

ПЕРЕСМОТР ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭВОЛЮЦИОННОМ ПРОИСХОЖДЕНИИ, ФУНКЦИИ И ЛЕЧЕНИИ РАКА

Обзор

© 2025 А.В. Лихтенштейн

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, 115478 Москва, Россия; электронная почта: alicht@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2024

После доработки 29.09.2024

Принята к публикации 08.12.2024

Несмотря на значительные достижения фундаментальной онкологии, практические результаты остаются неудовлетворительными. Это несоответствие отчасти объясняется исключительной сосредоточенностью исследователей на процессах внутри раковой клетки, что приводит к недооценке рака как системного заболевания. Очевидно, что необходим разумный баланс между двумя альтернативными методологическими подходами: редукционизмом, который предполагает разделение сложного явления на элементы, подлежащие детальному изучению, и холизмом, подчеркивающим необходимость изучения сложной системы как единого целого. Последовательный холистический подход приводит к представлению о раке как особом органе, что стимулирует обсуждение его функции и эволюционной роли. В статье рассматриваются следующие вопросы: рак как механизм очищающей селекции генофонда, соотношение между наследственным и спорадическим раком, раковый интерактом, роль метастазирования в летальном исходе. Предполагается, что нейтрализация ракового интерактома может стать альтернативной стратегией лечения злокачественных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: война против рака, происхождение рака, лечение рака, отличительные признаки рака, феноптоз, злокачественность рака, стратегия нейтрализации.

DOI: 10.31857/S0320972525010023 EDN: CQRSYR

Памяти В.П. Скулачева

ВВЕДЕНИЕ

Недавняя публикация «Why do cancer patients die?» [1] открывает новую рубрику «Roadmap Articles», в которой редакция «Nature Reviews Cancer» планирует помещать статьи, открывающие новые подходы в исследовании и лечении рака [2]. Авторы работы констатируют, что непосредственные причины смерти онкологического больного остаются малоизученными, и это препятствует разработке новых методов лечения. Предполагается, что соответствующие эксперименты будут способствовать прогрессу фундаментальной онкологии и улучшению клинической практики.

Тот же вопрос («Отчего погибает онкологический больной?») был задан 10 годами ранее как приглашение к обсуждению проблем взаимоот-

ношений опухоли и организма не только с утилитарно-медицинской, но и с биологической точки зрения [3]. Действительно, понимание механизма гибели может открыть много возможностей для лечения рака путем блокирования различных стадий этого процесса, тогда как незнание этого механизма обрекает врача на единственно возможную стратегию лечения – физическое уничтожение раковой клетки. Именно этот подход реализуется сегодня, каким бы сложным, трудным и болезненным он ни был. Концентрация внимания онкологического «мейнстрима» на внутриклеточных процессах [4], обусловленная надеждой найти глубоко спрятанные уязвимости раковой клетки, постоянно множит число ее отличительных признаков («hallmarks») [5–8], но при этом отсутствуют попытки связать их с клиническими проявлениями заболевания, такими как слабость и потеря веса, хроническое воспаление, анорексия, кахексия, анемия, коагулопатия, нетоз, множественная органная недостаточность [9–18].

Сегодня, как и 20 лет назад, «исследования рака имеют тенденцию фокусироваться на отдельных клеточных механизмах, практически игнорируя все, что происходит в организме в целом» [19]. В результате, несмотря на многие замечательные достижения фундаментальной онкологии, укрепляется мнение, что исследования рака находятся на пороге смены парадигм [20]: практические достижения остаются ограниченными, стоимость индивидуализированной терапии неприемлемо высока, главная надежда по-прежнему на искусство хирурга.

Несоответствие между достижениями фундаментальной и практической онкологии представляется, по крайней мере частично, следствием торжества редукционистского подхода в ущерб холизму [21]. (Этот конфликт, как в древнеиндийской притче о слепых мудрецах, ощупывающих слона, заключается в том, что глубокое погружение в детали может увести исследователя от понимания объекта в целом.) Холистический подход использует эволюционную перспективу при изучении взаимоотношений опухоли и организма [22]. Согласно общепринятой точке зрения, рак – следствие несовершенства эволюции и результат случайных мутаций, приводящих к нарушению межклеточной кооперации; раковые клетки – «обманщики» (cheaters), вернувшиеся к своему исходному одноклеточному образу жизни [23, 24]. По механизму дарвиновской эволюции они эгоистично реплицируются, конкурируют за выживание, распространяются по организму и достигают репродуктивного успеха за его счет [25–27].

В противовес общепринятому мнению, две статьи открыли онкологическому сообществу «слона» – рак как особый орган [28, 29]. Действительно, опухоль отвечает формальному определению органа как «анатомически дискретной совокупности тканей, предназначенной для выполнения специфических функций» [28], и обладает соответствующими атрибутами – сложной иерархической структурой, зачастую имитирующей структуру нормальной ткани [30], наличием стволовых и дифференцированных клеток, определенными стадиями развития и интеграцией с системами организма. Рак эволюционно консервативен: возникнув, по-видимому, одновременно с многоклеточными организмами около миллиарда лет назад, он поражает большинство видов животных [24, 27, 31].

Концепция «рак как орган» означает радикальный отход от общепринятых представлений. Но хотя этот термин и вошел в научный обиход (показательно признание того, что сложность раковой опухоли может превышать сложность нормальных тканей [6]), произошедшая смена парадигм осталась практически незамеченной.

Причина, видимо, в том, что за первым решающим шагом (признанием принципиально иной, чем считалось ранее, природы этого феномена) не последовал второй, необходимый и очевидный – обсуждение функции, породившей этот орган (невозможно изучать орган в отрыве от его функции и вне эволюционной перспективы). В данной работе сделана попытка восполнить этот пробел: наследственный рак рассматривается как механизм очистительной селекции генофонда, спорадический рак – как побочный продукт наследственного рака, а вредоносность раковой клетки – как ее главное отличительное свойство. Предполагается, что нейтрализация ракового интерактома может стать альтернативной стратегией лечения.

ЭВОЛЮЦИОННОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ РАКА

Ранние предположения, что рак выполняет функцию очищающего отбора [22, 32–35], не получили развития, поскольку большинство особей, которых убивает рак, находятся в пострепродуктивном возрасте [36]. Однако концепция «рак как орган» возрождает дискуссию, поскольку каждый орган имеет эволюционную основу своего существования.

Есть два типа рака (наследственный и спорадический), и только первый способен осуществлять отрицательный отбор. Наследственный рак является следствием герминальной мутации в одном из нескольких десятков критически важных генов [34, 37], участвующих в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптозе [38]. Герминальная драйверная мутация, присутствующая в каждой клетке организма (в том числе в его зародышевых клетках), создает высокий риск развития рака у ее носителя по двум причинам: во-первых, сокращается путь клеточной трансформации, и, во-вторых, будущая раковая клетка изначально находится в генетически неблагоприятном микроокружении (ситуация «криминального “семени” в криминогенной “почве”» [39]). Таким образом, герминальная драйверная мутация создает двойную опасность: для организма (большой риск высокопенетрантного рака в раннем возрасте) и для вида (высокая вероятность передачи потомству). Однако реализация первой возможности предотвращает вторую (по выражению Стива Соммера, «рак убивает индивида и спасает вид» [33]). Наследственные раковые синдромы с менделевским доминантным наследованием резко снижают репродуктивный успех потомства [40] и очищают генофонд от мутантных аллелей (частота предрасполагающих аллелей в популяции < 1%) [41, 42].

