

*Клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)*

ВСЕГДА ЛИ МЫ ПРАВИЛЬНО ЛЕЧИМ РАК?

Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

ARE WE ALWAYS USING CORRECT APPROACHES IN CANCER TREATMENT?

Ф.В. Моисеенко

*Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
Тел.: 8 (812) 573-9191, E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

В.М. Моисеенко

Доктор медицинских наук, профессор, директор.

F.V. Moiseenko

*Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, Leningradskaya st. 68A.
Phone: 8 (812) 573-9191, E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

V.M. Moiseyenko

Doctor of Medicine, Professor, Director.

Основные принципы лекарственного лечения опухолей, сформулированные более полувека назад, до настоящего времени активно используются в лечебной практике. Для своего времени они, несомненно, были революционными и позволили сделать часть опухолей излечимыми. Однако подавляющее большинство больных, хотя и живут значительно дольше, по-прежнему остаются неизлечимыми. Оптимизма не добавляют и последние исследования эволюционной теории развития опухоли, которые убедительно свидетельствуют, что с помощью стандартных подходов проблема решена быть не может. Очевидно, что не следует ждать революционных изменений от новых препаратов. Из зарегистрированных за последние годы в Европе только половина увеличила выживаемость. В статье представлены перспективные, на взгляд авторов, направления научного поиска потенциального решения проблемы.

Ключевые слова: *рак, лечение, кинетика опухолевого роста, моделирование, адаптивная терапия.*

Main principles of drug therapy were formulated more than 50 years ago but still are used in clinical practice. Undoubtedly at that time they were revolutionizing and allowed to achieve cure for some tumors. Besides this the vast majority of patients with solid tumors though live significantly longer still cannot be saved from the disease. Not much optimism might be drawn from the newer concepts of cancer evolution that clearly defines impossibility of cure with conventional modern approaches. The newer drugs less toxic and some times more efficacious still would hardly defeat the diversity of cancer phenotypes. From the registered remedies only half influences overall survival positively. In this article authors try to summarize potential directions for drug therapy evolution.

Keywords: *cancer, treatment, tumor kinetics, modeling, adaptive regimens.*

Принципы лекарственного лечения злокачественных солидных опухолей, используемые до настоящего времени, были сформулированы в середине прошлого века, когда активно развивалась цитостатическая терапия. Одним из первых исследователей системной цитотоксической терапии в нашей стране был, в частности, Л.Ф. Ларионов, работавший в Санкт-Петербурге, а затем в Москве. В своей книге «Химиотерапия злокачественных опухолей», вышедшей в 1976 году, он пишет: «...На современном этапе развития химиотерапии полное уничтожение всех опухолевых клеток в организме пока еще остается недосягаемым идеалом. Поэтому более реальной задачей химиотерапии является стремление к получению максимальной регрессии опухоли путем уменьшения общего числа опухолевых клеток до возможного минимума...». Совершенно очевидно, что несмотря на развитие препаратов с направленным механизмом действия – таргетной терапии, существенное увеличение арсенала эндокринологической терапии общие принципы, изложенные Ларионовым, сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

Самым распространенным методом системного противоопухолевого лечения по-прежнему остается цитостатическая терапия. Основным принципом этого вида лечения является подведение максимальной дозы (МТД) в минимальный промежуток времени и с минимальными интервалами, длительность которых была определена на основании восстановления костного мозга после повреждающего воздействия цитостатиков [1]. Развитием этой идеи стала демонстрация того факта, что снижение дозовой плотности приводит к существенному снижению эффекта проводимой терапии. При этом, обратной стороной интервальности во введении противоопухолевых цитостатических препаратов является то, что во время перерывов между введениями происходит не только восстановление нормальных тканей организма, но и репопуляция опухолевых клеток, которые обладая нестабильностью генома изменяются, в том числе и под действием мутагенного эффекта цитостатических агентов [2].

Что мы достигли используя принципы максимально переносимой дозы цитостатиков? Во-первых, часть опухолей стали принципиально излечимыми (лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли яичка и яичников, хорионкарциномы). Во-вторых, для большинства диссеминированных солидных опухолей удалось существенно увеличить продолжительность и качество жизни [3–5]. Одним из наиболее ярких примеров является использование всех эффективных препаратов для лечения колоректального рака. Так, последовательное или комбинированное применение фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана с таргетными анти-EGFR и антиангиогенными препаратами с учетом молеку-

лярно-генетического профиля опухоли позволило увеличить общую продолжительность жизни больных с 4–5 до 24–33 месяцев [6–8]. Сходная ситуация достигнута и для гормоночувствительных опухолей молочной железы (ЭР+ ПР+). Так, на протяжении последних десятилетий время до прогрессирования для 1-й линии терапии удалось увеличить с 6-ти месяцев на фоне тамоксифена до 24,8 месяцев при комбинировании ингибитора ароматазы с ингибиторами циклин-зависимых киназ [9–12]. Существенное изменение с выживаемостью больных имеет место и при опухолях молочной железы с гиперэкспрессией HER2, которые, несмотря на выраженную агрессивность течения на фоне современной таргетной терапии, имеют максимальные показатели продолжительности жизни [13–15]. Нельзя также забывать и об адъювантном применении цитостатических препаратов, которое позволяет излечить часть пациентов при опухолях молочной железы, толстой кишки, легкого и других частых солидных опухолей.

Тем не менее, систематический анализ 68 противоопухолевых препаратов, разрешенных ЕМА в 2009–2013 годах, показал, что только 35 (51%) сопровождаются значимым увеличением выживаемости и/или качества жизни по сравнению с альтернативным лечением, применение же 33 (49%) не приводит ни к увеличению выживаемости, ни к улучшению качества жизни [16].

Почему мы не можем вылечить рак или сделать его хроническим заболеванием с длительной выживаемостью?

Первое возможное объяснение кроется в том, как развивается опухолевый процесс. На настоящий момент доминирующими являются две теории: линейная и эволюционная прогрессия опухолей. Первая предполагает, что появившиеся в одной клетке мутации сохраняются в ней и переходят в последующие в полном объеме [17]. Накопленные мутации переходят из одной популяции клеток в дочернюю, что и определяет ее опухолевые свойства. При этом предполагается, что опухоль состоит из очень похожих генетически клеток и сопровождается относительно постоянной скоростью роста. Все сказанное выше предполагает, что доклиническая фаза, предшествующая появлению клинических симптомов и проявлений заболевания, является существенно более продолжительной, чем время, которое больной наблюдается и получает лечение.

