

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

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ОНКОЛОГУ

В.А. Чубенко

MEDICAL TREATMENT OF TUMORS: WHAT NEED TO KNOW A PRACTICAL ONCOLOGIST

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., 68А.
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. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
Phone: 8 (921) 759-82-66,
E-mail: vchubenko@me.com.

Для выбора наиболее оптимальной тактики лечения больного практическому онкологу необходимо понимание и применение основных известных и доказанных стратегических принципов лекарственного лечения. В работе представлены данные о современных возможностях лекарственной терапии нерезектабельных опухолей, а также сведения о её использовании в комбинированном и комплексном лечении онкологических больных. Рассмотрены современные данные, касающиеся улучшения выживаемости пациентов, получавших адъювантную терапию. Также проведен анализ влияния паллиативного лекарственного лечения с точки зрения улучшения выживаемости онкологических больных.

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

To select the most optimal treatment strategy for the patient, a practical oncologist needs to understand and apply basic and proven methods of the systemic treatment. This paper presents the current data on the systemic treatment possibilities for unresectable tumors, as well as the information on the systemic drugs application in the combined and complex treatment of cancer patients. Last data on improving the survival of the patients receiving adjuvant therapy were reviewed in the article. The analysis of the palliative systemic treatment has also been made from the point of improved overall survival.

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

Что нужно знать практическому онкологу с точки зрения лекарственной терапии злокачественных опухолей? Ответить на этот вопрос достаточно сложно. С одной стороны, возможно руководствоваться принципом «все или ничего» и, тем самым, начать изучение теории кинетики и эволюции опухолевого роста (модели экспоненциального роста, Гомпертца, Speer-Retsky, «self-seeding») с целью оптимизации и разработки новых концепций химиотерапевтического лечения, отличающихся от общепринятых, таких как Skipper-Schabel-Wilcox, J. Goldie и A. Coldman или Norton-Simon. Кроме того, на основе полного геномного секвенирования можно попробовать раскрыть проблемы существующей и приобретенной лекарственной резистентности клеток, пытаясь обнаружить абсолютную чувствительность опухоли к цитостатикам; найти идеальный предиктивный биомаркер, назначить, так называемый, таргетный препарат и вылечить пациента с диссеминированным злокачественным новообразованием; наконец создать новый режим введения цитостатиков, эффективно влияющий как на различные фазы деления опухолевых клеток, так и на их репопуляцию и микроокружение. С другой стороны, возможно достаточно просто открыть какой-либо международный стандарт (NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO и др.), прочесть алгоритм лекарственного лечения и назначить необходимую схему терапии.

Однако на ежедневном приеме огромного числа больных с различными локализациями и стадиями опухолевого процесса, с различным функциональным состоянием, наиболее оптимальным представляется понимание и применение основных известных и доказанных стратегических принципов лекарственного лечения, которые помогут ответить на следующие вопросы:

- Какая цель лечения больного;
- Необходима ли в данном случае лекарственная терапия;

- Какой вариант терапии выбрать в зависимости от локализации опухоли, функционального статуса больного и наличия предиктивных маркеров;
- Какие выбрать препараты и какой режим введения;
- Как долго лечить и как часто делать обследования;
- Какая ожидаемая токсичность;
- Что делать после достижения эффекта.

Безусловно, подобные знания помогут выработать оптимальную и наиболее эффективную тактику лечения больного злокачественной опухолью на обсуждении в мультидисциплинарной команде.

Какая цель лечения больного?

На сегодняшний день у лекарственного лечения, назначенного онкологическому больному, могут быть три цели: излечение, продление жизни и улучшение ее качества. К излечимым опухолями относятся агрессивные виды лимфопролиферативных заболеваний, герминогенные опухоли, нейробластомы. Кроме того, применение комплексного подхода (лекарственная терапия и локальный вид лечения – операция или лучевая терапия) позволяет вылечить остеогенные саркомы и саркомы Юинга, а в ряде случаев (при выполнении полной циторедуктивной операции) и диссеминированный колоректальный рак. Применение современных методов иммунотерапии приводило к возможному излечению до 20% больных диссеминированной меланомой и немелкоклеточным раком легких (табл. 1) [1–4].