Наследственный рак встречается относительно редко [43–51], составляя лишь ~1% онкологической заболеваемости. Возникает вопрос, как объяснить огромное количественное преобладание спорадического рака, который вызывается соматическими (не наследуемыми) мутациями, развивается на протяжении десятилетий и поражает в основном людей пострепродуктивного возраста. Действительно, зачем убивать стариков, не участвующих в эволюции? Возможно, ответ кроется в самом вопросе: рак убивает стариков именно потому, что они не участвуют в эволюции. В духе концепции антагонистической плейотропии [40, 52, 53] можно допустить, что рак присутствует в старости «по инерции», т.е. не по необходимости, а из-за невозможности от него избавиться (старость, не производящая потомства, не способна эволюционировать). Таким образом, спорадический рак, вероятно, является побочным продуктом наследственного рака, а его огромное количественное преобладание у *Homo sapiens* – плата за искусственно созданную комфортную жизнь (со всеми ее излишествами и вредными привычками), за постоянно растущую (~2,5 года в десятилетие) продолжительность жизни, обусловленную изменениями в гигиене, здравоохранении и питании [40], а также за обусловленное старением снижение трансформационной резистентности стволовых клеток [54]. В странах со средней продолжительностью жизни 75–80 лет риск заболеть раком составляет сегодня ~50%, а при продолжительности жизни 120 лет он составит, по прогнозам, почти 90% у мужчин и более 70% у женщин [55]. Высокая заболеваемость раком является, вероятно, особенностью *H. sapiens* – этого далеко не типичного представителя животного мира. У большинства других видов млекопитающих уровень заболеваемости гораздо ниже [27, 56].

Чтобы проиллюстрировать разницу между наследственной и спорадической формами, рассмотрим аналогию рака с механизмом самоуничтожения, встроенным в ракету; скрытый в нормальных условиях, он обнаруживает себя лишь при аварии. Этот механизм может работать штатно, предотвращая катастрофические последствия в редких случаях отказа ракеты (наследственный рак), но может дать сбой в результате старения и порчи деталей в процессе хранения. Чем продолжительнее хранение, тем чаще сбои (спорадический рак). Если в первом случае процесс инициируется одним из небольшого числа определенных отклонений от стандартной процедуры (и, соответственно, реализуется по нескольким четко определенным сценариям), то во втором случае его инициирует сочетание многих случайных дефектов, накапливающихся в течение длительного времени (и, соответственно, реализация

возможна во множестве вариантов). Эта аналогия может объяснить различия мутационных ландшафтов наследственных и спорадических форм рака [57–59], а также их клинические, морфологические и молекулярные различия.

Широкое использование секвенирования нового поколения (NGS) для наследственного тестирования позволило экспериментально исследовать корреляции генотипа и фенотипа у онкологических больных [60]. Хотя феномен очищающего отбора при наследственном раке кажется несомненным, недавние исследования поставили под вопрос его эффективность. Оказалось, что герминальные патогенные варианты (germline pathogenic variants, GPV), предрасполагающие к высокопенетрантному раку, встречаются чаще, чем предполагалось [51, 61, 62]. Более четверти раковых опухолей у носителей таких GPV не имели специфических признаков, связанных с герминальным аллелем [58]. Это позволило предположить, что опухоли развивались независимо от него и, следовательно, GPV менее пенетрантны, чем считалось ранее [63].

В связи с этими данными можно высказать несколько соображений. Во-первых, определение статуса наследственных мутаций осложняется неожиданно широким распространением таких явлений, как постзиготный мозаицизм, аберрантная клональная экспансия и клональное кроветворение [47, 64–76], что иногда приводит к неправильной классификации. Во-вторых, при изучении рака как биологического феномена *H. sapiens* вряд ли можно рассматривать в качестве репрезентативной экспериментальной модели. В животном мире рак оказывает значительное влияние на конкурентные способности особей, их восприимчивость к патогенам, уязвимость для хищников, способность к расселению [31]. Условия среды обитания, в свою очередь, влияют на патогенез заболевания. Тысячи лет цивилизации привели к таким радикальным изменениям в образе жизни человека (гигиена, здравоохранение, питание) и окружающей его среде, что они могли значительно снизить селективное давление наследственного рака. В-третьих, в недавнем исследовании эволюционного воздействия детского рака на генофонд человека было установлено, что гены синдрома предрасположенности к детскому раку (pediatric cancer predisposition syndrome genes) находятся под сильным селективным давлением. Авторы резюмируют, что наследственный детский рак осуществляет естественный отбор, существенно влияющий на современный генофонд [77].

Гипотеза о том, что «рак убивает индивида и спасает вид» [33], приводит к контринтуитивному взгляду на рак как альтруистический феномен. Основой биологической эволюции,

согласно Дарвину, является индивидуальный отбор (т.е. эгоизм – ее движущая сила). Однако, «возможно, самым замечательным свойством эволюции является ее способность порождать сотрудничество в конкурентном мире» [78]. Противоречие между положениями теории Дарвина и обилием примеров кооперации и альтруизма в дикой природе было разрешено столетие спустя в теориях инклюзивной приспособленности, родственного отбора [79, 80] и «эгоистичного гена» [81]. Хотя теоретические споры продолжаются до сих пор (см. работы Nowak et al. [82], Abbot et al. [83], Kay et al. [84] и Efferson et al. [85]), существование кооперации и альтруизма в биологических сообществах сомнений не вызывает.

Альтруизм наиболее активно обсуждается в связи с феноменом старения, начиная с ранних идей Вейсмана о программируемом старении и заканчивая концепцией программируемого и альтруистического старения, выдвинутой в работе Скулачева с соавторами [86]. В рамках последней развивается идея *феноптоза* (программируемой гибели организма). По аналогии с клетками многоклеточных организмов, обладающих механизмом самоуничтожения (апоптоз) [87], предполагается, что «сложные биологические системы снабжены программами, устраняющими те элементы системы, которые стали опасными или ненужными для системы в целом» [88]. Можно предположить, что рак – частный случай феноптоза. На уровне многоклеточного организма распространению опасных дефектов противодействует апоптоз, а на уровне популяции эту работу выполняет рак. Кажется вероятным, что апоптоз и рак – первая и вторая линии защиты биологической иерархии от вредоносных генетических повреждений.

ДРАЙВЕРНЫЕ МУТАЦИИ ЗАПУСКАЮТ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩУЮ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКУЮ ПРОГРАММУ

Широко распространено мнение, что рак возникает в результате накопления в клетке драйверных мутаций и что рак так же необратим, как и сами мутации. Хотя в подавляющем большинстве случаев мутации действительно предшествуют раку, они не являются абсолютно обязательными для канцерогенеза. Известны опухоли с небольшим числом мутаций или вовсе без них [89], а реверсия рака может происходить, несмотря на их присутствие [90, 91]. Эпигенетическое перепрограммирование само по себе может стимулировать опухолевый рост [92], в частности ингибирование синтеза Polycomb group proteins вызывает необратимый рост опухоли у плодовых

мышек [93]. Эти факты согласуются с представлением о раке как изменении нормальной клеточной дифференцировки [94]. В свете концепции эпигенетических ландшафтов Уоддингтона драйверные мутации индуцируют эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к критическому переходу от фиксированного состояния нормальной клетки к фиксированному состоянию раковой клетки [91]. В пользу этой точки зрения свидетельствует генетический анализ нескольких видов рака (молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, глиобластомы), который показал, что драйверные мутации, значительно различающиеся у этих видов, повреждают тем не менее одни и те же сигнальные пути [95].

Эти данные заставляют пересмотреть роль драйверных мутаций в канцерогенезе. Они, возможно, не движущая сила стохастического процесса канцерогенеза, а, скорее, триггеры предсуществующей эволюционно консервативной эпигенетической программы. Очевидное сходство между эмбриогенезом и туморогенезом предполагает онкофетальное перепрограммирование, позволяющее раковым клеткам ускользать от иммунного ответа и способствующее их размножению и метастазированию [96]. Концепция драйверных мутаций как триггера эпигенетической трансдифференцировки может примирить конфликтующие теории: SMT (Somatic Mutation Theory) [97], которая рассматривает рак как клеточную патологию, и TOFT (Tissue Organization Field Theory) [98, 99], которая считает рак тканевой патологией, обусловленной дефектами развития.

