecht S.S., Jensen J., Lane T., Le C.T., McClernon F.J., Montoya I.D., Murphy S.E., Robinson J.D., Stitzer M.L., Strasser A.A., Tindle H., Hatsukami D.K. Randomized trial of reduced-nicotine standards for cigarettes. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1340-9. doi: 10.1056/NEJMsa1502403.