Большинство же диссеминированных солидных опухолей относятся к неизлечимым. Применение стандартных режимов первой линии терапии позволяет увеличить общую выживаемость для рака молочной железы до 54,1 месяцев [6]; для рака толстой кишки до 30 месяцев [7]; для рака желудка до 11,2 месяцев [8].

Необходимо отметить, что создание новых препаратов, а также добавление моноклональных анти-

Таблица 1.

Эффективность лекарственного лечения «излечимых» опухолей (IV стадия)

Локализация	Вид лечения	5-летняя ОВ*, %
В-клеточная крупно-клеточная лимфома	R-CHOP	53
Лимфома Ходжкина	ABVD/ эскалированный BECOPP	65
Герминогенные опухоли	БЕР	73
Остеогенная саркома	AP/ HD MTX	40
Саркома Юинга	VAC-IE	59
Рак толстой кишки	FOLFOX/ FOLFIRI + таргетная терапия + полная циторедуктивная операция	55,2
Меланома	Иммунотерапия (ниволумаб)	35,3
НМРЛ	Иммунотерапия (пембролизумаб)	20–43 (в зависимости от экспрессии PD-L1)

* – 5-летняя общая выживаемость IV стадии заболевания.

Таблица 2.

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ при наличии «драйверной» мутации

Локализация	Вид лечения	мОВ*, мес.
Аденокарцинома легкого EGFR +	Гефитиниб/ эрлотиниб/ афатиниб	38,6
Аденокарцинома легкого ALK +	кризотиниб	21,6
Гастроинтестинальные опухоли ЖКТ c-kit +	иматиниб	35
Меланома B-RAF +	Вемурафениб/ дабрафениб	13,6

* – медиана общей выживаемости.

тел и других вариантов таргетной терапии в среднем увеличивает продолжительность жизни на 1,0–5,8 месяцев (медиана 2,7 мес.) [5].

Определенный прогресс в виде увеличения продолжительности жизни отмечается в случае назначения ингибиторов тирозинкиназ при наличии «драйверной мутации» (табл. 2) [9–12].

Безусловно, одним из важных аспектов назначения лекарственной терапии является уменьшение симптомов заболевания и, тем самым, улучшение качества жизни больного.

Необходима ли в данном случае лекарственная терапия?

После определения цели лечения больного необходимо выбрать один из вариантов лекарственной терапии: неoadъювантная, предоперационная, периоперационная, адъювантная или паллиативная.

Неoadъювантная терапия – это метод лечения, который применяется у операбельных больных с целью уменьшения объема первичной опухоли для возможного выполнения органосохраняющей операции. Кроме того, он позволяет определить чувствительность опухоли у конкретного больного

к проводимому лечению, и, следовательно, выбрать последующую тактику ведения пациента. Одним из важных аспектов неoadъювантной терапии является возможность влияния на продолжительность жизни при достижении полного патоморфологического регресса опухоли. Наиболее часто этот вид терапии применяется для лечения больных раком молочной железы с пораженными регионарными лимфатическими узлами (табл. 3) [13, 14].

Предоперационная терапия – это более широкое понятие, включающее назначение лекарственных средств при исходно неоперабельных местнораспространенных типах опухолевого процесса с целью возможности выполнения в дальнейшем радикальной операции. Чаще всего в этой ситуации системное лечение комбинируется с лучевой терапией. Показанием для проведения подобного варианта лечения является местнораспространенный рак головы и шеи, пищевода, легкого, прямой кишки и шейки матки (табл. 4) [15–17].

Периоперационная терапия, т.е. назначение лекарственных препаратов до и после операции, применяется при местнораспространенном раке желудка и метастатическом раке толстой кишки. Целью лечения

Таблица 3.

Эффективность неoadъювантной терапии при лечении рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Молекулярный фенотип	Режим	ППР,%	5-летняя ОВ*, (при полном регрессе)%
Общая популяция	4 цикла Д + Ц, далее 4 цикла Доц	25,6	76(85)
Her2/ neu-позитивный	11 введений Т на фоне 4 циклов П + Д + 4 цикла П с последующими 3 циклами Ц + М + 5-Ф	38	74(91)
	4 цикла Т + Пер + Д	39,3	5-летняя БРВ** – 86
Тройной негативный	12 еженедельных введений П, далее 4 цикла Д + Ц каждые 2 недели	54	3-х летняя ОВ – 83,2
Люминальный А	ИА	6	75

* – общая выживаемость, ** – безрецидивная выживаемость, Д – доксорубин, Ц – циклофосфамид, Т – трастузумаб, М – метотрексат, Доц – доцетаксел, П – паклитаксел, 5-Ф – 5-фторурацил, Пер – пертузумаб, ИА – ингибиторы ароматазы, ППР – полный патоморфологический регресс.