РАК КАК ПРОГРАММИРУЕМАЯ ГИБЕЛЬ ОРГАНИЗМА

Рак как орган должен иметь функцию, и она очевидна – это киллерная функция, реализующаяся поэтапно и имеющая черты программируемой гибели организма [35, 100]. Термин «раковая трансформация» обозначает более глубокое изменение, чем просто обретение клеткой ряда фенотипических признаков, таких как нерегулируемое деление, а именно радикальное изменение ее социального поведения: «клетка-созидатель» становится «клеткой-разрушителем». Если нормальная клетка поддерживает гомеостаз организма, то раковая клетка, подобно «зомби», подчиняет метаболизм хозяина своим потребностям [101], строит «нишу» [102, 103], обеспечивает себя кровоснабжением [104], энергией [105] и иннервацией [8, 106, 107], формирует микроокружение и преметастатические ниши [108–112], колонизирует организм [113] и, наконец, убивает его и себя.

Смерть онкологического больного воспринимается как нечто настолько очевидное, само собой разумеющееся и присущее раку, что его киллерная функция не артикулируется явно, ей не уделяется должное внимание, и она не присутствует в списке его отличительных свойств. Традиционное мнение о том, что смертность от рака есть следствие метастазирования, отождествляет метастазирование с *вредоносностью*, т.е. способностью раковой клетки убить организм (термин «*вредоносность*» используется здесь для отличия от «*злокачественности*», обозначающей онкологическую патологию в целом). Очевидно, однако, что метастазирование (распространение по организму) и вредоносность – свойства раковой клетки, хотя и тесно связанные, но, по сути, разные. В этом отношении показателен тот факт, что ген *NALCN* регулирует как метастазирование раковых клеток, так и диссеминацию нормальных клеток без метастазов [114]. Есть много свидетельств того, что причиной большинства случаев смерти от рака являются системные воздействия, а не метастазы *per se* [1, 29, 115].

Вредоносность является, по-видимому, тем свойством раковой клетки, которое «еще ждет своего признания» [116]: именно она формирует функциональную связь опухоли и организма, тогда как все остальные свойства играют, по-видимому, лишь вспомогательную роль. Вредоносность реализуется посредством разнообразного инструментария, включающего секретируемые факторы, внеклеточные везикулы, циркулирующие нуклеиновые кислоты и нейрогенные факторы [8, 101, 117–133]. Этот арсенал, который можно обозначить как раковый интерактом, способен влиять на отдаленные ткани, вызывая различные паранеопластические синдромы [9–13, 101, 134–136]. Интерактомы нормальных и раковых клеток, обладающих одним геномом, должны быть в принципе одинаковы. Различия, видимо, лишь в «целеполагании»: те средства, которые нормальная клетка использует для поддержания гомеостаза организма, раковая клетка направляет на его разрушение, используя неадекватно времени и/или месту, в неприемлемых концентрациях и/или сочетаниях. Одним из таких средств «двойного назначения» является ассоциированный с клеточным старением секреторный фенотип (*senescence-associated secretory phenotype, SASP*), который служит механизмом противоопухолевой защиты при нормальном старении, но протуморогенным фактором у клеток, индуцированных генотоксическим стрессом [121, 137, 138]. Возможно, наиболее значимым проявлением вредоносности раковой клетки является хроническое воспаление, которое часто предшествует и всегда сопровождает злокачественный рост [96, 139–145].

Являясь фундаментальным защитным механизмом, призванным бороться с инфекциями и способствовать заживлению ран, «оно антагонистично гомеостатическим механизмам организма, что объясняет неизбежное нарушение многих функций» [146]. Недавно было показано, что слияние внеклеточных везикул с клетками-мишенями является триггером системного воспаления [147]. Одним из следствий воспаления является также нетоз (*neutrophil extracellular traps, NET*) – защитный механизм, предназначенный для захвата и нейтрализации микробов, но способный при патологической хронической активации вызывать полиорганную недостаточность [17, 148–152]. Кахексия также связана с воспалительным процессом [153–155]. Недавно было выявлено вовлечение в онкологический процесс периферической и центральной нервной системы [8, 156–158].

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ РАКОВОГО ИНТЕРАКТОМА КАК СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Если рассматривать рак как особый орган, его развитие – как серию predetermined событий, а летальный исход – как результат присущей ему специфической функции, то понимание механизма последней есть необходимое условие успешной борьбы с этим злом. Общепринятое утверждение «рак – не одна, а много разных болезней», констатирующее многообразие его проявлений, отражает клиническую точку зрения. Однако экспериментатор видит в этом многообразии единый, хотя и многовариантный, патогенетический механизм.

Прогресс в войне против рака неудовлетворителен по двум основным причинам. Во-первых, раковые клетки быстро учатся избегать средств поражения и после первых, часто очень значительных потерь, восстанавливают свои прежние позиции и переходят в наступление [159]. Во-вторых, глубинное родство раковых и нормальных клеток превращает химиотерапию в форму «дружественного огня» с сопутствующими, порой тяжелыми, потерями. Эта ситуация заставляет рассматривать альтернативы существующей сегодня стратегии лечения, направленной на уничтожение раковых клеток, такие как адаптивная терапия [160, 161], стратегия «толерантной защиты» [162, 163], стратегия реверсии рака [91], стратегия нейтрализации, основанная на «антидотах» вместо «ядов» [164]. В последнем случае предполагается переориентировать средства борьбы с органа на его функцию, т.е. на раковый интерактом. Именно такую стратегию «нейтрализации» применяет человек в борьбе со своими внешними врагами (ядовитыми животными):

вместо безнадежных и губительных попыток полного уничтожения самих животных используются эффективные и относительно безвредные специфические антитоксические препараты. Такая стратегия лечения может иметь ряд преимуществ перед существующей сегодня: (1) быть менее токсичной; (2) иметь меньшую стоимость (при условии, что различные виды рака имеют сходный вредоносный интерактом); (3) быть пригодной для химиопрофилактики, применяющей лекарства для блокирования ранних стадий канцерогенеза [165]. Известные сегодня примеры нейтрализующей стратегии – применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для облегчения симптомов и улучшения самочувствия раковых больных [166] и инъекции ДНКазы I подопытным животным для ингибирования ассоциированного с нетозом метастазирования [148].

Для получения эффективного противоядия необходимо знание механизма вредоносного эффекта. Применительно к раку это означает тщательное изучение опосредуемого интерактомом воздействия опухоли на отдаленные ткани. Необходимо выяснить степень вариативности и специфичности как самого ракового интерактома,

так и его тканевых и метаболических мишеней. В этом контексте показательны исследования процесса старения, объектом которых является целостный организм. При этом для изучения молекулярных процессов в различных тканях на геномном, эпигеномном, транскриптомном, протеомном и метаболомном уровнях был использован весь спектр высокопроизводительных «омик»-технологий [167–169]. Можно предположить, что, как и в случае со старением, где полученные знания привели к значительным практическим результатам [170], целостный подход к пораженному злокачественной опухолью организму позволит найти способы избежать ее губительного воздействия.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Соблюдение этических норм. Статья не содержит описания исследований, проведенных автором с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boire, A., Burke, K., Cox, T. R., Guise, T., Jamal-Hanjani, M., Janowitz, T., Kaplan, R., Lee, R., Swanton, C., Vander Heiden, M. G., and Sahai, E. (2024) Why do patients with cancer die? *Nat. Rev. Cancer*, **24**, 578-589, <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00708-4>.
2. Editorial (2024) The road less travelled, *Nat. Rev. Cancer*, **24**, 515, <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00720-8>.
3. Lichtenstein, A. V. (2014) Cancer research: a hurdle race, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 385-390, <https://doi.org/10.1134/S0006297914050010>.
4. Laplane, L., and Maley, C. C. (2024) The evolutionary theory of cancer: challenges and potential solutions, *Nat. Rev. Cancer*, **24**, 718-733, <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00734-2>.
5. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer, *Cell*, **100**, 57-70, [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
6. Hanahan, D., and Weinberg, R. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*, **144**, 646-674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
7. Hanahan, D. (2022) Hallmarks of cancer: new dimensions, *Cancer Discov.*, **12**, 31-46, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
8. Hanahan, D., and Monje, M. (2023) Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment, *Cancer Cell*, **41**, 573-580, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.012>.
9. Tisdale, M. J. (2002) Cachexia in cancer patients, *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 862-871, <https://doi.org/10.1038/nrc927>.
10. Finora, K. (2003) Common paraneoplastic syndromes, *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, **18**, 123-126, <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36629>.
11. Kim, H. L., Beldegrun, A. S., Freitas, D. G., Bui, M. H., Han, K. R., Dorey, F. J., and Figlin, R. A. (2003) Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis, *J. Urol.*, **170**, 1742-1746, <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a>.
12. Mazzone, P. J., and Arroliga, A. C. (2003) Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer, *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **9**, 313-320, <https://doi.org/10.1097/00063198-200307000-00012>.
13. Posner, J. B. (2003) Immunology of paraneoplastic syndromes: overview, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **998**, 178-186, <https://doi.org/10.1196/annals.1254.018>.
14. Spivak, J. L. (2005) The anaemia of cancer: death by a thousand cuts, *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 543-555, <https://doi.org/10.1038/nrc1648>.

