

ГБУЗ «Санкт-Петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)»  
(Санкт-Петербург, Россия)

## УСПЕХИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В 2016 ГОДУ

В.А. Чубенко

### 2016: ADVANCES IN MEDICAL ONCOLOGY

**В.А. Чубенко**

Кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением химиотерапии №2,  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),  
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.  
Тел.: 8 (921) 759-82-66. E-mail: vchubenko@me.com.

**V.A. Chubenko**

Candidate of Medicine,  
Head of the Department of Chemotherapy No. 2,  
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),  
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A, Lit A.  
Phone: +7 (921) 759-82-66. E-mail: vchubenko@me.com.

2016 год способствовал увеличению наших представлений об эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей. Расширились возможности таргетной терапии с точки зрения понимания механизмов лекарственной резистентности. Арсенал онкологов пополнился новыми цитостатическими опциями. Стала возможным более тщательная персонализация лечения на основе молекулярной генетики и биомаркеров. Это привело к изменению клинических стандартов и увеличению продолжительности жизни онкологических больных.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, таргетная терапия, общая выживаемость, стандарты лечения.

Over the last year, there has been a wave of new successes with immunotherapy. Cancer therapies are becoming increasingly precise, thereby enabling a more personalized approach to treatment selection. To address the challenge of medical resistance, researchers have been developing more potent target, next-generation drugs. New chemotherapeutic options are appeared in clinical practice. It is result in changing of the treatment guidelines and significant increasing of the overall survival.

**Keywords:** immunotherapy, target therapy, overall survival, treatment guidelines.

2016 год был чрезвычайно насыщен успехами в лекарственном лечении злокачественных опухолей. Мы получили потрясающие результаты рандомизированных исследований в иммуноонкологии, решили некоторые вопросы резистентности к таргетной терапии, нашли новые предиктивные маркеры (начиная от локализации опухоли и заканчивая числом мутационной нагрузки), увеличили арсенал терапевтических опций для наших больных с различными локализациями рака. Безусловно, это привело к изменению и переосмыслению уже существующих стандартов лечения. В этой связи в обзоре будут рассмотрены наиболее значимые, с нашей точки зрения,

события, которые повлияли или смогут повлиять в будущем на выбор лекарственного лечения больных со злокачественными новообразованиями.

В отличие от предыдущего десятилетия только за последний год Управление по санитарному надзору за

качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) приняло к одобрению для терапии различных видов злокачественных опухолей более 20 новых лекарственных препаратов. Некоторые из них представлены в таблице 1.

*Таблица 1. Лекарственные препараты, одобренные в клинической практике в 2016 году [1]*

Название схемы	Показания	Дата одобрения
офатумумаб	поддерживающая терапия у больных хроническим лимфолейкозом после 2 и более линий терапии при достижении полного или частичного регресса	январь 2016
эрибулин	нерезектабельная или метастатическая липосаркома после прогрессирования на фоне антрациклин-содержащих схем	январь 2016
палбоциклиб	в комбинации с фулвестрантом у больных с местнораспространенным или метастатическим гормонопозитивным HER2/neu негативным раком молочной железы, резистентным к эндокринотерапии	февраль 2016
обинутузумаб	в комбинации с бендамустинном с последующей поддерживающей терапией у больных рецидивирующей фолликулярной лимфомой, резистентной к ритуксимабу	февраль 2016
эверолимус	нерезектабельные, местнораспространенные или метастатические хорошо дифференцированные негормонопродуцирующие нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта или легких	февраль 2016
кризотиниб	диссеминированный немелкоклеточный рак легкого при наличии ROS1	март 2016
кабозантиниб	Диссеминированный рак почки после прогрессирования на фоне антиангиогенной терапии	апрель 2016
ленватиниб	в комбинации с эверолимусом для лечения распространенных форм почечно-клеточного рака после 1 линии антиангиогенной терапии	май 2016
ниволумаб	классическая лимфома Ходжкина после аутологичной высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови, резистентная к брентуксимабу	май 2016
пембролизумаб	рак головы/шеи, резистентный к платиносодержащим схемам терапии	август 2016
атезолизумаб	немелкоклеточный рак легкого, резистентный к платиносодержащим схемам терапии	октябрь 2016