является повышение радикальности хирургического вмешательства и влияние на продолжительность жизни больных. В качестве примера, на сегодняшний день уже известны результаты рандомизированного исследования III фазы эффективности схемы FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин) по сравнению с ECF/ EOX (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил) у больных местнораспространенным раком желудка (более T2N+). Оказалось, что на фоне меньшей токсичности медиана общей выживаемости больных в группе FLOT составила 50 месяцев по сравнению с 35 в группе ECF, $p=0,012$ [18]. Что касается колоректального рака, то в этой ситуации речь идет о достижении на фоне эффективной предоперационной терапии возможности выполнения полной циторедукции синхронных метастазов с последующей условно профилактической терапией. Без сомнения, подобная тактика позволяет значительно увеличить продолжительность жизни больных. Для иллюстрации, медиана общей выживаемости в группе периоперационной терапии (3 цикла до и 3 цикла после операции оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) медиана общей выживаемости составила 63,7 месяцев по сравнению с 55 месяцами в группе только хирургического метода [7].

Адьювантная терапия необходима для воздействия на микрометастазы после радикального хирургического лечения с целью увеличения продолжительности жизни больных. На сегодняшний день данный метод входит в международные стандарты лечения рака молочной железы, колоректального рака, рака яичников, тела и шейки матки, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака легкого, гастроинтестинальных стромальных опухолей, остеогенных сарком и меланомы. К сожалению, эффективность профилактического лечения не столь высока, что связано с биологией опухоли и отсутствием идеального предиктивного маркера, и не позволяет вылечить всех больных после радикального оперативного вмешательства (табл. 5).

В клинической практике назначение адьювантной терапии основано на факторах риска развития рецидива болезни, к которым относятся характеристики больного (возраст, сопутствующая патология), стадия опухолевого процесса (размер опухоли, локализация, число пораженных лимфатических узлов), биохимические маркеры (ЛДГ, РЭА), характер оперативного вмешательства (R0, R1). Не менее важным вопросом остается длительность адьювантного лечения, поскольку в подобной ситуации остается большая вероятность «перелечивания» больного с риском развития острой и отсроченной токсичности. В качестве примера, на сегодняшний день опубликованы результаты длительности профилактического лечения у больных колоректальным раком [19]. Оказалось, что стандартный 6-месячный период терапии эффективен лишь для больных с T4N2M0 стадией болезни, в остальных случаях достаточно 3 месяцев терапии (3-х летний безрецидивный интервал 74,6% и 75,5%).

Паллиативная терапия применяется у больных диссеминированными солидными опухолями с целью воздействия на отдаленные метастазы для улучшения качества и попытки продления жизни.

Какой вариант терапии выбрать в зависимости от локализации опухоли, функционального статуса больного и наличия предиктивных маркеров?

Поставив перед собой цель в лечении больного и определив тип системного лечения, необходимо выбрать один из вариантов схемы терапии: монотерапия, полихимиотерапия, таргетная терапия, комбинация химиотерапии и таргетной терапии, иммунотерапия. Безусловно, выбор определяется локализацией опухоли, наличием предиктивных маркеров, функциональным статусом больного. В случае диссеминированного процесса, при котором невозможно выполнить полную циторедуктивную операцию, назначается монотерапия с целью

Таблица 4.

Эффективность химиолучевой терапии при местнораспространенном раке пищевода, легкого, прямой кишки

Локализация	Вид лечения	мОВ*
Рак пищевода (T1b-4N+)	Еженедельно паклитаксел и карбоплатин на фоне лучевой терапии	48,6 мес.
Рак легкого (T1-4N+)	2–3 цикла карбоплатин + паклитаксел с последующей лучевой терапией на фоне 4 еженедельных введения цисплатина либо карбоплатина	5-летняя ОВ: 19% (при выполнении операции после ХЛТ – 63%)
Рак прямой кишки (T1-4N+)	Оксалиплатин + 5-фторурацил на фоне пролонгированной лучевой терапии	5-летняя ОВ: 61% (при полном патоморфологическом регрессе 83%)

* – общая выживаемость.