15. Rak, J., Klement, P., and Yu, J. (2006) Genetic determinants of cancer coagulopathy, angiogenesis and disease progression, *Vnitr. Lek.*, **52 Suppl 1**, 135-138.
16. Rak, J., Yu, J. L., Luyendyk, J., and Mackman, N. (2006) Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans, *Cancer Res.*, **66**, 10643-10646, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2350>.
17. Jorch, S. K., and Kubes, P. (2017) An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease, *Nat. Med.*, **23**, 279-287, <https://doi.org/10.1038/nm.4294>.
18. Inoue, M., Nakashima, R., Enomoto, M., Koike, Y., Zhao, X., Yip, K., Huang, S. H., Waldron, J. N., Ikura, M., Liu, F. F., and Bratman, S. V. (2018) Plasma redox imbalance caused by albumin oxidation promotes lung-predominant NETosis and pulmonary cancer metastasis, *Nat. Commun.*, **9**, 5116, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07550-x>.
19. Leaf, C. (2004) Why we're losing the war on cancer (and how to win it), *Fortune*, **149**, 76-82, 84-86, 88.
20. Goldstein, I., Madar, S., and Rotter, V. (2012) Cancer research, a field on the verge of a paradigm shift? *Trends Mol. Med.*, **18**, 299-303, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.04.002>.
21. Yuzhalin, A. E. (2024) Redefining cancer research for therapeutic breakthroughs, *Br. J. Cancer*, **130**, 1078-1082, <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02634-6>.
22. Lichtenstein, A. V. (2005) On evolutionary origin of cancer, *Cancer Cell Int.*, **5**, 5, <https://doi.org/10.1186/1475-2867-5-5>.
23. Bozic, I., and Nowak, M. A. (2013) Unwanted evolution, *Science*, **342**, 938-939, <https://doi.org/10.1126/science.1247887>.
24. Greaves, M. (2007) Darwinian medicine: a case for cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **7**, 213-221, <https://doi.org/10.1038/nrc2071>.
25. Merlo, L. M. F., Pepper, J. W., Reid, B. J., and Maley, C. C. (2006) Cancer as an evolutionary and ecological process, *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 924-935, <https://doi.org/10.1038/nrc2013>.
26. Aktipis, C. A., and Nesse, R. M. (2013) Evolutionary foundations for cancer biology, *Evol. Appl.*, **6**, 144-159, <https://doi.org/10.1111/eva.12034>.
27. Aktipis, C. A., Boddy, A. M., Jansen, G., Hibner, U., Hochberg, M. E., Maley, C. C., and Wilkinson, G. S. (2015) Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **370**, 20140219, <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219>.
28. Bissell, M. J., and Radisky, D. (2001) Putting tumours in context, *Nat. Rev. Cancer*, **1**, 46-54, <https://doi.org/10.1038/35094059>.
29. Egeblad, M., Nakasone, E. S., and Werb, Z. (2010) Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism, *Dev. Cell*, **18**, 884-901, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.05.012>.
30. Perez-Losada, J., and Balmain, A. (2003) Stem-cell hierarchy in skin cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 434-443, <https://doi.org/10.1038/nrc1095>.
31. Vittecoq, M., Roche, B., Daoust, S. P., Ducasse, H., Misse, D., Abadie, J., Labrut, S., Renaud, F., Gauthier-Clerc, M., and Thomas, F. (2013) Cancer: a missing link in ecosystem functioning? *Trends Ecol. Evol.*, **28**, 628-635, <https://doi.org/10.1016/j.tree.2013.07.005>.
32. Graham, J. (1992) *Cancer Selection: The New Theory of Evolution*, Aculeus Press, pp. 1-213.
33. Sommer, S. S. (1994) Does cancer kill the individual and save the species? *Hum. Mutat.*, **3**, 166-169, <https://doi.org/10.1002/humu.1380030214>.
34. Thomas, M. A., Weston, B., Joseph, M., Wu, W., Nekrutenko, A., and Tonellato, P. J. (2003) Evolutionary dynamics of oncogenes and tumor suppressor genes: higher intensities of purifying selection than other genes, *Mol. Biol. Evol.*, **20**, 964-968, <https://doi.org/10.1093/molbev/msg110>.
35. Lichtenstein, A. V. (2010) Cancer: evolutionary, genetic and epigenetic aspects, *Clin Epigenetics*, **1**, 85-100, <https://doi.org/10.1007/s13148-010-0010-6>.
36. Leroi, A. M., Koufopanou, V., and Burt, A. (2003) Opinion: cancer selection, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 226-231, <https://doi.org/10.1038/nrc1016>.
37. Rahman, N. (2014) Realizing the promise of cancer predisposition genes, *Nature*, **505**, 302-308, <https://doi.org/10.1038/nature12981>.
38. Frank, S. A. (2004) Genetic predisposition to cancer – insights from population genetics, *Nat. Rev. Genet.*, **5**, 764-772, <https://doi.org/10.1038/nrg1450>.
39. Lichtenstein, A. V. (2018) Genetic mosaicism and cancer: cause and effect, *Cancer Res.*, **78**, 1375-1378, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2769>.
40. Byars, S. G., and Voskarides, K. (2020) Antagonistic pleiotropy in human disease, *J. Mol. Evol.*, **88**, 12-25, <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09923-2>.
41. Ponder, B. A. (2001) Cancer genetics, *Nature*, **411**, 336-341, <https://doi.org/10.1038/35077207>.
42. Yang, X., Kar, S., Antoniou, A. C., and Pharoah, P. D. P. (2023) Polygenic scores in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **23**, 619-630, <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00599-x>.