Основоположником более современной теории, получившей название эволюционной, является Peter C. Nowell – патоморфолог из Пенсильвании. В 1976 году им в журнале Science была представлена первая работа, посвященная клональной эволюции, которая явилась следствием двадцатилетней работы в области цитогенетики и радиоиндуцированного карциногенеза [18]. Данная теория предполагала, равно как и линейная, что опухоль появляется из одной генетически

измененной клетки, однако в дальнейшем, в том числе в результате генетической нестабильности, в пределах одного опухолевого очага формируются различные по злокачественности и чувствительности к терапии клоны. Данный подход получил дальнейшее развитие в последние годы благодаря работам Charles Swanton. С нашей точки зрения эти работы представляют колоссальное значение для последующего развития противоопухолевого системного лечения.

Первые фактические доказательства нелинейной эволюции опухолевых клеток были получены в ранних работах по расшифровке генома опухолевых клонов из различных участков первичной опухоли и метастазов. Согласно линейной концепции, можно было бы предположить, что различные регионы одного опухолевого образования должны были бы быть в значительной степени сходны по профилю генетических изменений. Полученные результаты говорили об обратном. В исследование были включены образцы опухоли почки. Более двух третей мутаций (69%), выявленных в каждом из участков, не повторялись в других [19]. Например, мутации VHL в некоторых образцах носили ранний характер и присутствовали во всех клетках, большинство же последующих мутаций выявлялись лишь в части клонов и обуславливали разветвление эволюции. Последующие работы показали, что данная особенность не является феноменом и определяет развитие практически всех исследованных опухолей почки и легкого.

Шведской группой исследователей в журнале Science в 2017 году был опубликован анализ молекулярно-генетических особенностей 8000 опухолей 17 нозологий [20]. Установлено, что некоторые опухоли разных локализаций имели больше молекулярно-генетического сходства, чем одной локализации. Более того изучение процессов метастазирования показало, что только в 35% случаев лимфогенные и гематогенные метастазы имеют источником один клон клеток в первичной опухоли, а в 65% – они разные [21].

Все это свидетельствует о выраженной интра- и интратуморальной гетерогенности солидных опухолей, которые являются следствием эволюционных процессов, лежащих в основе прогрессии опухоли.

Именно взаимодействие подобного генетического разнообразия и различных внешних факторов было описано в эволюционной теории Чарльза Дарвина. Применительно к течению опухолевого процесса, триллион клеток, имеющих хотя бы минимальные различия между собой, обеспечивают существование практически любого из вариантов оптимального фенотипа в каждый конкретный момент времени [22]. Дальнейшие исследования внутриопухолевой гетерогенности еще больше подтвердили схожесть эволюции биологического мира и опухолевых клеток. Так, одним из основных принципов является то, что природа идет к одной и той же цели различными путями. В одном из исследованных образцов опухоли поч-

ки были выявлены три различные инактивирующие мутации гена SETD2 в трех регионах образования.

Следующим принципиальным вопросом эволюционной теории канцерогенеза стал вопрос о том, что является движущим фактором, определяющим разветвление эволюции. Для ответа на этот вопрос требовалось отделить ключевые (клональные) мутации от уникальных молекулярных нарушений, появившихся существенно позже. Этот этап исследования был проведен на 100 первых пациентах проекта TRACERx, в рамках которого производились многочисленные последовательные биопсии максимально возможного числа очагов для определения максимального спектра молекулярных нарушений [23].

Таким образом, с современной точки зрения рак – гетерогенное заболевание, характеризующееся значимой интер-, интратуморальной и интерцеллюлярной гетерогенностью, постоянно изменяющейся/эволюционирующей во времени.

Как же влияют различные варианты лечения на гетерогенность опухоли? Единственным методом, существенно и быстро снижающим гетерогенность опухоли, является хирургический метод. Подтверждением этому является излечение части больных с локализованными формами опухолевого процесса при радикальном удалении первичного образования. Другим примером, позволяющим говорить о подобном влиянии хирургии на эволюцию опухолей, является целесообразность удаления отдельных, увеличивающихся на фоне таргетной терапии очагов при олигопрогрессировании болезни [24]. Физическое удаление части клонов приводит к снижению гетерогенности и с определенной вероятностью замедляет формирование нечувствительной популяции опухолевых клеток. К сожалению, все остальные применяемые на настоящий момент методы, такие как химио-, гормоно- и таргетная терапия, приводят к временному клиническому эффекту, за счет снижения опухолевой массы в организме, в конечном итоге способствуют селекции резистентных клеток за счет предсуществующей выраженной генетической гетерогенности, описанной ранее.

На фоне всех различных вариантов системного лечения, эволюция опухолей может иметь различные направления [25, 26]. Так, на фоне проводимого лечения может происходить селекция отдельных клонов, уже имеющих фенотипические свойства, обеспечивающие преимущества в конкретных условиях. Кроме того, само по себе лечение как дополнительный внешний фактор может приводить к появлению новых, не существовавших ранее клонов. Любопытно, что появление новых резистентных клонов может происходить как на генотипическом, так и на эпигенетическом уровне. Так, применение цисплатина приводило к изменению экспрессии более чем 300 генов, а также появлению 270 новых мутаций [27]. Активация эпигенетических механизмов проявляется

в первую очередь в появлении свойств стволовых клеток на фоне проведения терапии, что обуславливает выраженное, а главное быстрое снижение чувствительности к проводимому лечению [28].

Таким образом, использование цитостатиков в максимально переносимой дозе приводит к селективному давлению на гетерогенную клеточную популяцию и сопровождается элиминацией чувствительных клонов и сохранением резистентных, которые начинают интенсивно расти между циклами [25]. Параллельно с этим лечение, приводящее к гибели чувствительных опухолевых клеток, может усиливать рост резистентных клонов с прогрессированием благодаря селекции предсуществующих опухолевых субклонов [29]. Среди многочисленных примеров подобной закономерности можно привести, например, влияние неоадьювантной терапии при раке молочной железы на риск диссеминации за счет взаимодействия с «метастатическим микроокружением» (TМЕМ – tumor micro environment of metastases) [30]. Таким образом, химиотерапия может не только оказывать противоопухолевый эффект, но и способствовать эволюции рака и фактически ускорять его прогрессирование.