## Иммуноонкология

Второй год подряд лидирующее место в лечении злокачественных опухолей занимает иммунотерапия. Фактически вековая история развития подобного подхода (теоретическое обоснование, проведение преклинических и трансляционных исследований) привела к тому, что, на сегодняшний день, иммунологические препараты входят в стандарты лечения меланомы, рака легкого, мочевого пузыря, почки, опухолей головы и шеи и лимфомы Ходжкина [1]. При этом речь идет как о достижении значимого объективного эффекта и увеличении времени до прогрессирования, так и об излечении ряда больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. «Лавина» позитивных результатов клинических исследований иммунотерапии I-III фазы заставляет пересмотреть традиционную эмпирическую цитостатическую парадигму лечения, с точки зрения отмены назначения химиопрепаратов или их применения (при необходимости) на более поздних этапах, а также углубленного поиска предиктивных маркеров чувствительности как в опухолевых клетках, так и их микроокружении (экспрессия белков, мутационная нагрузка, дефекты генов репарации). Кроме того, одной из перспектив развития данного направления является изучение комбинации иммунотерапии и других методов лечения злокачественных опухолей (химиотерапии, лучевой терапии, криоабляции, таргетной терапии).

История применения ингибиторов контрольных точек в клинике начинается с 2011 года, когда для лечения диссеминированной меланомы был одобрен ипилимумаб (ингибитор CTLA-4). В дальнейшем, в 2014 году, в клинике появились пембролизумаб и ниволумаб (анти-PD-1 ингибиторы). И в 2016 году все эти препараты были одобрены к клиническому применению в Российской Федерации.

С точки зрения влияния данной группы препаратов на продолжительность жизни при лечении опухолей различных локализаций к прошлому году накопилось уже достаточно клинических данных.

При лечении диссеминированной меланомы до 2011 года возможности лекарственной терапии были весьма ограничены. Эффективность монотерапии дакарбазином составляла 5–23%, темозоламидом 14–21% [2]. С другой стороны, полихимиотерапия имела такой же результат: карбоплатин и паклитаксел 12% [2]. При этом, влияния на медиану общей выживаемости практически не было, и она составляла 6–9 месяцев [3]. Появление ипилимумаба позволило увеличить медиану общей выживаемости до 11,4 месяцев. При этом речь уже идет о 3-х летней продолжительности жизни больных с метастатической меланомой, которая достигла 22% [4]. В комбинации с дакарбазином 5-летняя общая выживаемость этой группы пациентов составила 18,2% [5]. В 2016 году

были опубликованы результаты открытого мультикогортного клинического исследования Ib фазы (KEYNOTE-001) эффективности различных доз и режима введения пембролизумаба (10 мг/кг каждые 2 и 3 недели и 2 мг/кг каждые 3 недели), в которое было включено 655 больных, ранее получавших или не получавших ипилимумаб [6]. Исследование было открыто с 2011 по 2013 год, медиана времени наблюдения составила 21 месяц. Оказалось, что 49% включенных в исследование пациентов с диссеминированной меланомой жили более 2 лет. Медиана общей выживаемости составила уже 24,4 месяца. При этом необходимо отметить, что продолжительность объективного ответа у 57% больных была более 3-х лет [7]. Эти данные во многом совпадают с результатами, полученными при использовании ниволумаба в 2014 году, а именно 2-х летняя выживаемость наблюдалась в 43% случаев [8]. Анализируя эффективность пембролизумаба и химиотерапии в исследовании KEYNOTE-002, оказалось, что медиана общей выживаемости составила 14,7 и 11 месяцев, соответственно. При этом более 2 лет жили 38,2% больных в группе иммунотерапии и 29,7% в группе химиотерапии. В итоге, сравнивая эффективность анти-CTLA-4 и анти-PD-1 ингибиторов в исследовании KEYNOTE-006, продемонстрировано преимущество пембролизумаба над ипилимумабом. 2-летняя выживаемость составила 55% и 43%, соответственно [9]. В этой связи в качестве первой линии терапии метастатической меланомы у больных без активирующей мутации BRAF V600 стандартом является назначение анти PD-1 ингибиторов [10]. Безусловно, достаточно перспективной опцией является комбинация препаратов, действующих на различные регуляторные мишени (PD-1 и CTLA-4). Однако это сопряжено с увеличением частоты побочных эффектов и требует дальнейшего изучения. Кроме того, остается ряд нерешенных вопросов, а именно: длительность терапии, режим введения, последовательность лечения и поиск оптимального предиктивного биомаркера. Таким образом, необходимо формирование концепции «идеального» пациента, наиболее чувствительного к иммунотерапии.