43. Marsh, D. J., and Zori, R. T. (2002) Genetic insights into familial cancers – update and recent discoveries, *Cancer Lett.*, **181**, 125-164, [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(02\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(02)00023-X).
44. Frank, S. A. (2004) Inheritance of cancer, *Discov. Med.*, **4**, 396-400.
45. Nagy, R., Sweet, K., and Eng, C. (2004) Highly penetrant hereditary cancer syndromes, *Oncogene*, **23**, 6445-6470, <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714>.
46. Lynch, H. T., Drescher, K., Knezetic, J., and Lanspa, S. (2014) Genetics, biomarkers, hereditary cancer syndrome diagnosis, heterogeneity and treatment: a review, *Curr. Treat. Options Oncol.*, **15**, 429-442, <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0293-5>.
47. Coffee, B., Cox, H. C., Kidd, J., Sizemore, S., Brown, K., Manley, S., and Mancini-DiNardo, D. (2017) Detection of somatic variants in peripheral blood lymphocytes using a next generation sequencing multigene pan cancer panel, *Cancer Genet.*, **211**, 5-8, <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.01.002>.
48. Poliani, L., Greco, L., Barile, M., Dal, B. A., Bianchi, P., Basso, G., Giatti, V., Genuardi, M., Malesci, A., and Laghi, L. (2022) Canonical and uncanonical pathogenic germline variants in colorectal cancer patients by next-generation sequencing in a European referral center, *ESMO Open*, **7**, 100607, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100607>.
49. Chang, Y. S., Chao, D. S., Chung, C. C., Chou, Y. P., Chang, et al. (2023) Cancer carrier screening in the general population using whole-genome sequencing, *Cancer Med.*, **12**, 1972-1983, <https://doi.org/10.1002/cam4.5034>.
50. Garutti, M., Foffano, L., Mazzeo, R., Michelotti, A., Da, R. L., Viel, A., Miolo, G., Zambelli, A., and Puglisi, F. (2023) Hereditary cancer syndromes: a comprehensive review with a visual tool, *Genes (Basel)*, **14**, 1025, <https://doi.org/10.3390/genes14051025>.
51. Imyanitov, E. N., Kuligina, E. S., Sokolenko, A. P., Suspitsin, E. N., Yanus, G. A., Iyevleva, A. G., Ivantsov, A. O., and Aleksakhina, S. N. (2023) Hereditary cancer syndromes, *World J. Clin. Oncol.*, **14**, 40-68, <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>.
52. Williams, G. C. (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398-411, <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1957.tb02911.x>.
53. Austad, S. N., and Hoffman, J. M. (2018) Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? *Evol. Med. Public Health*, **2018**, 287-294, <https://doi.org/10.1093/emph/eoy033>.
54. Jassim, A., Rahrmann, E. P., Simons, B. D., and Gilbertson, R. J. (2023) Cancers make their own luck: theories of cancer origins, *Nat. Rev. Cancer*, **23**, 710-724, <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00602-5>.
55. Ahmad, A. S., Ormiston-Smith, N., and Sasieni, P. D. (2015) Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960, *Br. J. Cancer*, **112**, 943-947, <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.606>.
56. Vincze, O., Colchero, F., Lemaitre, J. F., Conde, D. A., Pavard, S., Bieuville, M., Urrutia, A. O., Ujvari, B., Boddy, A. M., Maley, C. C., Thomas, F., and Giraudeau, M. (2022) Cancer risk across mammals, *Nature*, **601**, 263-267, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04224-5>.
57. Martincorena, I., Raine, K. M., Gerstung, M., Dawson, K. J., Haase, K., Van Loo, P., Davies, H., Stratton, M. R., and Campbell, P. J. (2017) Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues, *Cell*, **171**, 1029-1041, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.042>.
58. Srinivasan, P., Bandlamudi, C., Jonsson, P., Kemel, Y., Chavan, S. S., Richards, A. L., Penson, A. V., Bielski, C. M., Fong, C., Syed, A., Jayakumaran, G., Prasad, M., Hwee, J., Sumer, S. O., et al. (2021) The context-specific role of germline pathogenicity in tumorigenesis, *Nat. Genet.*, **53**, 1577-1585, <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00949-1>.
59. Dolgin, E. (2020) Cancer genome complexity made simple, *Cancer Discov.*, **10**, 480, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2020-010>.
60. Fortunato, C., Pesaran, T., Mester, J., Dolinsky, J., Yussuf, A., McGoldrick, K., James, P. A., and Spurdle, A. B. (2020) Genotype-phenotype correlations among TP53 carriers: Literature review and analysis of probands undergoing multi-gene panel testing and single-gene testing, *Cancer Genet.*, **248-249**, 11-17, <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2020.09.002>.
61. Amadou, A., Waddington Achatz, M. I., and Hainaut, P. (2018) Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome, *Curr. Opin. Oncol.*, **30**, 23-29, <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000423>.
62. De Andrade, K. C., Mirabello, L., Stewart, D. R., Karlins, E., Koster, R., Wang, M., Gapstur, S. M., Gaudet, M. M., Freedman, N. D., Landi, M. T., Lemonnier, N., Hainaut, P., Savage, S. A., and Achatz, M. I. (2017) Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history, *Hum. Mutat.*, **38**, 1723-1730, <https://doi.org/10.1002/humu.23320>.
63. Torrezan, G. T. (2023) Untangling the mechanisms of cancer predisposition, *Nat. Rev. Cancer*, **23**, 429-429, <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00577-3>.
64. Riviere, J. B., Mirzaa, G. M., O'Roak, B. J., Beddaoui, M., Alcantara, D., Conway, R. L., St-Onge, J., Schwartzentruber, J. A., Gripp, K. W., Nikkel, S. M., Worthylake, T., Sullivan, C. T., Ward, T. R., Butler, H. E., Kramer, N. A., Albrecht, B.,

- Armour, C. M., Armstrong, L., Caluseriu, O., Cytrynbaum, C., Drolet, B., Innes, A. M., Lauzon, J. L., Lin, A. E., Mancini, G., et al. (2012) *De novo* germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes, *Nat. Genet.*, **44**, 934-940, <https://doi.org/10.1038/ng.2331>.
65. Carethers, J. M., and Stoffel, E. M. (2015) Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer, *World J. Gastroenterol.*, **21**, 9253-9261, <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9253>.
 66. Huang, A. Y., Yang, X., Wang, S., Zheng, X., Wu, Q., Ye, A. Y., and Wei, L. (2018) Distinctive types of postzygotic single-nucleotide mosaicisms in healthy individuals revealed by genome-wide profiling of multiple organs, *PLoS Genet.*, **14**, e1007395, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007395>.
 67. Weitzel, J. N., Chao, E. C., Nehoray, B., Van Tongeren, L. R., LaDuca, H., Blazer, K. R., Slavin, T., Facmg, D. A. B. M., Pesaran, T., Rybak, C., Solomon, I., Niell-Swiller, M., Dolinsky, J. S., Castillo, D., Elliott, A., Gau, C. L., Speare, V., and Jaspersen, K. (2018) Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results, *Genet. Med.*, **20**, 809-816, <https://doi.org/10.1038/gim.2017.196>.
 68. Slavin, T. P., Coffee, B., Bernhisel, R., Logan, J., Cox, H. C., Marcucci, G., Weitzel, J., Neuhausen, S. L., and Mancini-DiNardo, D. (2019) Prevalence and characteristics of likely-somatic variants in cancer susceptibility genes among individuals who had hereditary pan-cancer panel testing, *Cancer Genet.*, **235-236**, 31-38, <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.04.005>.
 69. Wright, C. F., Prigmore, E., Rajan, D., Handsaker, J., McRae, J., Kaplanis, J., Fitzgerald, T. W., FitzPatrick, D. R., Firth, H. V., and Hurles, M. E. (2019) Clinically-relevant postzygotic mosaicism in parents and children with developmental disorders in trio exome sequencing data, *Nat. Commun.*, **10**, 2985, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11059-2>.
 70. Jaiswal, S., and Ebert, B. L. (2019) Clonal hematopoiesis in human aging and disease, *Science*, **366**, eaan4673, <https://doi.org/10.1126/science.aan4673>.
 71. Mester, J. L., Jackson, S. A., Postula, K., Stettner, A., Solomon, S., Bissonnette, J., Murphy, P. D., Klein, R. T., and Hruska, K. S. (2020) Apparently heterozygous TP53 pathogenic variants may be blood limited in patients undergoing hereditary cancer panel testing, *J. Mol. Diagn.*, **22**, 396-404, <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.12.003>.
 72. Coffee, B., Cox, H. C., Bernhisel, R., Manley, S., Bowles, K., Roa, B. B., and Mancini-DiNardo, D. (2020) A substantial proportion of apparently heterozygous TP53 pathogenic variants detected with a next-generation sequencing hereditary pan-cancer panel are acquired somatically, *Hum. Mutat.*, **41**, 203-211, <https://doi.org/10.1002/humu.23910>.
 73. Latorre-Pellicer, A., Gil-Salvador, M., Parenti, I., Lucia-Campos, C., Trujillano, L., Marcos-Alcalde, I., Arnedo, M., Ascaso, A., Ayerza-Casas, A., Antonanzas-Perez, R., Gervasini, C., Piccione, M., Mariani, M., Weber, A., Kanber, D., Kuechler, A., et al. (2021) Clinical relevance of postzygotic mosaicism in Cornelia de Lange syndrome and purifying selection of NIPBL variants in blood, *Sci. Rep.*, **11**, 15459, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94958-z>.
 74. Castillo, D., Yuan, T. A., Nehoray, B., Cervantes, A., Tsang, K. K., Yang, K., Sand, S. R., Mokhnatkin, J., Herzog, J., Slavin, T. P., Hyman, S., Schwartz, A., Ebert, B. L., Amos, C. I., Garber, J. E., and Weitzel, J. N. (2022) Clonal hematopoiesis and mosaicism revealed by a multi-tissue analysis of constitutional TP53 status, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **31**, 1621-1629, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1296>.
 75. Hendricks, L. A. J., Schuurs-Hoeijmakers, J., Spier, I., Haadsma, M. L., Eijkelenboom, A., Cremer, K., Mensenkamp, A. R., Aretz, S., Vos, J. R., and Hoogerbrugge, N. (2022) Catch them if you are aware: PTEN postzygotic mosaicism in clinically suspicious patients with PTEN Hamartoma Tumour Syndrome and literature review, *Eur. J. Med. Genet.*, **65**, 104533, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104533>.
 76. Salazar, R., Arbeithuber, B., Ivankovic, M., Heinzl, M., Moura, S., Hartl, I., Mair, T., Lahnsteiner, A., Ebner, T., Shebl, O., Proll, J., and Tiemann-Boege, I. (2022) Discovery of an unusually high number of *de novo* mutations in sperm of older men using duplex sequencing, *Genome Res.*, **32**, 499-511, <https://doi.org/10.1101/gr.275695.121>.
 77. Stoltze, U. K., Foss-Skiftesvik, J., Hansen, T. O., Rasmussen, S., Karczewski, K. J., Wadt, K. A. W., and Schmiegelow, K. (2024) The evolutionary impact of childhood cancer on the human gene pool, *Nat. Commun.*, **15**, 1881, <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45975-9>.
 78. Nowak, M. A. (2006) Five rules for the evolution of cooperation, *Science*, **314**, 1560-1563, <https://doi.org/10.1126/science.1133755>.
 79. Hamilton, W. D. (1964) The genetical evolution of social behaviour. I and II, *J. Theor. Biol.*, **7**, 17-52, [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(64\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0022-5193(64)90039-6).
 80. Maynard-Smith, J. (1964) Group selection and kin selection, *Nature*, **201**, 1145-1147, <https://doi.org/10.1038/2011145a0>.
 81. Dawkins, R. (1989) *The Selfish Gene*, Oxford University Press.
 82. Nowak, M. A., Tarnita, C. E., and Wilson, E. O. (2010) The evolution of eusociality, *Nature*, **466**, 1057-1062, <https://doi.org/10.1038/nature09205>.
 83. Abbot, P., Abe, J., Alcock, J., Alizon, S., Alpedrinha, J. A. C., Andersson, M., Andre, J. B., van Baalen, M., Balloux, F., Balshine, S., Barton, N., Beukeboom, L. W., Biernaskie, J. M., Bilde, T., Borgia, G., Breed, M., Brown, S., Bshary, R., et al. (2011) Inclusive fitness theory and eusociality, *Nature*, **471**, E1-E4, <https://doi.org/10.1038/nature09831>.