Таблица 5.

Эффективность адъювантной терапии некоторых видов опухоли

Локализация	Вид лечения	Преимущество терапии (5-летняя общая выживаемость)
Рак молочной железы	Гормонотерапия Химиотерапия (таксаны + антрациклины) При Her2/ neu-позитивных	+12% (15 лет наблюдения) +35% +33%
Колоректальный рак	Оксалиплатин и фторпиримидины	+6%
Рак яичников	Карбоплатин и паклитаксел	+19%
Гастроинтестинальная стромальная опухоль	Иматиниб	+11%
Рак желудка	Препараты платины и фторпиримидины	+6%
Рак поджелудочной железы	Гемцитабин и фторпиримидины	+3 месяца
Немелкоклеточный рак легкого	Платиносодержащие схемы	+5%
Меланома	Интерфероны	+5%

торможения роста опухоли, контроля симптомов болезни и «хронизации» процесса. Тем самым при отсутствии выраженных побочных эффектов достигается улучшение качества жизни. Эскалация дозы и применение полихимиотерапии необходимы в клинических ситуациях, требующих быстрого наступления эффекта, т.е. уменьшения размеров опухоли и купирования симптомов. Таргетная терапия назначается при наличии «драйверной» мутации с целью прицельного воздействия на рост опухолевых клеток. На сегодняшний день большинство схем лекарственного лечения представляют собой комбинацию химио- и таргетной терапии. Это связано с попыткой воздействия как на большее число сигнальных путей, определяющих рост и дифференцировку опухолевых клеток, так и на их микроокружение с целью достижения максимального эффекта лечения [20]. Другим, принципиально отличным от химиотерапии, способом воздействия на рост злокачественной опухоли является иммунотерапия, которая позволяет клеткам иммунной си-

стемы больного распознавать чужеродные клетки и контролировать их рост. На сегодняшний день новая группа препаратов – check-point ингибиторы, или ингибиторы контрольных точек – входит в международные рекомендации лечения уже 17 локализаций злокачественных опухолей (табл. 6) [4].

Какие препараты и какой режим введения предпочесть?

Определив цели лечения больного, тип и вариант системной терапии, необходимо выбрать оптимальную схему. Во-первых, выбор лекарственного средства определяется его наибольшей эффективностью в виде торможения роста опухолей различных локализаций. Эти данные уже получены на этапах скрининга субстанции и в последующих преклинических и клинических исследованиях. В результате имеется одобренная к клиническому применению и включенная в международные стандарты схема лечения. Во-вторых, необходимо определить предиктивный маркер с целью селекции больных, наиболее чувстви-

Таблица 6.

Эффективность иммунотерапии злокачественных опухолей

Локализация	Вид лечения	Эффективность
Немелкоклеточный рак легкого	Ниволумаб Пембролизумаб	мОВ 9,9 мес. (16% 5-летняя выживаемость) мОВ 13,4 мес.
Меланома	Ниволумаб пембролизумаб	5-летняя выживаемость 34% 3-летняя выживаемость 45%
MMR-deficient колоректальный рак	Пембролизумаб	Частичный регресс + стабилизация 92%
Лимфома Ходжкина	Ниволумаб	ОО 95%, длительность эффекта 8,7 мес.
Карцинома Меркеля	Ниволумаб	ОО 64%, мОВ не достигнута
Рак мочевого пузыря	Пембролизумаб	мОВ 10,3 мес.

тельных к данной схеме. Например, определить статус генов RAS, B-RAF, MSI для больных колоректальным раком, CD20 у больных неходжкинскими лимфомами, c-kit при гастроинтестинальных опухолях, B-RAF у больных с меланомой, Her2/ neu у больных раком молочной железы и раком желудка. При факторах риска наследственного характера опухоли, необходимо выполнить тест для определения мутации в генах BRCA-1,2. В-третьих, перед назначением схемы лекарственного лечения определить функциональный статус больного и оценить возможный спектр токсичности лечения.