Что касается профилактического лечения меланомы, то в 2016 году были опубликованы результаты исследования высоких доз ипилимумаба (10 мг/кг) у больных III стадией после проведенного радикального лечения. Оказалось, что 5-летняя выживаемость составила 65,4% в группе иммунотерапии по сравнению с 54,4% в группе плацебо (риск смерти 0,72; ДИ 0,58–0,88;  $p=0,001$ ) [11]. Несмотря на впечатляющие результаты проведенного исследования, 53,3% больных не закончили лечение вследствие развития клинически значимых иммунологических осложнений. Кроме того, дискуссионными остаются следующие вопросы: в какой группе больных адьювантная иммунотерапия имеет максимальное клиническое значение (IIA, IIIB, IIIC стадия), насколько подоб-

ный эффект является дозозависимым, длительность профилактического лечения, механизм реализации адьювантного эффекта анти-CTLA-4 ингибитора (роль микрофлоры)?

Несомненной революцией в 2016 году стали результаты клинических исследований иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. На сегодняшний день известно, что эволюция химиотерапии данного заболевания привела к увеличению медианы общей выживаемости больных с 2–4 месяцев на фоне симптоматической терапии (в 70-х годах XX века) до 12 месяцев на фоне триплета на основе производных платины и селекции в зависимости от гистологического подтипа (2011 год) [12, 13]. В прошлом году были продемонстрированы преимущества иммунотерапии над цитостатиками в 1-й и во 2-й линиях лечения. Были подведены результаты сравнительного исследования KEYNOTE-010, в котором оценивалась эффективность доцетаксела и пембролизумаба у больных, резистентных к препаратам платины с различным уровнем экспрессии предполагаемого предиктивного маркера (PD-L1 – лиганда клеточной гибели-1). В результате у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) было отмечено практически двукратное увеличение медианы общей выживаемости: 15,8 месяцев в группе пембролизумаба и 8,2 месяца в группе доцетаксела [14]. При этом 2-летняя выживаемость составила 37,5% и 14,5%, соответственно. Токсичность иммунотерапии была заметно ниже химиотерапии (16% и 35%, соответственно). Подобные позитивные результаты наблюдались и при использовании нового анти-PD-L1 ингибитора атезолизумаба. По сравнению с доцетакселом было отмечено увеличение медианы общей выживаемости с 9,6 до 13,8 месяцев [15].

Что касается 1-й линии терапии, то в исследовании KEYNOTE-001 101 больной получал пембролизумаб. Медиана общей выживаемости составила 22,1 месяца. При этом в случае высокой экспрессии PD-L1 (более 50%) она не была достигнута, а 2-летняя продолжительность жизни составила 60,6% [16]. В этой связи в октябре 2016 года иммунотерапия вытеснила химиотерапию из стандартов лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого без активирующих мутаций с высокой экспрессией PD-L1 [17, 18].

Одной из проблем в иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого является сложность в поиске предиктивного маркера. Степень экспрессии PD-L1 остается на сегодняшний день дискуссионным. Это связано и с методом диагностики, и с уровнем целевых значений, и с результатами, полученными в клинической практике (эффективность иммунотерапии и длительность эффекта в ряде случаев идентична как при экспрессии, так и при ее отсутствии)[19].

Таким образом, несмотря на включение в современные рекомендации иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого ключевыми вопросами остаются:

поиск оптимального предиктивного биомаркера, какой иммунный препарат оптимален, какова последовательность лечения, лечение и профилактика осложнений, а также наиболее эффективная комбинация с другими видами лечения.