Таким образом, стандартная цитотоксическая терапия помимо терапевтического эффекта сопровождается выраженными молекулярно-генетическими изменениями в опухоли (если не элиминирует полностью опухолевую массу), неизбежно приводящими к потере чувствительности к лечению и неконтролируемому её росту. Причем это касается не только химиотерапии, но и гормоно-, иммуно- и таргетной терапии. Так клиническое появление резистентности к гормонотерапии сопровождается пролиферацией клонов с мутацией рецептора эстрогенов и KRAS. Иммунотерапия современными ингибиторами контрольных точек сопровождается селекцией клонов с низкой иммуногенностью вследствие низкой мутационной нагрузки (Riaz N. et al., 2017). Все это означает, что с помощью используемых в настоящее время методов системной терапии рак не может быть излечен.

Что может быть предложено для изменения этой парадигмы?

- Химиотерапия;
 - Высокодозная терапия;
 - Не МТД режимы;
- Иммунотерапия;
- Интермиттирующая терапия;
- Адаптивная терапия;
- Метрономная терапия +/- анти-PD1;
- Превентивная комбинированная терапия.

Высокодозная химиотерапия является стандартным методом лечения в гематологии, где эскалация дозы цитостатиков приводит к существенному повышению эффективности терапии и увеличению числа излеченных пациентов [31]. Многочисленные попытки применения высоких, миелоаблятивных

доз цитостатических препаратов при солидных опухолях не приводили к существенному улучшению отдаленных результатов лечения [32]. Одним из немногих исключений из этого правила могут являться опухоли с повышенной чувствительностью к цитотоксической терапии, например, в силу присутствия нарушений процессов репарации ДНК (например, при BRCA мутациях). Об этом свидетельствуют как отдельные клинические случаи, так и результаты ретроспективного анализа [33, 34]. Более того в 2017 году на конгрессе ASCO были представлены данные медицинских центров Израиля, в которых с 1994 по 1998 год было проведено более 200 курсов миелоаблятивной высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга [35]. Важнейшей деталью этой работы стало 20-летнее наблюдение за больными, которое показало, что даже среди больных с диссеминированным процессом 20-летняя выживаемость, однозначно равносильная излечению от диссеминированной опухоли, составила 23%. Учитывая высокую частоту BRCA мутации в еврейской популяции, можно предположить, что речь идет именно об этих женщинах.

Одним из выдающихся достижений последнего времени является введение в практику новых препаратов, направленно взаимодействующих с отдельными элементами иммунной системы. Первыми среди подобных препаратов являются ингибиторы контрольных точек – CTLA-4 и PD-1. Уже первые исследования этих препаратов показали, что у отдельных пациентов наблюдаются выраженные и главное длительные ответы на различные варианты терапии этими препаратами. Так, одна из первых пациенток со злокачественной меланомой, принимавшая участие в раннем исследовании ипилимумаба и получившая одно введение неоптимальной дозы препарата, жива уже более 10-ти лет без признаков болезни [36]. Другой пример, описанный в литературе, представляет больную, которой была проведена двойная блокада CTLA-4 и PD-1, что привело к полному исчезновению опухоли в течение уже первых 3-х недель от первого введения. Интенсивность лизиса опухоли клетками иммунной системы была настолько высока, что репаративная активность организма существенно отставала [37]. Результаты многочисленных исследований, проведенных с подобными препаратами к настоящему моменту, однозначно свидетельствуют о целесообразности использования препаратов, активирующих противоопухолевый иммунитет. Спектр опухолей, глубина и длительность ответов однозначно свидетельствуют о значимости этого открытия для мировой науки. Любопытно, что именно для ингибиторов контрольных точек впервые в истории онкологии было одобрено показание к применению, не зависящее от локализации первичной опухоли, а основанное на наличие специфического молекулярного маркера – микросателлитной нестабильности

[38]. Несомненно, что направление противоопухолевой терапии, основанное на взаимодействии с иммунной системой, находится на этапе формирования, уже сейчас при наиболее чувствительных опухолях очевидно влияние на общую выживаемость и даже не исключается излечение пациентов [39].

Как уже отмечалось выше, в течение десятилетий основным принципом противоопухолевой лекарственной терапии было максимально интенсивное воздействие за счет применения максимально переносимой дозы препаратов. В то же время, теоретические исследования и работы основанные на моделировании роста опухоли позволяют предположить, что перерывы в лечении (интермиттирующие режимы) могут позволить существенно увеличить время до приобретения опухолевыми клетками с резистентным фенотипом клинически значимого объема. Кроме увеличения длительности эффекта препаратов данный подход может также позитивно отразиться на снижении токсических проявлений. На настоящий момент теоретически обоснована эффективность альтернирующего назначения некоторых комбинаций таргетных препаратов, например, селуметиниба и осимертиниба при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR и амплификацией MET [40]. Другим примером целесообразности альтернативных режимов дозирования являются различные варианты приема препаратов, зарегистрированных для клинического применения. Например, таргетный ингибитор EGFR гефитиниб при исследовании на клеточных линиях рака легкого у мышей оказался существенно более эффективным при использовании в еженедельном или промежуточном режиме [41]. Непрерывное дозирование способствует клональной экспансии резистентных клеток, в то же время прерывистое дозирование может задерживать экспансию устойчивых клеток и развитие резистентного заболевания [42]. Убедительным клиническим примером целесообразности подобного подхода является описание случаев вынужденных перерывов в терапии BRAF ингибиторами из-за высокой токсичности. При этом время до прогрессирования у этих больных составило 24, 30 и 31 месяц, вместо обычных 9 месяцев. До настоящего момента подобные исследования относительно немногочисленны вследствие стереотипности подходов и этических проблем в их проведении, но многочисленные предклинические эксперименты не вызывают сомнений, что будущее таргетной терапии определено индивидуальным подбором дозы и графика приема лекарственных препаратов, основанном на количественном и качественном сочетании различных клонов в отдельной опухоли [43].