84. Kay, T., Keller, L., and Lehmann, L. (2020) The evolution of altruism and the serial rediscovery of the role of relatedness, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**, 28894-28898, <https://doi.org/10.1073/pnas.2013596117>.
85. Efferson, C., Bernhard, H., Fischbacher, U., and Fehr, E. (2024) Super-additive cooperation, *Nature*, **626**, 1034-1041, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07077-w>.
86. Longo, V. D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V. P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 866-872, <https://doi.org/10.1038/nrg1706>.
87. Ameisen, J. C. (2002) On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years, *Cell Death. Differ.*, **9**, 367-393, <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400950>.
88. Skulachev, V. P. (2001) The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology, *Exp. Gerontol.*, **36**, 995-1024, [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00109-7).
89. Feinberg, A. P., Koldobskiy, M. A., and Gondor, A. (2016) Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression, *Nat. Rev. Genet.*, **17**, 284-299, <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.13>.
90. Mintz, B., and Illmensee, K. (1975) Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 3585-3589, <https://doi.org/10.1073/pnas.72.9.3585>.
91. Shin, D., and Cho, K. H. (2023) Critical transition and reversion of tumorigenesis, *Exp. Mol. Med.*, **55**, 692-705, <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00969-3>.
92. Ohnishi, K., Semi, K., Yamamoto, T., Shimizu, M., Tanaka, A., Mitsunaga, K., Okita, K., Osafune, K., Arioka, Y., Maeda, T., Soejima, H., Moriwaki, H., Yamanaka, S., Woltjen, K., and Yamada, Y. (2014) Premature termination of reprogramming *in vivo* leads to cancer development through altered epigenetic regulation, *Cell*, **156**, 663-677, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.005>.
93. Parreno, V., Loubiere, V., Schuettengruber, B., Fritsch, L., Rawal, C. C., Erokhin, M., Gyorffy, B., Normanno, D., Di Stefano, M., Moreaux, J., Butova, N. L., Chiolo, I., Chetverina, D., Martinez, A. M., and Cavalli, G. (2024) Transient loss of Polycomb components induces an epigenetic cancer fate, *Nature*, **629**, 688-696, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07328-w>.
94. Sporn, M. B. (1996) The war on cancer, *Lancet*, **347**, 1377-1381, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91015-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91015-6).
95. Bessarabova, M., Pustovalova, O., Shi, W., Serebriyskaya, T., Ishkin, A., Polyak, K., Velculescu, V. E., Nikolskaya, T., and Nikolsky, Y. (2011) Functional synergies yet distinct modulators affected by genetic alterations in common human cancers, *Cancer Res.*, **71**, 3471-3481, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3038>.
96. Sharma, A., Bleriot, C., Currenti, J., and Ginhoux, F. (2022) Oncofetal reprogramming in tumour development and progression, *Nat. Rev. Cancer*, **22**, 593-602, <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00497-8>.
97. Greaves, M., and Maley, C. C. (2012) Clonal evolution in cancer, *Nature*, **481**, 306-313, <https://doi.org/10.1038/nature10762>.
98. Sonnenschein, C., Soto, A. M., Rangarajan, A., and Kulkarni, P. (2014) Competing views on cancer, *J. Biosci.*, **39**, 281-302, <https://doi.org/10.1007/s12038-013-9403-y>.
99. Soto, A. M., and Sonnenschein, C. (2011) The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory, *Bioessays*, **33**, 332-340, <https://doi.org/10.1002/bies.201100025>.
100. Lichtenstein, A. (2005) Cancer as a programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **70**, 1055-1064, <https://doi.org/10.1007/s10541-005-0224-y>.
101. Wang, G., Li, J., Bojmar, L., Chen, H., Li, Z., Tobias, G. C., Hu, M., Homan, E. A., Lucotti, S., Zhao, F., Posada, V., Oxley, P. R., Cioffi, M., Kim, H. S., Wang, H., Lauritzen, P., Boudreau, N., Shi, Z., Burd, C. E., Zippin, J. H., Lo, J. C., Pitt, G. S., Hernandez, J., Zambirinis, C. P., Hollingsworth, M. A., et al. (2023) Tumour extracellular vesicles and particles induce liver metabolic dysfunction, *Nature*, **618**, 374-382, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06114-4>.
102. Barcellos-Hoff, M. H., Lyden, D., and Wang, T. C. (2013) The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis, *Nat. Rev. Cancer*, **13**, 511-518, <https://doi.org/10.1038/nrc3536>.
103. Plaks, V., Kong, N., and Werb, Z. (2015) The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell*, **16**, 225-238, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>.
104. Bergers, G., and Benjamin, L. E. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 401-410, <https://doi.org/10.1038/nrc1093>.
105. Luo, Y., Yoneda, J., Ohmori, H., Sasaki, T., Shimbo, K., Eto, S., Kato, Y., Miyano, H., Kobayashi, T., Sasahira, T., Chihara, Y., and Kuniyasu, H. (2014) Cancer usurps skeletal muscle as an energy repository, *Cancer Res.*, **74**, 330-340, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1052>.
106. Magnon, C., Hall, S. J., Lin, J., Xue, X., Gerber, L., Freedland, S. J., and Frenette, P. S. (2013) Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression, *Science*, **341**, 1236361, <https://doi.org/10.1126/science.1236361>.
107. Magnon, C., and Hondermarck, H. (2023) The neural addiction of cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **23**, 317-334, <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00556-8>.
108. Kaplan, R. N., Riba, R. D., Zacharoulis, S., Bramley, A. H., Vincent, L., Costa, C., MacDonald, D. D., Jin, D. K., Shido, K., Kerns, S. A., Zhu, Z., Hicklin, D., Wu, Y., Port, J. L., Altorki, N., Port, E. R., Ruggero, D., Shmelkov, S. V.,