На сегодняшний день эффективность иммунотерапии продемонстрирована и при других локализациях. Так, при лечении местнораспространенного или диссеминированного рака мочевого пузыря, резистентного к терапии препаратами платины, на фоне анти-PD-L1 ингибитора атезолизумаба в исследовании IMvigor 210 был достигнут объективный ответ у 15% больных и 27% в случае высокой экспрессии PD-L1 [20]. При этом медиана продолжительности жизни больных составила 7,9 месяцев. Оптимального и эффективного другого способа лечения этой группы пациентов, к сожалению, не существует. В этой связи FDA в мае 2016 разрешило клиническое применение анти-PD-L1-ингибитора. Другие препараты из этой группы (ниволумаб и пембролизумаб) также продемонстрировали положительные результаты в клинических исследованиях KEYNOTE-052 (объективный ответ 24%) и CheckMate 275 (объективный ответ 19,6%), что является перспективной эффективной опцией терапии больных раком мочевого пузыря [21, 22]. В прошлом году появился новый стандарт лечения крайне тяжелой группы больных опухолями головы и шеи. Ожидаемая продолжительность жизни после прогрессирования на фоне терапии препаратами платины менее полгода. Эффективных опций лечения не существовало. Однако на основании результатов исследования KEYNOTE-012 (у 28 больных был достигнут объективный ответ длительностью более 6 месяцев), и CheckMate 714 (однолетняя выживаемость составила 36%, а медиана общей выживаемости 7,5 месяцев) в стандарты лечения опухолей головы и шеи вошла иммунотерапия [23]. Одной из особенностей прошлого года были результаты, полученные при иммунотерапии больных лимфомой Ходжкина. Безусловно, это заболевание относится к разряду излечимых на фоне химиотерапии. Однако 20% больных имеют рецидив, стандартом лечения которого является высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток и новые таргетные препараты (брентуксимабведотин). Резистентность к данным опциям обуславливает крайне неблагоприятный прогноз – продолжительность жизни менее 3 месяцев. С другой стороны, обнаружено, что в 97% клеток лимфомы Ходжкина имеется амплификация в гене 9p24.1, что ведет к гиперэкспрессии PD-L1/L2 [24]. В этой связи назначение ингибиторов контрольных точек может привести к положительным результатам. В результате ниволумаб приводит к регрессу опухоли у 66% больных, резистентных к стандартной терапии. Причем длительность эффекта наблюдается более 8 месяцев [25]. Подобные результаты были обнаружены и при использовании пембролизумаба (объективный ответ 64%)[26].

## Таргетная терапия

Развитие молекулярной генетики и понимание биологии опухолевого роста привело к определению сигнальных «драйверных» путей, контролируемых основными функциями злокачественных клеток, их дифференцировку и метастазирование. В этой связи определение этих нарушений способствовало селекции больных и созданию целенаправленной наиболее эффективной прецизионной терапии. Наиболее важными событиями в 2016 году явились не только клиническое одобрение новых поколений таргетных препаратов, которые вошли в стандарты лечения рака молочной железы, легкого, почки, меланомы и лимфопролиферативных заболеваний, но и решение некоторых вопросов лекарственной резистентности с точки зрения определения новых генетических нарушений, воздействие на которые приводит к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Биологическое понимание этих процессов является перспективой развития таргетной терапии как в создании новых лекарственных форм, так и в комбинации уже известных препаратов.

Ярким примером эффективности таргетной терапии является диссеминированная аденокарцинома легкого. Мутации в генах EGFR и амплификация ALK и ROS-1 дают возможность назначить лекарственные препараты (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) с ожидаемой эффективностью 60% и медианой продолжительности жизни 10–11 месяцев [27, 28]. Для преодоления лекарственной резистентности и повышения эффективности лечения создаются препараты следующего поколения. В 2016 году алектиниб продемонстрировал эффективность у больных распространенным раком легкого резистентных к кризотинибу с метастатическим поражением головного мозга. У 48% больных был зарегистрирован объективный ответ продолжительностью более 13,5 месяцев [29]. В этой связи данный препарат является стандартом 2-й линии терапии немелкоклеточного рака легкого с ALK-транслокацией. Основным вопросом остается время его применения, поскольку на сегодняшний день известны данные об эффективности алектиниба в 1-й линии терапии: объективный ответ 92% по сравнению с 79% на фоне кризотиниба [30].