Другим вариантом альтернативного дозирования является адаптивная терапия, родившаяся также из эволюционной терапии опухолевого процесса [2]. В ее основе лежат три принципиальных постулата. Во-первых, резистентные к лечению клетки присут-

ствуют в популяции до начала проведения любой терапии [44, 45]. Во-вторых, большинство механизмов, используемых опухолевыми клетками для «защиты» от лекарственных препаратов, не требуют мутационных изменений, а в большей степени связаны с динамическим изменением фенотипических характеристик [46]. И наконец, в-третьих, популяции опухолевых клеток «соревнуются» за питательные ресурсы и пространство в пределах каждого опухолевого очага [47, 48]. В то время как традиционный способ применения системной терапии был основан на интуитивном предположении о максимальном выигрыше пациента при максимальной степени уничтожения опухолевых клеток [49, 50]. Традиционно максимальная гибель опухолевых клеток достигалась с помощью подведения максимальной переносимой дозы, ограниченной только токсичностью препарата для организма в целом. Данный подход представляется оправданным, когда речь идет про излечение. В то же время, если говорить о течение опухолевого процесса в его неизлечимой стадии как об эволюционном процессе – данный подход не является оптимальным [51, 52]. В рамках этой парадигмы доза применяемого препарата должна быть не максимально переносимой, а минимально необходимой для поддержания стабильного состояния опухолевой массы и соответственно качества жизни больных. Кроме того, препараты и схемы введения не должны быть фиксированными, но адаптированными к эволюционной динамике и должны поддерживать стабильность опухоли (допускаются перерывы в лечении). Любопытно, что первоначальная гипотеза о возможности контроля без полного уничтожения была разработана для пестицидов для борьбы с сорняками в сельском хозяйстве. В 1968 году министерство сельского хозяйства США рекомендовало снизить применение пестицидов для минимизации риска урожая и профилактики появления резистентных штаммов [53].

К настоящему моменту, возможность применения адаптивной модели в лечении злокачественных опухолей показана для цитостатической, таргетной и лучевой терапии.

В рамках одной из работ, было теоретически показано, что молекулярная гетерогенность в пределах опухолевой популяции не является неизбежным результатом накопления мутационной нагрузки в опухолевых клетках, а скорее следствием отбора опухолевых клеток с оптимальным фенотипом в ответ на многочисленные постоянно изменяющиеся условия, такие как, например, изменение уровня кровотока [48]. Модель продемонстрировала, что с течением времени повышается частота именно тех мутаций, которые обеспечивают преимущество в выживании опухолевых клеток, называемых драйверными. При этом определение драйверной природы конкретных мутаций возможно лишь в ситуации, когда известен контекст микроокружения и сочетания важнейших

для опухолевых клеток факторов окружающей среды. Практическим результатом данного исследования явился предположенный режим адаптивной терапии, при котором для первоначального контроля требуется интенсивная терапия с регулярным применением препарата для «перелома» экспоненциальной кривой роста опухоли на плато, в дальнейшем объем опухоли поддерживался меньшими дозами препарата. У 60–80% животных продолжалось снижение размеров опухоли, позволявшее применять интервалы в назначении препарата продолжительностью несколько недель [54].

В последнее время математическое моделирование активно применяется для разработки адаптивных режимов лечения злокачественных опухолей. Так, группа Франчески Михор предложила альтернативный режим лучевой терапии, который продемонстрировал существенное увеличение времени до прогрессирования на мышиных моделях глиобластомы [55]. Данное направление на настоящий момент находится еще на начальном этапе и далеко не все попытки приводят к значимым клиническим результатам. Так, длительная и тщательная работа по оптимизации таргетной терапии НМРЛ с мутациями EGFR за счет комбинированного высоко- и низкодозного ежедневного режима эрлотиниба, разработанного на основании математического эволюционного моделирования, не привела к увеличению ни времени до прогрессирования, ни времени до возникновения T790M [56]. При этом, существенное клиническое значение демонстрируют режимы адаптивной терапии даже без использования сложных методов математического моделирования. В качестве примера можно привести исследование сунитиниба у больных метастатическим раком почки [57]. В рамках этой работы больным с уменьшением объема опухолевой массы на 10% и более предлагалось прервать прием сунитиниба до восстановления прежнего объема опухоли, когда производилось возобновление приема препарата. Данный подход позволил увеличить время до прогрессирования более чем вдвое – с 11 месяцев для оригинального исследования до 24 месяцев при использовании экспериментального дозирования.

Говоря об альтернативных подходах к дозированию, нельзя оставить без внимания метрономные режимы доставки лекарственных препаратов. Применение низких доз препаратов позволяет достичь противоопухолевого эффекта не столько за счет прямого цитотоксического их действия, но в большей степени за счет воздействия на ангиогенез и иммунологическое окружение опухоли. На настоящий

момент интерес к этому подходу возобновился в том числе в связи с появлением иммуномодулирующих таргетных препаратов, среди которых наиболее изученными являются ингибиторы контрольных сигнальных точек [58].

И наконец, говоря о нерациональности применяемых на настоящий момент подходов в лечении злокачественных опухолей, нельзя не обратить внимание на то, что большинство усилий направлены на идентификацию появившихся механизмов резистентности и определение методов максимально эффективной борьбы с ними. При этом, исходя из изложенной выше эволюционной теории, именно лечение независимо от использованного метода системной терапии является тем внешним фактором, который начинает формировать резистентную опухоль с первых минут терапии. В этой связи представляется целесообразным изменить воздействие таким образом, чтобы предупредить возникновение резистентных клонов, а не воздействовать на уже появившиеся [59]. Наиболее исследованным является «double-hit» лечение. Примером такого подхода может быть существенное увеличение времени до прогрессирования при комбинировании бевацизумаба и эрлотиниба при НМРЛ с мутациями EGFR, времени до прогрессирования и общей выживаемости больных с BRAF мутированной меланомой кожи при комбинированном использовании анти-BRAF и анти-MEK препаратов [60, 61]. К сожалению, несмотря на несомненные теоретические и клинические преимущества данного подхода, ни в одном из исследований не удалось выявить комбинацию, которая бы привела к излечению пациентов. Во всех случаях неизбежно развивается резистентность, правда в более поздние сроки по сравнению с монотерапией.