- Jensen, K. K., Raffi, S., and Lyden, D. (2005) VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche, *Nature*, **438**, 820-827, <https://doi.org/10.1038/nature04186>.
109. Kaplan, R. N., Raffi, S., and Lyden, D. (2006) Preparing the “soil”: the premetastatic niche, *Cancer Res.*, **66**, 11089-11093, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2407>.
 110. Peinado, H., Zhang, H., Matei, I. R., Costa-Silva, B., Hoshino, A., Rodrigues, G., Psaila, B., Kaplan, R. N., Bromberg, J. F., Kang, Y., Bissell, M. J., Cox, T. R., Giaccia, A. J., Erler, J. T., Hiratsuka, S., Ghajar, C. M., and Lyden, D. (2017) Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases, *Nat. Rev. Cancer*, **17**, 302-317, <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6>.
 111. De Visser, K. E., and Joyce, J. A. (2023) The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth, *Cancer Cell*, **41**, 374-403, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>.
 112. Patras, L., Shaashua, L., Matei, I., and Lyden, D. (2023) Immune determinants of the pre-metastatic niche, *Cancer Cell*, **41**, 546-572, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.018>.
 113. Karras, P., Black, J. R. M., McGranahan, N., and Marine, J. C. (2024) Decoding the interplay between genetic and non-genetic drivers of metastasis, *Nature*, **629**, 543-554, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07302-6>.
 114. Rahrman, E. P., Shorthouse, D., Jassim, A., Hu, L. P., Ortiz, M., Mahler-Araujo, B., Vogel, P., Paez-Ribes, M., Fatemi, A., Hannon, G. J., Iyer, R., Blundon, J. A., Lourenco, F. C., Kay, J., Nazarian, R. M., Hall, B. A., Zakharenko, S. S., Winton, D. J., Zhu, L., and Gilbertson, R. J. (2022) The NALCN channel regulates metastasis and nonmalignant cell dissemination, *Nat. Genet.*, **54**, 1827-1838, <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01182-0>.
 115. McAllister, S. S., and Weinberg, R. A. (2010) Tumor-host interactions: a far-reaching relationship, *J. Clin. Oncol.*, **28**, 4022-4028, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4257>.
 116. Bilder, D., Ong, K., Hsi, T. C., Adiga, K., and Kim, J. (2021) Tumour-host interactions through the lens of *Drosophila*, *Nat. Rev. Cancer*, **21**, 687-700, <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00387-5>.
 117. Wen, F., Shen, A., Choi, A., Gerner, E. W., and Shi, J. (2013) Extracellular DNA in pancreatic cancer promotes cell invasion and metastasis, *Cancer Res.*, **73**, 4256-4266, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3287>.
 118. Anastasiadou, E., and Slack, F. J. (2014) Malicious exosomes, *Science*, **346**, 1459-1460, <https://doi.org/10.1126/science.aaa4024>.
 119. Ayala, G. E., Dai, H., Powell, M., Li, R., Ding, Y., Wheeler, T. M., Shine, D., Kadmon, D., Thompson, T., Miles, B. J., Ittmann, M. M., and Rowley, D. (2008) Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer, *Clin. Cancer Res.*, **14**, 7593-7603, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1164>.
 120. Balkwill, F. (2004) Cancer and the chemokine network, *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 540-550, <https://doi.org/10.1038/nrc1388>.
 121. Coppe, J. P., Patil, C. K., Rodier, F., Sun, Y., Munoz, D. P., Goldstein, J., Nelson, P. S., Desprez, P. Y., and Campisi, J. (2008) Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor, *PLoS Biol.*, **6**, 2853-2868, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>.
 122. Gusachenko, O. N., Zenkova, M. A., and Vlassov, V. V. (2013) Nucleic acids in exosomes: disease markers and intercellular communication molecules, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1-7, <https://doi.org/10.1134/S000629791301001X>.
 123. Kharaziha, P., Ceder, S., Li, Q., and Panaretakis, T. (2012) Tumor cell-derived exosomes: A message in a bottle, *Biochim. Biophys. Acta*, **1826**, 103-111, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.03.006>.
 124. Khwaja, F. W., Svoboda, P., Reed, M., Pohl, J., Pyrzynska, B., and Van Meir, E. G. (2006) Proteomic identification of the wt-p53-regulated tumor cell secretome, *Oncogene*, **25**, 7650-7661, <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209969>.
 125. Kim, S., Takahashi, H., Lin, W. W., Descargues, P., Grivennikov, S., Kim, Y., Luo, J. L., and Karin, M. (2009) Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis, *Nature*, **457**, 102-106, <https://doi.org/10.1038/nature07623>.
 126. Kulbe, H., Levinson, N. R., Balkwill, F., and Wilson, J. L. (2004) The chemokine network in cancer – much more than directing cell movement, *Int. J. Dev. Biol.*, **48**, 489-496, <https://doi.org/10.1387/ijdb.041814hk>.
 127. Kulbe, H., Thompson, R., Wilson, J. L., Robinson, S., Hagemann, T., Fatah, R., Gould, D., Ayhan, A., and Balkwill, F. (2007) The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells, *Cancer Res.*, **67**, 585-592, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2941>.
 128. Moller, A., and Lobb, R. J. (2020) The evolving translational potential of small extracellular vesicles in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **20**, 697-709, <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00299-w>.
 129. Nikitina, I. G., Sabirova, E. Yu., Karpov, V. L., Lisitsyn, N. A., and Beresten, S. F. (2013) The role of exosomes and microvesicles in carcinogenesis, *Mol. Biol. (Mosk)*, **47**, 767-773, <https://doi.org/10.1134/S0026893313050166>.
 130. Rak, J. (2013) Extracellular vesicles – biomarkers and effectors of the cellular interactome in cancer, *Front. Pharmacol.*, **4**, 21, <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00021>.
 131. Skryabin, G. O., Komelkov, A. V., Zhordania, K. I., Bagrov, D. V., Vinokurova, S. V., Galetsky, S. A., Elkina, N. V., Denisova, D. A., Enikeev, A. D., and Tchekina, E. M. (2022) Extracellular vesicles from uterine aspirates represent a promising source for screening markers of gynecologic cancers, *Cells*, **11**, 1064, <https://doi.org/10.3390/cells11071064>.