Таргетная терапия входит в стандарты лечения диссеминированного рака молочной железы. Гор-

моночувствительные опухоли являются наиболее распространенными и составляют 70–80% случаев. Первым и наиболее изученным примером воздействия на мишень является эндокринотерапия. Что касается адъювантной терапии, то в 2016 году опубликованы результаты пролонгированного применения ингибиторов ароматазы до 10 лет [31]. Речь идет о женщинах в постменопаузе после радикального лечения на фоне эндокринотерапии. Оказалось, что в группе длительного применения летрозолола, по сравнению с плацебо, на 34% снижался риск развития рецидива болезни и второй опухоли молочной железы. При этом значимого влияния на 5-летнюю выживаемость больных продемонстрировано не было (летрозолол 94%, плацебо 93%). Предполагалось, что полученные результаты будут похожи и в других исследованиях, в результате чего изменятся стандарты профилактического лечения рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Однако в клиническом исследовании NSABPB-42 5-летний прием летрозолола после 5 лет эндокринотерапии не влиял ни на безрецидивную, ни на общую выживаемость [32]. Похожие результаты были продемонстрированы и в исследовании DATA (6 лет или 3 года приема анастрозолола после 2–3 лет терапии тамоксифеном) [32]. Аналогичные данные были и в исследовании IDEAL (5 лет или 2,5 года терапии летрозололом после 5 лет гормонального лечения) [таблица 2] [32].

Таким образом, подводя итог проведенным исследованиям, стандарты адъювантной терапии рака молочной железы пока не изменились. Остаются нерешенные вопросы: следует ли спустя несколько лет возобновлять лечение ингибиторами ароматазы после их прекращения? Больные с высоким риском рецидива болезни нуждаются ли в пролонгированной терапии ингибиторами ароматазы? Сходная ли эффективность пролонгированного приема ингибиторов ароматазы у больных, получавших и не получавших тамоксифен? Т.е. мы видим, что необходим дополнительный поиск той популяции женщин, с точки зрения клинических и молекулярно-генетических предиктивных маркеров, которым пролонгированная профилактическая терапия действительно будет наиболее эффективна.

Что касается первой линии терапии рака молочной железы у женщин в постменопаузе, то в прошлом году мы получили результаты исследования FALCON, в котором проводилось прямое сравнение антиэстрогенов (фулвестранта) и ингибиторов ароматазы

Таблица 2. Эффективность адъювантной пролонгированной терапии ингибиторами ароматазы в постменопаузе

Исследование	Безрецидивная выживаемость	5-летняя выживаемость
NRG Oncology/NSABP B-42 (3946 больных)	84,7% и 81,3%, p=0,48	91,8% и 92,3%, p=0,22
DATA (1912 больных)	83,1% и 79,4%	Нет данных
IDEAL (1824 больных)	88,4% и 87,9%, p=0,7	93,5% и 92,6%, p=0,59

(анастрозол) [33]. На сегодняшний день анастрозол является стандартом лечения этой группы больных. В исследование было включено 462 пациента. В результате на фоне антиэстрогенов медиана времени до прогрессирования составила 16,6 месяца, а в группе ингибиторов ароматазы 13,8 месяца. Таким образом, было показано преимущество фулвестранта над анастрозолом, что также поддерживается и другими исследованиями [34]. В этой связи, скорее всего, в ближайшее время будет пересмотр терапевтической стратегии первой линии терапии метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Ожидаемая эффективность антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы составляет, в среднем, около 2–3 лет [35]. В этой связи с целью повышения результатов лекарственного лечения наиболее актуальными становятся вопросы преодоления резистентности к гормонотерапии. Одним из механизмов, определяющим отсутствие чувствительности к эндокринотерапии, является активация белков клеточного цикла CDK4/6. В 2016 году получены результаты эффективности палбоциклиба как таргетного препарата, преодолевающего гормонорезистентность [36]. У больных гормоночувствительным Her2/neu негативным диссеминированным раком молочной железы в постменопаузе, резистентным к первой линии терапии, комбинация фулвестранта и палбоциклиба в 2 раза увеличило время до прогрессирования по сравнению с монотерапией антиэстрогенами (9,5 и 4,6 месяцев, соответственно). При этом клиническое улучшение наблюдалось у более чем 60% больных, а объективный ответ составил 25%. Интересно отметить, что эффективность комбинации не зависела ни от степени резистентности, ни от уровня экспрессии рецепторов, ни от известных молекулярно-генетических изменений (PI3K-мутация). Похожие результаты были достигнуты и в первой линии терапии. При наблюдении в 1,5 года время до прогрессирования составило в группе рибоциклиб и летрозол 63%, а в монотерапии 42% [37]. Несмотря на революционные полученные результаты, остаются и нерешенные вопросы, а именно: предиктивный маркер резистентности, необходимо ли продолжать лечение после прогрессирования болезни, роль ингибиторов клеточного цикла при других молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы [38].