Таким образом, обобщая все сказанное выше, важно сказать, что будущее лекарственной терапии злокачественных опухолей по-видимому связано в большей степени с изменением подходов и уходом от принципов, принятых более полувека назад и разработанных для ограниченного арсенала цитотоксических препаратов. Именно внедрение новых представлений о патогенезе опухолевого процесса, полученных с помощью современных методов молекулярного анализа, применение математического моделирования для идентификации оптимального времени и силы противоопухолевого воздействия позволяют существенно улучшить выживаемость пациентов и, возможно, в не столь отдаленном будущем перевести диссеминированные злокачественные опухоли в ранг излечимых заболеваний.

Список литературы

1. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. // Cancer Treat Rep.–1986.–Vol. 70(1). – P. 163–169.
2. Enriquez-Navas P.M., Wojtkowiak J.W., Gatenby R.A. Application of Evolutionary Principles to Cancer Therapy. // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75(22). – P. 4675–4680.

3. Mounier N., Brice P., Bologna S., Briere J., Gaillard I., Heczko M., Gabarre J., Casasnovas O., Jaubert J., Colin P., Delmer A., Devidas A., Bachy E., Nicolas-Virelizier E., Aoudjbane A., Humbrecht C., Andre M., Carde P. Lymphoma Study Association L.Y.S.A. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. // *Ann Oncol.* – 2014. – Vol. 25(8). – P. 1622–1628.
4. Hanna N., Einborn L.H. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32(28). – P. 3085–3092.
5. Koborn E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. // *J Reprod Med.* – 2014. – Vol. 59(3–4). – P. 145–153.
6. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how. // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100(11). – P. 1704–1719.
7. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F., Fruth B., Greene C., O'Neil B.H., Shaw J.E., Atkins J.N., Horvath L.E., Polite B.N., Meyerhardt J.A., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Blanke C.D., Schilsky R.L., Mayer R.J., Bertagnolli M.M., Lenz H.-J. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2016. – Vol. 34 (15 suppl). – P. 3504.
8. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., Innocenti F., Fruth B., Meyerhardt J.A., Schrag D., Greene C., O'Neil B.H., Atkins J.N., Berry S., Polite B.N., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Schilsky R.L., Bertagnolli M.M., El-Khoueiry A.B., Watson P., Benson A.B., Mulkerin D.L., Mayer R.J., Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317(23). – P. 2392–2401.
9. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Pérez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H.P., Jänicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P.P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J.A., Staffler B., Chaudri-Ross H.A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19(10). – P. 2596–2606.
10. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P., Vergote I., Webster A., Steinberg M., von Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 18(22). – P. 3748–3757.
11. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. // *J Clin Oncol.* – 2000. – Vol. 18(22). – P. 3758–3767.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375(20). – P. 1925–1936.
13. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J., CLEOPATRA S.G. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(8). – P. 724–734.
14. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344(11). – P. 783–792.
15. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Ob D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K., EMILIA S.G. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367(19). – P. 1783–1791.
16. Davis C., Naci H., Gurpınar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. // *BMJ.* – 2017. – Vol. 359. – P. j4530.
17. SCHWARTZ M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. // *Cancer.* – 1961. – Vol. 14. – P. 1272–1294.
18. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. // *Science.* – 1976. – Vol. 194(4260). – P. 23–28.
19. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., Math M., Larkin J., Endesfelder D., Gronroos E., Martinez P., Matthews N., Stewart A., Tarpey P., Varela I., Phillimore B., Begum S., McDonald N.Q., Butler A., Jones D., Raine K., Latimer C., Santos C.R., Nobadani M., Eklund A.C., Spencer-Dene B., Clark G., Pickering L., Stamp G., Gore M., Szallasi Z., Downward J., Futreal P.A., Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366(10). – P. 883–892.
20. Uhlen M., Zhang C., Lee S., Sjöstedt E., Fagerberg L., Björkholm G., Benfante R., Arif M., Liu Z., Edfors F., Sanli K., von Feilitzen K., Oksvold P., Lundberg E., Hober S., Nilsson P., Mattsson J., Schwenk J.M., Brunnström H., Glimelius B., Sjöblom T., Edqvist P.H., Djureinovic D., Micke P., Lindskog C., Mardinoglu A., Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. // *Science.* – 2017. – Vol. 357(6352).
21. Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. // *Science.* – 2017. – Vol. 357(6346). – P. 55–60.

22. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72(19). – P. 4875–4882.
23. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Komaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentre S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C.; TRACERx C. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376(22). – P. 2109–2121.
24. Yu H.A., Sima C.S., Huang J., Solomon S.B., Rimmer A., Paik P., Pietanza M.C., Azzoli C.G., Rizvi N.A., Krug L.M., Miller V.A., Kris M.G., Riely G.J. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. // *J Thorac Oncol.* – 2013. – Vol. 8(3). – P. 346–351.
25. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J., Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. // *Nature.* – 2013. – Vol. 501(7467). – P. 338–345.
26. Burrell R.A., Swanton C. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. // *Mol Oncol.* – 2014. – Vol. 8(6). – P. 1095–1111.
27. Eralp Y. The Role of Genomic Profiling in Advanced Breast Cancer: The Two Faces of Janus. // *Transl Oncogenomics.* – 2016. – Vol. 8 (Suppl 1). – P. 1–7.
28. Pisco A.O., Huang S. Non-genetic cancer cell plasticity and therapy-induced stemness in tumour relapse: «What does not kill me strengthens me». // *Br J Cancer.* – 2015. – Vol. 112(11). – P. 1725–1732.
29. Tannock I.F., Hickman J.A. Limits to Personalized Cancer Medicine. // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375(13). – P. 1289–1294.
30. Karagiannis G.S., Pastoriza J.M., Wang Y., Harney A.S., Entenberg D., Pignatelli J., Sharma V.P., Xue E.A., Cheng E., D'Alfonso T.M., Jones J.G., Anampa J., Roban T.E., Sparano J.A., Condeelis J.S., Oktay M.H. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. // *Sci Transl Med.* – 2017. – Vol. 9(397).
31. Mottok A., Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. // *Blood.* – 2018P.
32. Berry D.A., Ueno N.T., Johnson M.M., Lei X., Caputo J., Smith D.A., Yancey L.J., Crump M., Stadtmauer E.A., Biron P., Crown J.P., Schmid P., Lotz J.P., Rosti G., Bregni M., Demiret T. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in metastatic breast cancer: overview of six randomized trials. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29(24). – P. 3224–3231.
33. Giacchetti S., Porcher R., Lehmann-Che J., Hamy A.S., de Roquancourt A., Cuvier C., Cottu P.H., Bertheau P., Albiter M., Boubidel F., Coussy F., Extra J.M., Marty M., de Thé H., Espié M. Long-term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide / anthracycline neoadjuvant regimen. // *Br J Cancer.* – 2014. – Vol. 110(6). – P. 1413–1419.
34. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. // *Hered Cancer Clin Pract.* – 2011. – Vol. 9(1). – P. 5.
35. Peretz I., Rizel S., Hardan I., Stemmer S.M. The role of high-dose chemotherapy (CT) and stem-cell support in high-risk stage II, locally advanced, and responding stage IV breast cancer (BC): The Israeli experience with 20 years median follow-up. // *Journal of Clinical Oncology JCO.* – 2017. – Vol. 35 (15 suppl). – P. 1077.
36. Weber J.S., O'Day S., Urba W., Powderly J., Nichol G., Yellin M., Snively J., Hersh E. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26(36). – P. 5950–5956.
37. Chapman P.B., D'Angelo S.P., Wolchok J.D. Rapid eradication of a bulky melanoma mass with one dose of immunotherapy. // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(21). – P. 2073–2074.
38. Le D.T., Durban J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laberu D., Donehower R., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zbou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. // *Science.* – 2017. – Vol. 357(6349). – P. 409–413.
39. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33(17). – P. 1889–1894.
40. Chakrabarti S., Michor F. Pharmacokinetics and Drug Interactions Determine Optimum Combination Strategies in Computational Models of Cancer Evolution. // *Cancer Res.* – 2017. – Vol. 77(14). – P. 3908–3921.
41. Zhang Q., Li R., Chen X., Lee S.B., Pan J., Xiong D., Hu J., Müller M.S., Szabo E., Lubet R.A., Wang Y., You M. Effect of weekly or daily dosing regimen of Gefitinib in mouse models of lung cancer. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(42). – P. 72447–72456.

42. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P., Dummer R., McMabon M., Stuart D.D. Modeling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. // *Nature*. – 2013. – Vol. 494(7436). – P. 251–255.
43. Kaiser J. When less is more. // *Science*. – 2017. – Vol. 355(6330). – P. 1144–1146.
44. Gerlinger M., Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. // *Br J Cancer*. – 2010. – Vol. 103(8). – P. 1139–1143.
45. Gillies R.J., Flowers C.I., Druke J.S., Gatenby R.A. A unifying theory of carcinogenesis, and why targeted therapy doesn't work. // *Eur J Radiol*. – 2012. – Vol. 81 (Suppl 1). – P. S48–50.
46. Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. // *Nat Rev Cancer*. – 2002. – Vol. 2(1). – P. 48–58.
47. Gatenby R.A., Gillies R.J. A microenvironmental model of carcinogenesis. // *Nat Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8(1). – P. 56–61.
48. Gatenby R.A., Cunningham J.J., Brown J.S. Evolutionary triage governs fitness in driver and passenger mutations and suggests targeting never mutations. // *Nat Commun*. – 2014. – Vol. 5. – P. 5499.
49. Rodrigues D.S., de Arruda Mancera P.F. Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response. // *Math Biosci Eng*. – 2013. – Vol. 10(1). – P. 221–234.
50. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. // *Cancer Treat Rep*. – 1986. – Vol. 70(1). – P. 163–169.
51. Silva A.S., Kam Y., Khin Z.P., Minton S.E., Gillies R.J., Gatenby R.A. Evolutionary approaches to prolong progression-free survival in breast cancer. // *Cancer Res*. – 2012. – Vol. 72(24). – P. 6362–6370.
52. Jansen G., Gatenby R., Aktipis C.A. Opinion: Control vs. eradication: applying infectious disease treatment strategies to cancer. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2015. – Vol. 112(4). – P. 937–938.
53. Neve P., Vila-Aiub M., Roux F. Evolutionary-thinking in agricultural weed management. // *New Phytol*. – 2009. – Vol. 184(4). – P. 783–793.
54. Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., Russell S., Yoonseok K., Lloyd M.C., Bui M.M., Brown J.S., Anderson A.R.A., Gillies R.J., Gatenby R.A. Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution. // *Cancer Res*. – 2017. – Vol. 77(9). – P. 2242–2254.
55. Dolgin E. The mathematician versus the malignancy. // *Nat Med*. – 2014. – Vol. 20(5). – P. 460–463.
56. Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheeswaran B., Cross J., Rudin C.M., Kris M.G., Pao W., Michor F., Riely G.J. Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers. // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28(2). – P. 278–284.
57. Ornstein M.C., Wood L.S., Elson P., Allman K.D., Beach J., Martin A., Zanick B.R., Grivas P., Gilligan T., Garcia J.A., Rini B.I. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35(16). – P. 1764–1769.
58. Kareva I. A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells. // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18(10).
59. Venkatesan S., Swanton C., Taylor B.S., Costello J.F. Treatment-Induced Mutagenesis and Selective Pressures Sculpt Cancer Evolution. // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2017. – Vol. 7(8).
60. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15(11). – P. 1236–1244.
61. Long G.V., Flaberty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathanael P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28(7). – P. 1631–1639.

References

1. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 1986 Jan; 70(1): 163-9.
2. Enriquez-Navas P.M., Wojtkowiak J.W., Gatenby R.A. Application of Evolutionary Principles to Cancer Therapy. *Cancer Res*. 2015 Nov 15; 75(22): 4675-80. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1337. Epub 2015 Nov 2.
3. Mounier N., Brice P., Bologna S., Briere J., Gaillard I., Heczko M., Gabarre J., Casasnovas O., Jaubert J., Colin P., Delmer A., Devidas A., Bachy E., Nicolas-Virelizier E., Aoudjhane A., Humbrecht C., Andre M., Carde P. Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014 Aug; 25(8): 1622-8. doi: 10.1093/annonc/mdu189. Epub 2014 May 14.