Как долго лечить и как часто делать обследования?

Системное лечение, как правило, проводится до прогрессирования, достижения максимального эффекта либо непереносимой токсичности. Обследование для анализа маркерных и немаркерных очагов выполняется каждые 6–8 недель.

Какая токсичность ожидаема?

Очевидно, что мишени лекарственных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр

любой терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства [21]. Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая); дыхательной системы (двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит); мочевыделительной системы (протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации, фистулы); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); со стороны эндокринных желез (гипопаратиреозидизм); костного мозга; кожи (ладонно-подошвенный синдром, сыпь)). Особенностью таргетных и иммунологических препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение (табл. 7) [22].

Таблица 7.

Некоторые виды побочных эффектов на фоне системной терапии

Побочные эффекты	Препараты
1	2
Инфузионные реакции	алемтузумаб, ритуксимаб, трастузумаб, цетуксимаб
Синдром выброса цитокинов	алемтузумаб, ритуксимаб (50%)
Лихорадка/ гриппоподобный синдром	бортезомиб, ритуксимаб, трастузумаб
Аллергические реакции	алемтузумаб, ритуксимаб
Анемия	иматиниб (90%, в т.ч. 3–4 ст. – 10%), сунитиниб (26%), темсиролимус (3–4 ст. – у 9%)
Дерматотоксичность	алемтузумаб, гефитиниб, лапатиниб, нилотиниб, сорафениб, цетуксимаб, эрлотиниб
Зуд	сорафениб, сунитиниб
Ладонно-подошвенный синдром	дазатиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб
Кардиотоксичность	алемтузумаб, иматиниб, ритуксимаб, сорафениб, трастузумаб, цетуксимаб
Гипертензия	бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб
Гипотензия	алемтузумаб, бортезомиб, ритуксимаб
Лимфопения	алемтузумаб, ритуксимаб
Нейтропения	ритуксимаб
Тромбоцитопения	бортезомиб, ритуксимаб
Геморрагии	бевацизумаб
Тромбоз	бевацизумаб, сунитиниб
Тошнота и рвота	алемтузумаб (30–90%), бевацизумаб (<10%), бортезомиб (10–30%), гефитиниб (<10%), иматиниб (30–90%), катумасумаб (10–30%), лапатиниб (10–30%), панитумумаб (10–30%), сорафениб (<10%), сунитиниб (10–30%), темсиролимус (10–30%), трастузумаб (10–30%), цетуксимаб (10–30%), эвироллимус (10–30%), эрлотиниб (<10%)

1	2
Диарея	алемтузумаб, бортезомиб, иматиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб, трастузумаб, эрлотиниб
Запор	алемтузумаб, сорафениб
Утомляемость	бортезомиб, иматиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб, эрлотиниб
Пигментация волос	сунитиниб, сорафениб
Нейропатия	бортезомиб
Боли в мышцах и суставах	бортезомиб, иматиниб, ритуксимаб, трастузумаб
Головная боль	бортезомиб, иматиниб, трастузумаб
Миелодепрессия	алемтузумаб, бортезомиб, дазатиниб, нилотиниб, ритуксимаб, трастузумаб
Отёки	иматиниб
Боль в области опухоли	ритуксимаб, трастузумаб
Плевральный выпот	дазатиниб
Желудочно-кишечная перфорация	бевацизумаб
Повышение уровня билирубина	нилотиниб
Пневмотоксичность	гефитиниб (3,5%)
Гепатотоксичность	гефитиниб, иматиниб
Нефротоксичность	гефитиниб, бевацизумаб, пазопаниб

Что делать после достижения эффекта?

Как правило, после достижения максимального эффекта возможно большого периодически (в зависимости от локализации опухоли) наблюдать, т.е. выполнять определенные обследования с целью исключения прогрессирования процесса. Обычно интервал составляет 2–3 месяца. В ряде случаев применима методика поддерживающей терапии, представляющая собой непрерывное введение препаратов в невысоких дозах для контроля нежелательной токсичности с целью торможения продолженного роста опухоли для увеличения продолжительности жизни. Подобный метод на сегодняшний день активно применяется при раке молочной железы после достижения максимального эффекта на фоне химиотерапии у больных

с гормоночувствительной опухолью, так называемый chemo-switch режим, т.е. переключение на один из вариантов эндокринотерапии. Кроме того, данный метод применим при лечении колоректального рака и рака яичников (табл. 8) [7, 23, 24].