## Химиотерапия

В эру иммунотерапии и персонализации лечения значение химиотерапии остается неизменным. В 2016 году опубликованы результаты адъювантной терапии рака поджелудочной железы гемцитабином и капецитабином [39]. Необходимо отметить, что даже после радикального лечения рака поджелудочной железы с последующей профилактической терапией гемцитабином ожидаемая 5-летняя продолжительность жизни больных менее 20%. В проведенном исследовании

на фоне комбинации препаратов было отмечено увеличение медианы общей выживаемости до 28 месяцев. При этом 5-летняя выживаемость увеличилась до 29%. В этой связи комбинация гемцитабина и капецитабина стала новым стандартом терапии рака поджелудочной железы [40]. Что касается гемцитабин-резистентного метастатического рака поджелудочной железы, при котором ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев, то известны результаты эффективности наноформы липосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и фолинатомкальция [41]. Медиана общей выживаемости на фоне данного вида терапии составила 6,1 месяц. В настоящее время эта комбинация является стандартом для лечения подобной группы больных.

Одним из главных событий 2016 года были результаты эффективности PARP ингибитора нирапариба в качестве поддерживающей терапии у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников [42]. В исследовании ENGOT-OV16/NOVA были включены 553 пациента, 203 из которых являлись носителями BRCA-мутации. В результате медиана времени до прогрессирования в этой подгруппе составила 21 месяц по сравнению с 5,5 в группе плацебо. Данный подход терапии, без сомнения, войдет в стандарты терапии больных с дефектом в генах репарации ДНК.

За последний год изменился и подход к адъювантной химиотерапии больных раком молочной железы высокого риска. Режим без антрациклинов оказался хуже антрациклин-содержащих схем на основании результатов исследования ABC [43]. В исследование было включено 4130 больных. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 91,7% и 92,4%, соответственно. При этом в подгруппах различия были более заметны: тройной негативный фенотип 86,6% и 89,6%, эндокринопозитивный 94,1% и 93,7%. В этой связи карбоплатин и паклитаксел менее предпочтительная опция лечения по сравнению со стандартной терапией доксорубицин/циклофосфамид и паклитаксел.

Таким образом, минувший год запомнился яркими событиями с точки зрения лекарственного лечения злокачественных опухолей. Интенсивный рост доказательств эффективности иммунотерапии при различных локализациях наравне с целенаправленным лечением и персонализированной терапией привел к изменению существующих клинических стандартов. Понимание механизмов резистентности способствовало созданию новых лекарственных препаратов, демонстрирующих революционные результаты в проведенных исследованиях. В ближайшем будущем они, вероятно, уже будут внедрены в повседневную клиническую практику. Тщательный поиск биомаркеров позволил выделить группы больных с наибольшей клинической эффективностью к различным видам лекарственной терапии. Все это, безусловно, отразилось на увеличении продолжительности жизни онкологических больных.