4. Hanna N., Einbourn L.H. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 1; 32(28): 3085-92. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0896. Epub 2014 Jul 14.
5. Koborn E.I. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2014 Mar-Apr; 59(3-4): 145-53.
6. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? *Br J Cancer.* 2009 Jun 2; 100(11): 1704-19. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061. Epub 2009 May 12.
7. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F., Fruth B., Greene C., O'Neil B.H., Shaw J.E., Atkins J.N., Horvath L.E., Polite B.N., Meyerhardt J.A., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Blanke C.D., Schilsky R.L., Mayer R.J., Bertagnolli M.M., Lenz H.-J. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *ASCO Meeting Abstracts.* 2016; 34 (15 suppl): 3504.
8. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., Innocenti F., Fruth B., Meyerhardt J.A., Schrag D., Greene C., O'Neil B.H., Atkins J.N., Berry S., Polite B.N., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Schilsky R.L., Bertagnolli M.M., El-Khoueiry A.B., Watson P., Benson A.B. 3rd17, Mulkerin D.L., Mayer R.J., Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20; 317(23): 2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105.
9. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Pérez-Carrión R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H.P., Jänicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P.P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J.A., Staffler B., Chaudri-Ross H.A., Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001 May 15; 19(10): 2596-606.
10. Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P., Vergote I., Webster A., Steinberg M., von Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15; 18(22): 3748-57.
11. Nabboltz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15; 18(22): 3758-67.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17; 375(20): 1925-1936.
13. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J.; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19; 372(8): 724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
14. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15; 344(11): 783-92.
15. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K.; EMLLA Study Group. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8; 367(19): 1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1.
16. Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 2017 Oct 4; 359: j4530. doi: 10.1136/bmj.j4530.
17. SCHWARTZ M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer.* 1961 Nov-Dec; 14: 1272-94.
18. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976 Oct 1; 194(4260): 23-8.
19. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., Math M., Larkin J., Endesfelder D., Gronroos E., Martinez P., Matthews N., Stewart A., Tarpey P., Varela I., Phillimore B., Begum S., McDonald N.Q., Butler A., Jones D., Raine K., Latimer C., Santos C.R., Nobadani M., Eklund A.C., Spencer-Dene B., Clark G., Pickering L., Stamp G., Gore M., Szallasi Z., Downward J., Futreal P.A., Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8; 366(10): 883-892. doi: 10.1056/NEJMoa1113205.
20. Uhlen M., Zhang C., Lee S., Sjöstedt E., Fagerberg L., Bidkbori G., Benfiteas R., Arif M., Liu Z., Edfors F., Sanli K., von Feilitzen K., Oksvold P., Lundberg E., Hober S., Nilsson P., Mattsson J., Schwenk J.M., Brunnström H., Glimelius B., Sjöblom T., Edqvist P.H., Djureinovic D., Micke P., Lindskog C., Mardinoglu A., Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science.* 2017 Aug 18; 357(6352). pii: eaan2507. doi: 10.1126/science.aan2507.
21. Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science.* 2017 Jul 7; 357(6346): 55-60. doi: 10.1126/science.aai8515.
22. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res.* 2012 Oct 1; 72(19): 4875-82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2217. Epub 2012 Sep 20.
23. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M.,

Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackball F., Summers Y., Shab R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezbil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentro S., Taniere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hacksbaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1; 376(22): 2109-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1616288. Epub 2017 Apr 26.

24. Yu H.A., Sima C.S., Huang J., Solomon S.B., Rimmer A., Paik P., Pietanza M.C., Azzoli C.G., Rizvi N.A., Krug L.M., Miller V.A., Kris M.G., Riely G.J. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013 Mar; 8(3): 346-51. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f83.

25. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J., Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature.* 2013 Sep 19; 501(7467): 338-45. doi: 10.1038/nature12625.

26. Burrell R.A., Swanton C. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. *Mol Oncol.* 2014 Sep 12; 8(6): 1095-111. doi: 10.1016/j.molonc.2014.06.005. Epub 2014 Jul 10.

27. Eralp Y. The Role of Genomic Profiling in Advanced Breast Cancer: The Two Faces of Janus. *Transl Oncogenomics.* 2016 Aug 14; 8 (Suppl 1): 1-7. doi: 10.4137/TOG.S39410. eCollection 2016.

28. Pisco A.O., Huang S. Non-genetic cancer cell plasticity and therapy-induced stemness in tumour relapse: «What does not kill me strengthens me». *Br J Cancer.* 2015 May 26; 112(11): 1725-32. doi: 10.1038/bjc.2015.146. Epub 2015 May 12.

29. Tannock I.F., Hickman J. A Limits to Personalized Cancer Medicine. *N Engl J Med.* 2016 Sep 29; 375(13): 1289-94. doi: 10.1056/NEJMs1607705.

30. Karagiannis G.S., Pastoriza J.M., Wang Y., Harney A.S., Entenberg D., Pignatelli J., Sharma V.P., Xue E.A., Cheng E., D'Alfonso T.M., Jones J.G., Anampa J., Roban T.E., Sparano J.A., Condeelis J.S., Oktay M.H. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. *SciTransl Med.* 2017 Jul 5; 9(397). pii: eaan0026. doi: 10.1126/scitranslmed.aan0026.

31. Mottok A., Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood.* 2018 Mar 2. pii: blood-2017-09-772632. doi: 10.1182/blood-2017-09-772632. [Epub ahead of print].

32. Berry D.A., Ueno N.T., Johnson M.M., Lei X., Caputo J., Smith D.A., Yancey L.J., Crump M., Stadtmayer E.A., Biron P., Crown J.P., Schmid P., Lotz J.P., Rosti G., Bregni M., Demirel T. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in metastatic breast cancer: overview of six randomized trials. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 20; 29(24): 3224-31. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5936. Epub 2011 Jul 18.