Таким образом, лечение больного с онкологическим заболеванием представляет собой мультидисциплинарный подход, в который включены хирурги, лучевые терапевты, химиотерапевты, специалисты смежных специальностей. На сегодняшний день большинство злокачественных опухолей требуют проведение системного лечения, что значительно позволяет продлить жизнь больных. Понимание принципов назначения лекарственной терапии, знание существующих стандартов, безусловно, приведет к повышению качества лечения пациентов.

Таблица 8.

Эффективность поддерживающей терапии при раке молочной железы, колоректальном раке и раке яичников

Локализация	Вид лечения	мВДЦ, мес.
Рак молочной железы	эндокринотерапия	14,5–18,5
Колоректальный рак	Капецитабин + бевацизумаб	6,7–8,1
Рак яичников	бевацизумаб	14,1

Список литературы

1. Hodi F., Kluger H., Sznol M., et al. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial // 2016 – AACR Annual Meeting. – Abstract CT001. – Presented April 17, 2016.
2. Jaime-Perez J., Gamboa-Alonso C., Vazquez-Mellado de Larracochea A., et al. Non-Hodgkin lymphomas: impact of rituximab on overall survival of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma // Med Res. – 2015. – Aug. – 46. – 6. – P. 454–61.

3. *Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J., et al.* Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – 27. – 22. – P. 3677–3683.
4. *Brabmer J., Horn L., Jackman D., et al.* Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors // 2017. – AACR Annual Meeting. – Abstract CT077. – Presented April 03, 2017.
5. *Davis C., Naci H., Gurpinar E., et al.* Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13 // *BMJ*. – 2017. – 359. – 4530.
6. *Robertson J., Bondarenko I., Trishkina E., 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*. – V. 388. – 10063. – P. 2997–3005.
7. *Punt C., Koopman M., Vermeulen L.* From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer // *Nat Rev Clin Oncol*. – 171. – 2016.
8. *Smyth E.* Chemotherapy for metastatic gastric cancer. ESMO Gastric Cancer Preceptorship Valencia, 2017. – [Электронный ресурс] – URL: <http://oncology.esmo.org/2017>.
9. *Faehling M., Schwenk B., Kramberg S., Eckert R., Volckmar A.-L., Stenzinger A., Sträter J.* Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice // *Oncotarget*. – 2017. – 8. – 44. – P. 77897–77914.
10. *Lee C.* ALK-positive Lung cancer // *US Pharmasist*. – 2017 – 42. – 5. – P. 22–27.
11. *Casali P., Zalcberg J., Cesne A.* Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – 35. – 15. – P. 1713–1720.
12. *Chapman P., Robert C., Larkin J., et al.* Vemurafenib in patients with BRAF^{V600} mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study // *Annals of Oncology*. – 2017. – V. 28. – I. 10. – P. 2581–2587.
13. *Rubovszky G., Horvath Z.* Recent Advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer // *J Breast Cancer*. – 2017 Jun. – 20. – 2. – P. 119–131.
14. *Cain H., Macpherson I., Beresford M.* Neoadjuvant treatment in early breast cancer: treatment consideration and common debates in practice // *Clin Oncol*. – 2017. – 29. – P. 642–652.
15. *Shapiro J., van Lanschot J., Hulshof M.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2015. – V. 16. – 9. – P. 1090–1098.
16. *Bilfinger T., Keresztes R., Albano D.* Five-Year Survival Among Stage IIIA Lung Cancer Patients Receiving Two Different Treatment Modalities // *Med Sci Monit*. – 2016. – 22. – P. 2589–2594.
17. *Kaylyan A., Rozelle S., Benson A.* Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now? // *Gastroenterol rep (Oxf)*. – 2016. Aug. – 4. – 3. – P. 206–209.
18. *Al-Batran S., Homann N., Schmalenberg H., et al.* Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – 35. – 1. – suppl. – P. 4004–4004.
19. *Shi Q., Sobrero A., Shields A., et al.* Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration // *J Clin Oncol*. – 2017. – suppl; abstr LBA1.
20. *Hanabán D., Weinberg R.* Hallmarks of cancer: next generation // *Cell*. – 2011. – Mar 4. – 144. – 5. – P. 646–74.
21. *Chen H.X., Cleck J.N.* Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2009. – 6. – 8. – P. 465–477.
22. *Стуков А., Гершианович М., Бланк М.* Осложнения противоопухолевой терапии. – 2013. – 250 с.
23. *Chen X., Du F.* Hormonal therapy might be a better choice as maintenance treatment than capecitabine after response to first-line capecitabine-based combination chemotherapy for patients with hormone receptor-positive and HER2-negative, metastatic breast cancer // *Chin J cancer*. – 2016. – 35. – 39.
24. *Khalique S., Hook L., Lindermann J.* Maintenance therapy in ovarian cancer // *Curr Opin Oncol*. – 2014 Sep. – 26. – 5. – P. 521–528.