## Список литературы

1. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot F.J., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.*; American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical Cancer Advances 2017: ASCO's annual report on progress against cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Feb 1. [Epub ahead of print].
2. *Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-update 2016. *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 63. – P. 201–17.
3. *Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 36. – P. 6199–206.
4. *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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 17. – P. 1889–94.
5. *Maio M., Grob J.-J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., et al.* Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – № 10. – P. 1191–6.
6. *Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma // *Jama*. – 2016. – Vol. 315. – № 15. – P. 1600–9.
7. *Lomax A.J., McNeil C.* Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician // *Emergency Medicine Australasia*. – 2017. – Jan.
8. *Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 10. – P. 1020–30.
9. *Ugurel S., Röhm J., Ascierto P.A., Flaberty K.T., Grob J.J., Hauschild A., et al.* Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies // *European Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 53. – P. 125–34.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 1. 2017 – November 10, 2016. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).
11. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., et al.* Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 19. – P. 1845–55.
12. *Small Molecules in Oncology* // Springer. – 2014.
13. *Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies // *The Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – № 3. – P. 253–63.
14. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y., et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, pd-11-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10027. – P. 1540–50.
15. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). Available at: [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm).
16. *Chatterjee M., Turner D.C., Felip E., Lena H., Cappuzzo F., Horn L., et al.* Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Annals of Oncology*. – 2016, Jul. – Vol. 27. – № 7. – P. 1291–8.
17. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm).
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2017 – January 18, 2017. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).
19. *Pirker R.* Milestones in the systemic treatment of lung cancer // *Memo-Magazine of European Medical Oncology*. – P. 1–5.
20. *Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Van Der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10031. – P. 1909–20.
21. *Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10064. – P. 67–76.
22. *Galsky M.D., Retz M., Siefker-Radtke A.O., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al.* Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (muc) who have received prior treatment: Results from the phase II checkmate 275 study // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – suppl 6. – LBA31\_PR.
23. *Hamoir M., Holvoet E., Ambroise J., Lengelé B., Schmitz S.* Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival // *Oral Oncology*. – 2017. – Vol. 67. – P. 1–9.

24. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 23. – P. 2690–7.
25. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximabvedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 9. – P. 1283–94.
26. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., Michot J.-M., Zinzani P.L., Kurwilla J., et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximabvedotin failure // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 31. – P. 3733–9.
27. Custodio A., de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Current status, unanswered questions and future directions // *Critical Reviews in Oncology/hematology*. – 2012. – Vol. 82. – № 3. – P. 338–60.
28. Wu Y.-L., Zhou C., Hu C.-P., Feng J., Lu S., Huang Y., et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (lux-lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 2. – P. 213–22.
29. Shaw A.T., Gandbi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., et al. Alectinib in alk-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 2. – P. 234–42.
30. Nokibara H., Hida T., Kondo M., Kim Y.H., Azuma K., Seto T. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in alk-inhibitor naive alk-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – suppl 15. – P. 9008.
31. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.L., Robert N.J., Muss H., Gralow J., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 3. – P. 209–19.
32. Cavalcante L.L. Updates on adjuvant therapy for early stage hormone receptor-positive breast cancer // *American Journal of Hematology/Oncology*. – 2017. – Vol. 12. – № 12.
33. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikbas A., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 388. – № 10063. – P. 2997–3005.
34. A Global Study to Compare the Effects of Fulvestrant and Anastrozole in a Subset of Patients With Breast Cancer. (FALCON) ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available Online, NLM Identifier: NCT01602380. Accessed September 2016.
35. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 25. – P. 3069–103.
36. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 425–39.
37. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 18. – P. 1738–48.
38. Oncology ASOC. The state of cancer care in America, 2016: A report by the American society of clinical oncology // *Journal of Oncology Practice*. – 2016.
39. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16. – № 3. – P. S63.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2017 – February 24, 2017. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).
41. Wang-Gillam A., Li C.-P., Bodoky G., Dean A., Shan Y.-S., Jameson G., et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10018. – P. 545–57.
42. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mabner S., Redondo A., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 22. – P. 2154–64.
43. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-461/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG oncology]) comparing docetaxel+cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (taxac) in women with high-risk, her2-negative breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – suppl., abstr-1000.

## References

1. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot F.J., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S.,

Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.; American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical Cancer Advances 2017: ASCO's annual report on progress against cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017 Feb; 1. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292 [Epub ahead of print].

2. Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Bastholt L., et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-update 2016. European Journal of Cancer. 2016 Aug; 63: 201-17. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.005. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27367293.

3. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of Clinical Oncology. 2009 Dec 20; 27(36): 6199-206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917835.

4. 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. Journal of Clinical Oncology. 2015 Jun 10; 33(17): 1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667295.

5. Maio M., Grob J.-J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33(10): 1191-6.

6. Ribas A., Hamid O., Daud A., Hodi F.S., Wolchok J.D., Kefford R., et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. Jama. 2016 Apr 19; 315(15): 1600-9. doi: 10.1001/jama.2016.4059. PMID: 27092830.