33. Giacchetti S., Porcher R., Lehmann-Che J., Hamy A.S., de Roquancourt A., Cuvier C., Cottu P.H., Bertreau P., Albitar M., Boubidel F., Coussy F., Extra J.M., Marty M., de Thé H., Espiè M. Long-term survival of advanced triple-negative breast cancers with a dose-intense cyclophosphamide / anthracycline neoadjuvant regimen. *Br J Cancer.* 2014 Mar 18; 110(6): 1413-9. doi: 10.1038/bjc.2014.81. Epub 2014 Feb 25.

34. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011 Aug 6; 9(1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-9-5.

35. Peretz I., Rizel S., Hardan I., Stemmer S.M. The role of high-dose chemotherapy (CT) and stem-cell support in high-risk stage II, locally advanced, and responding stage IV breast cancer (BC): The Israeli experience with 20 years median follow-up. *Journal of Clinical Oncology.* JCO. 2017; 35 (15 suppl): 1077.

36. Weber J.S., O'Day S., Urba W., Powderly J., Nichol G., Yellin M., Snively J., Hersb E. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20; 26(36): 5950-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1927. Epub 2008 Nov 17.

37. Chapman P.B., D'Angelo S.P., Wolchok J.D. Rapid eradication of a bulky melanoma mass with one dose of immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015 May 21; 372(21): 2073-4. doi: 10.1056/NEJMc1501894. Epub 2015 Apr 20.

38. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28; 357(6349): 409-413. doi: 10.1126/science.aan6733. Epub 2017 Jun 8.

39. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10; 33(17): 1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9.

40. Chakrabarti S., Michor F. Pharmacokinetics and Drug Interactions Determine Optimum Combination Strategies in Computational Models of Cancer Evolution. *Cancer Res.* 2017 Jul 15; 77(14): 3908-3921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2871. Epub 2017 May 31.

41. Zhang Q., Li R., Chen X., Lee S.B., Pan J., Xiong D., Hu J., Miller M.S., Szabo E., Lubet R.A., Wang Y., You M. Effect of weekly or daily dosing regimen of Gefitinib in mouse models of lung cancer. *Oncotarget.* 2017 Aug 2; 8(42): 72447-72456. doi: 10.18632/oncotarget.19785. eCollection 2017 Sep 22.

42. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P., Dummer R., McMahon M., Stuart D.D. Modeling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013 Feb 14; 494(7436): 251-5. doi: 10.1038/nature11814. Epub 2013 Jan 9.
43. Kaiser J. When less is more. *Science*. 2017 Mar 17; 355(6330): 1144-1146. doi: 10.1126/science.355.6330.1144.
44. Gerlinger M., Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer*. 2010 Oct 12; 103(8): 1139-43. doi: 10.1038/sj.bjc.6605912. Epub 2010 Sep 28.
45. Gillies R.J., Flowers C., Drukeinis J.S., Gatenby R.A. A unifying theory of carcinogenesis, and why targeted therapy doesn't work. *Eur J Radiol*. 2012 Sep; 81 (Suppl 1): S48-50. doi: 10.1016/S0720-048X(12)70018-9.
46. Gottesman M.M., Fojo T., Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jan; 2(1): 48-58.
47. Gatenby R.A., Gillies R.J. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan; 8(1): 56-61.
48. Gatenby R.A., Cunningham J.J., Brown J.S. Evolutionary triage governs fitness in driver and passenger mutations and suggests targeting never mutations. *Nat Commun*. 2014 Nov 19; 5: 5499. doi: 10.1038/ncomms6499.
49. Rodrigues D.S., de ArrudaMancera P.F. Mathematical analysis and simulations involving chemotherapy and surgery on large human tumours under a suitable cell-kill functional response. *Math Biosci Eng*. 2013 Feb; 10(1): 221-34. doi: 10.3934/mbe.2013.10.221.
50. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 1986 Jan; 70(1): 163-9.
51. Silva A.S., Kam Y., Kbin Z.P., Minton S.E., Gillies R.J., Gatenby R.A. Evolutionary approaches to prolong progression-free survival in breast cancer. *Cancer Res*. 2012 Dec 15; 72(24): 6362-70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2235. Epub 2012 Oct 12.
52. Jansen G., Gatenby R., Aktipis C.A. Opinion: Control vs. eradication: applying infectious disease treatment strategies to cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 27; 112(4): 937-8. doi: 10.1073/pnas.1420297111.
53. Neve P., Vila-Aiub M., Roux F. Evolutionary-thinking in agricultural weed management. *New Phytol*. 2009 Dec; 184(4): 783-93. doi: 10.1111/j.1469-8137.2009.03034.x. Epub 2009 Sep 23.
54. Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., Russell S., Yoonseok K., Lloyd M.C., Bui M.M., Brown J.S., Anderson A.R.A., Gillies R.J., Gatenby R.A. Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution. *Cancer Res*. 2017 May 1; 77(9): 2242-2254. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2844. Epub 2017 Mar 1.
55. Dolgin E. The mathematician versus the malignancy. *Nat Med*. 2014 May; 20(5): 460-3. doi: 10.1038/nm0514-460.
56. Yu H.A., Sima C., Feldman D., Liu L.L., Vaitheeswaran B., Cross J., Rudin C.M., Kris M.G., Pao W., Michor F., Riely G.J. Phase 1 study of twice weekly pulse dose and daily low-dose erlotinib as initial treatment for patients with EGFR-mutant lung cancers. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1; 28(2): 278-284. doi: 10.1093/annonc/mdw556.
57. Ornstein M.C., Wood L.S., Elson P., Altman K.D., Beach J., Martin A., Zanick B.R., Grivas P., Gilligan T., Garcia J.A., Rini B.I. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1; 35(16): 1764-1769. doi: 10.1200/JCO.2016.71.1184. Epub 2017 Jan 23.
58. Kareva I. A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 13; 18(10). pii: E2134. doi: 10.3390/ijms18102134.
59. Venkatesan S., Swanton C., Taylor B.S., Costello J.F. Treatment-Induced Mutagenesis and Selective Pressures Sculpt Cancer Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Aug 1; 7(8). pii: a026617. doi: 10.1101/cshperspect.a026617.
60. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Oct; 15(11): 1236-44. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X. Epub 2014 Aug 27.
61. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Chiarion-Sileni V., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J.B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., Davies M.A., Lane S.R., Legos J.J., Mookerjee B., Grob J.J. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1; 28(7): 1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176.