132. Wels, J., Kaplan, R. N., Rafii, S., and Lyden, D. (2008) Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells, *Genes Dev.*, **22**, 559-574, <https://doi.org/10.1101/gad.1636908>.
133. Rak, J. (2015) Cancer: organ-seeking vesicles, *Nature*, **527**, 312-314, <https://doi.org/10.1038/nature15642>.
134. Darnell, R. B., and Posner, J. B. (2003) Paraneoplastic syndromes involving the nervous system, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1543-1554, <https://doi.org/10.1056/NEJMra023009>.
135. Sato, K., Onuma, E., Yocum, R. C., and Ogata, E. (2003) Treatment of malignancy-associated hypercalcemia and cachexia with humanized anti-parathyroid hormone-related protein antibody, *Semin. Oncol.*, **30**, 167-173, <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2003.08.019>.
136. Yamada, G., Ohguro, H., Aketa, K., Itoh, T., Shijubo, N., Takahashi, H., Fujiwara, O., Satoh, M., Ohtsuka, K., and Abe, S. (2003) Invasive thymoma with paraneoplastic retinopathy, *Hum. Pathol.*, **34**, 717-719, [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(03\)00183-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(03)00183-7).
137. Campisi, J. (2013) Aging, cellular senescence, and cancer, *Annu. Rev. Physiol.*, **75**, 685-705, <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>.
138. Faget, D. V., Ren, Q., and Stewart, S. A. (2019) Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **19**, 439-453, <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0156-2>.
139. Dvorak, H. F. (1986) Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing, *N. Engl. J. Med.*, **315**, 1650-1659, <https://doi.org/10.1056/NEJM198612253152606>.
140. Balkwill, F., and Mantovani, A. (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, **357**, 539-545, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0).
141. Coussens, L. M., and Werb, Z. (2002) Inflammation and cancer, *Nature*, **420**, 860-867, <https://doi.org/10.1038/nature01322>.
142. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., and Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation, *Nature*, **454**, 436-444, <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
143. Coussens, L. M., Zitvogel, L., and Palucka, A. K. (2013) Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*, **339**, 286-291, <https://doi.org/10.1126/science.1232227>.
144. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., and Karin, M. (2010) Immunity, inflammation, and cancer, *Cell*, **140**, 883-899, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
145. Abu-Remaih, M., Bender, S., Raddatz, G., Ansari, I., Cohen, D., Gutekunst, J., Musch, T., Linhart, H., Breiling, A., Pikarsky, E., Bergman, Y., and Lyko, F. (2015) Chronic inflammation induces a novel epigenetic program that is conserved in intestinal adenomas and in colorectal cancer, *Cancer Res.*, **75**, 2120-2130, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3295>.
146. Okin, D., and Medzhitov, R. (2012) Evolution of inflammatory diseases, *Curr. Biol.*, **22**, R733-R740, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.029>.
147. Papareddy, P., Tapken, I., Kroh, K., Varma Bhongir, R. K., Rahman, M., Baumgarten, M., Cim, E. I., Gyorffy, L., Smeds, E., Neumann, A., Veerla, S., Olinder, J., Thorlacus, H., Ryden, C., Bartakova, E., Holub, M., and Herwald, H. (2024) The role of extracellular vesicle fusion with target cells in triggering systemic inflammation, *Nat. Commun.*, **15**, 1150, <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45125-1>.
148. Hawes, M. C., Wen, F., and Elquza, E. (2015) Extracellular DNA: a bridge to cancer, *Cancer Res.*, **75**, 4260-4264, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1546>.
149. Cedervall, J., Zhang, Y., Huang, H., Zhang, L., Femel, J., Dimberg, A., and Olsson, A. K. (2015) Neutrophil extracellular traps accumulate in peripheral blood vessels and compromise organ function in tumor-bearing animals, *Cancer Res.*, **75**, 2653-2662, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3299>.
150. Cedervall, J., Zhang, Y., and Olsson, A. K. (2016) Tumor-induced NETosis as a risk factor for metastasis and organ failure, *Cancer Res.*, **76**, 4311-4315, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3051>.
151. Bonaventura, A., Liberale, L., Carbone, F., Vecchie, A., Diaz-Canestro, C., Camici, G., Montecucco, F., and Dallegri, F. (2018) The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases, *Thromb. Haemost.*, **118**, 6-27, <https://doi.org/10.1160/TH17-09-0630>.
152. Yang, L., Liu, Q., Zhang, X., Liu, X., Zhou, B., Chen, J., Huang, D., Li, J., Li, H., Chen, F., Liu, J., Xing, Y., Chen, X., Su, S., and Song, E. (2020) DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25, *Nature*, **583**, 133-138, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6>.
153. McGovern, J., Dolan, R. D., Skipworth, R. J., Laird, B. J., and McMillan, D. C. (2022) Cancer cachexia: a nutritional or a systemic inflammatory syndrome? *Br. J. Cancer*, **127**, 379-382, <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01826-2>.
154. Rounis, K., Makrakis, D., Gioulbasanis, I., Ekman, S., De, P. L., Mavroudis, D., and Agelaki, S. (2022) Cancer cachexia and antitumor immunity: common mediators and potential targets for new therapies, *Life (Basel)*, **12**, 880, <https://doi.org/10.3390/life12060880>.
155. Maccio, A., Madeddu, C., Lai, E., and Scartozzi, M. (2023) Cancer cachexia and chronic inflammation: an unbreakable bond, *Br. J. Cancer*, **128**, 1609-1610, <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02200-6>.

156. Silverman, D. A., Martinez, V. K., Dougherty, P. M., Myers, J. N., Calin, G. A., and Amit, M. (2021) Cancer-associated neurogenesis and nerve-cancer cross-talk, *Cancer Res.*, **81**, 1431-1440, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2793>.
157. Wang, H., Zheng, Q., Lu, Z., Wang, L., Ding, L., Xia, L., Zhang, H., Wang, M., Chen, Y., and Li, G. (2021) Role of the nervous system in cancers: a review, *Cell Death Discov.*, **7**, 76, <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00450-y>.
158. Zahalka, A. H., and Frenette, P. S. (2020) Nerves in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **20**, 143-157, <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0237-2>.
159. Hanahan, D. (2014) Rethinking the war on cancer, *Lancet*, **383**, 558-563, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62226-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62226-6).
160. Gatenby, R. A., Silva, A. S., Gillies, R. J., and Frieden, B. R. (2009) Adaptive therapy, *Cancer Res.*, **69**, 4894-4903, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3658>.
161. Jansen, G., Gatenby, R., and Aktipis, C. A. (2015) Opinion: control vs. eradication: applying infectious disease treatment strategies to cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 937-938, <https://doi.org/10.1073/pnas.1420297111>.
162. Medzhitov, R., Schneider, D. S., and Soares, M. P. (2012) Disease tolerance as a defense strategy, *Science*, **335**, 936-941, <https://doi.org/10.1126/science.1214935>.
163. Rao, S., and Ayres, J. (2017) Resistance and tolerance defenses in cancer: Lessons from infectious diseases, *Semin. Immunol.*, **32**, 61, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.004>.
164. Lichtenstein, A. V. (2018) Strategies of the war on cancer: to kill or to neutralize? *Front. Oncol.*, **8**, 667, <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00667>.
165. Sporn, M. B., and Suh, N. (2002) Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 537-543, <https://doi.org/10.1038/nrc844>.
166. Roxburgh, C. S. D., and McMillan, D. C. (2014) Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host, *Br. J. Cancer*, **110**, 1409-1412, <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.90>.
167. Valdes, A. M., Glass, D., and Spector, T. D. (2013) Omics technologies and the study of human ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **14**, 601-607, <https://doi.org/10.1038/nrg3553>.
168. Gurkar, A. U., Gerencser, A. A., Mora, A. L., Nelson, A. C., Zhang, A. R., Lagnado, A. B., Enniful, A., Benz, C., Furman, D., Beaulieu, D., Jurk, D., Thompson, E. L., Wu, F., Rodriguez, F., Barthel, G., Chen, H., Phatnani, H., Heckenbach, I., Chuang, J. H., Horrell, J., Petrescu, J., Alder, J. K., et al. (2023) Spatial mapping of cellular senescence: emerging challenges and opportunities, *Nat. Aging*, **3**, 776-790, <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00446-6>.
169. Rutledge, J., Oh, H., and Wyss-Coray, T. (2022) Measuring biological age using omics data, *Nat. Rev. Genet.*, **23**, 715-727, <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00511-7>.
170. Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., and Verdin, E. (2019) From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing, *Nature*, **571**, 183-192, <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1365-2>.

RETHINKING THE EVOLUTIONARY ORIGIN, FUNCTION, AND TREATMENT OF CANCER

Review

A. V. Lichtenstein

*N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
115478 Moscow, Russia; e-mail: alicht@mail.ru*

Despite remarkable progress in basic oncology, practical results remain unsatisfactory. This discrepancy is partly due to the exclusive focus on processes within the cancer cell, which results in a lack of recognition of cancer as a systemic disease. It is evident that a wise balance is needed between two alternative methodological approaches: reductionism, which would break down complex phenomena into smaller units to be studied separately, and holism, which emphasizes the study of complex systems as integrated wholes. A consistent holistic approach has so far led to the notion of cancer as a special organ, stimulating debate about its function and evolutionary significance. This article discusses the role of cancer as a mechanism of purifying selection of the gene pool, the correlation between hereditary and sporadic cancer, the cancer interactome, and the role of metastasis in a lethal outcome. It is also proposed that neutralizing the cancer interactome may be a novel treatment strategy.

Keywords: war on cancer, cancer origin, cancer therapy, hallmarks of cancer, phenoptosis, cancer malignancy, neutralization strategy