7. Lomax A.J., McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician. Emergency Medicine Australasia. 2017, Jan.

8. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sbarfman W.H., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. Journal of Clinical Oncology. 2014; 32(10): 1020-30.

9. Ugurel S., Röhm J., Ascierto P.A., Flaberty K.T., Grob J.J., Hauschild A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. European Journal of Cancer. 2016; 53: 125-34.

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version I. 2017 – November 10, 2016. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

11. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. New England Journal of Medicine. 2016; 375(19): 1845-55.

12. Small Molecules in Oncology. Springer. 2014.

13. Scagliotti G., Hanna N., Fossella F., Sugarman K., Blatter J., Peterson P., et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. The Oncologist. 2009; 14(3): 253-63.

14. Herbst R.S., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, pd-l1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. The Lancet. 2016; 387(10027): 1540-50.

15. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). Available at: [fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm](http://fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm).

16. Chatterjee M., Turner D.C., Felip E., Lena H., Cappuzzo F., Horn L., et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. 2016 Jul; 27(7): 1291-8. doi: 10.1093/annonc/mdw174. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27117531.

17. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: [fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm](http://fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm).

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4. 2017 – January 18, 2017. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

19. Pirker R. Milestones in the systemic treatment of lung cancer. Memo-Magazine of European Medical Oncology. 1-5.

20. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., Van Der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet. 2016 May 7; 387(10031): 1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26952546.

21. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet. 2017 Jan 7; 389(10064): 67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27939400.

22. Galsky M.D., Retz M., Siefker-Radtke A.O., Baron A., Necchi A., Bedke J., et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (muc) who have received prior treatment: Results from the phase II checkmate 275 study. Annals of Oncology. 2016; 27 (suppl 6): LBA31\_PR.

23. Hamoir M., Holvoet E., Ambroise J., Lengelé B., Schmitz S. Salvage surgery in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Oncologic outcome and predictors of disease free survival. Oral Oncology. 2017; 67: 1-9.

24. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(23): 2690-7.

25. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximabvedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(9): 1283-94.
26. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., Michot J.-M., Zinzani P.L., Kuruvilla J., et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximabvedotin failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(31): 3733-9.
27. Custodio A., de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: Current status, unanswered questions and future directions. *Critical Reviews in Oncology/hematology*. 2012; 82(3): 338-60.
28. Wu Y.-L., Zhou C., Hu C.-P., Feng J., Lu S., Huang Y., et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (lux-lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Feb; 15(2): 213-22. doi: 10.1016/S1470-2045-(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.
29. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., et al. Alectinib in alk-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Feb; 17(2): 234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26708155.
30. Nokihara H., Hida T., Kondo M., Kim Y.H., Azuma K., Seto T. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in alk-inhibitor naive alk-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl 15): 9008.
31. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I., Robert N.J., Muss H., Gralow J., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(3): 209-19.
32. Cavalcante L.L. Updates on adjuvant therapy for early stage hormone receptor-positive breast cancer. *American Journal of Hematology/Oncology*. 2017; 12(12).
33. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikbas A., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017; 388(10063): 2997-3005.
34. A Global Study to Compare the Effects of Fulvestrant and Anastrozole in a Subset of Patients With Breast Cancer. (FALCON) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Available Online. NLM Identifier: NCT01602380. Accessed September 2016.
35. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N., et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(25): 3069-103.
36. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Apr; 17(4): 425-39. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26947331.
37. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 3; 375(18): 1738-1748. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27717303.
38. Oncology ASOC. The state of cancer care in America, 2016: A report by the American society of clinical oncology. *Journal of Oncology Practice*. 2016.
39. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P., Valle J.W., Cunningham D., Wadsley J., et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP), versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2016; 16(3): S63.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 1. 2017 – February 24, 2017. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).
41. Wang-Gillam A., Li C.-P., Bodoky G., Dean A., Shan Y.-S., Jameson G., et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016; 387(10018): 545-57.
42. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mabner S., Redondo A., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(22): 2154-64.
43. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090, NSABP B-461/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG oncology]) comparing docetaxel+cyclophosphamide (TC) v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens (taxac) in women with high-risk, her2-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl): abstr-1000.