References

1. *Hodi F., Kluger H, Sznol M., et al.* Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. 2016 AACR Annual Meeting, Abstract CT001. Presented April 17, 2016.

2. Jaime-Perez J., Gamboa-Alonso C., Vazquez-Mellado de Larracochea A., et al. Non-Hodgkin lymphomas: impact of rituximab on overall survival of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Med Res.* 2015; 46(6): 454-61. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.07.004. Epub 2015 Jul 31.
3. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J., et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(22): 3677-3683. doi:10.1200/JCO.2008.20.5278.
4. Brabmer J., Horn L., Jackman D., et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. 2017. ACR Annual Meeting. Abstract CT077. Presented April 03, 2017.
5. Davis C., Naci H., Gurpinar E., et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ.* 2017; 359: 4530. doi: 10.1136/bmj.j4530.
6. Robertson J., Bondarenko I., Trishkina E., 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. *Lancet.* 388; 10063: 2997-3005.
7. Punt P., Koopman M., Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 171. 2016. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.171.
8. Smyth E. Chemotherapy for metastatic gastric cancer. ESMO Gastric Cancer Preceptorship. Valencia 2017. Available at: <http://oncology.esmo.org/2017>.
9. Faehling M., Schwenk B., Kramberg S., Eckert R., Volckmar A.-L., Stenzinger A., Sträter J. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget.* 2017; 8(44): 77897-77914.
10. Lee C. ALK-positive Lung cancer. *US Pharmacist.* 2017; 42(5): 22-27.
11. Casali P., Zalcberg J., Cesne A. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(15): 1713-1720.
12. Chapman P., Robert C., Larkin J., et al. Vemurafenib in patients with BRAF^{V600} mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of Oncology.* 2017; 28(10): 2581-2587.
13. Rubovszky G., Horvath Z. Recent Advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *J Breast Cancer.* 2017; 20(2): 119-131.
14. Cain H., Macpherson I., Beresford M. Neoadjuvant treatment in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *Clin Oncol.* 2017; 29: 642-652.
15. Shapiro J., van Lanschot J., Hulshof M. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2015; 16(9): 1090-1098.
16. Bilfinger T., Keresztes R., Albano D. Five-Year Survival Among Stage IIIA Lung Cancer Patients Receiving Two Different Treatment Modalities. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 2589-2594.
17. Kaylyan A., Rozelle S., Benson A. Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now? *Gastroenterol rep (Oxf).* 2016; 4(3): 206-209.
18. Al-Batran S., Homann N., Schmalenberg H., et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(1 suppl.): 4004-4004.
19. Shi Q., Sobrero A., Shields A., et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol.* 2017; suppl; abstr LBA1.
20. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: next generation. *Cell.* 2011; 144(4): 646-74.
21. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6(8): 465-477. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.94. Epub 2009 Jul 7.
22. Stukov A., Gershanovich M., Blank M. Systemic treatment toxicity. 2013; 250. (in Russ)
23. Chen X., Du F. Hormonal therapy might be a better choice as maintenance treatment than capecitabine after response to first-line capecitabine-based combination chemotherapy for patients with hormone receptor-positive and HER2-negative, metastatic breast cancer. *Chin J cancer.* 2016; 35: 39.
24. Khalique S., Hook L., Lindermann J. Maintenance therapy in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26(5): 521-528. doi: 10.1097/CCO.0000000000000110.