

Роль бевацизумаба в лечении рака яичников

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований

В обзоре представлены результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности антиангиогенной терапии бевацизумабом у больных с раком яичников (РЯ) при добавлении его к химиотерапии (ХТ) первой линии, при платиночувствительном и платинорезистентном рецидивах.

Во всем мире РЯ занимает 7 место среди самых распространенных злокачественных новообразований у женщин. Каждый год в мире диагностируется около 230 тыс. новых случаев и примерно 150 тыс. летальных исходов — больше чем от любого другого гинекологического рака. По уточненным данным Национального канцер-регистра, в Украине в 2013 г. общее количество впервые выявленных случаев РЯ составило 4216; продолжительность жизни у 27,9% пациенток не достигла 1 года с момента выявления заболевания. Низкий показатель годичной выживаемости во многом связан с поздней диагностикой: около 60,4% опухолей яичников на момент постановки диагноза находятся в стадии III–IV.

В настоящее время основным методом терапии РЯ является хирургическое удаление максимально возможного объема опухоли с последующей ХТ. Поскольку в большинстве случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания, когда размеры опухоли достаточно велики и/или развились метастазы, пациентки часто неоперабельны либо им невозможно провести циторедуктивную операцию в оптимальном объеме. В этом случае продолжительность жизни больных зависит от эффективности применяемых схем консервативного лечения.

Внедрение в клиническую практику эффективных противоопухолевых препаратов, в частности препаратов платины, позволило добиться значительного непосредственного эффекта у большинства пациенток с распространенным РЯ. Комбинация производных платины и таксанов (в частности комбинация карбоплатина и паклитаксела) стала стандартом ХТ первой линии при распространенном эпителиальном раке яичников (ЭРЯ).

Несмотря на наличие активных цитостатиков, у значительного числа пациенток в различные сроки выявляется рецидив заболевания. Особенно высокому риску рецидива подвержены пациентки с IIIb–IV стадией РЯ. Так, показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) колеблется от 48,2% при стадии IIIa, снижаясь до 27,9 и 22,4% при стадиях IIIb и IIIc соответственно, и составляет лишь 13,7% при IV стадии заболевания (Heintz et al., 2006). Более того, у 15–20% пациенток с РЯ имеет место первичная лекарственная резистентность, в этих случаях не удается достичь терапевтического эффекта при использовании стандартных схем ХТ первой линии.

При выборе подхода к терапии после первого прогрессирования РЯ в первую очередь учитывают продолжительность бесплатинового интервала (времени от окончания предшествующего платиносодержащего режима до начала прогрессирования заболевания). Рецидивом РЯ считается наличие клинически или радиологически подтвержденного прогрессирования либо прогрессирования, отражающегося в увеличении концентрации

маркера СА125 (которое должно быть подтверждено при повторном анализе с интервалом не менее 1 недели).

В настоящее время в зависимости от скорости прогрессирования заболевания выделяют следующие типы рецидивов РЯ:

- **платиночувствительный рецидив**, при котором продолжительность бесплатинового интервала превышает 6 мес;
- **платинорезистентный рецидив**, при котором продолжительность бесплатинового интервала составляет менее 6 мес;
- **платинорефрактерный рецидив**, при котором прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано во время ХТ первой линии либо непосредственно после ее завершения.

Стандартным подходом к ХТ пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ является использование комбинированных режимов паклитаксела или гемцитабина с препаратами платины. Стандартный подход при платинорезистентном рецидиве — монотерапия (паклитаксел, доксорубин, топотекан); комбинированные режимы не показали преимуществ по сравнению с монотерапией. По данным целого ряда исследователей, эффективность лекарственного лечения рецидивов РЯ напрямую зависит от длительности бесплатинового интервала, возрастая пропорционально его продолжительности.

Бевацизумаб: основания для применения

Последние годы предпринимаются попытки улучшить результаты терапии ЭРЯ за счет воздействия на ангиогенез, который играет важную роль в процессе туморогенеза и метастазирования. Известно, что развитие опухолей яичников ассоциируется с высокими концентрациями фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — белка, связанного с ростом и распространением опухоли. Исследования показали корреляцию между высокой концентрацией VEGF и развитием асцита, прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом у женщин с РЯ.

Эти исследования стали основанием для всестороннего изучения возможностей применения в лечении РЯ антиангиогенной таргетной терапии. Единственным антиангиогенным таргетным препаратом, эффективность которого подтверждена при РЯ, стал бевацизумаб (Авастин®), действие которого направлено на блокирование VEGF.

Было показано, что бевацизумаб может применяться в сочетании с широким спектром химиотерапевтических препаратов и другими противоопухолевыми методами лечения, практически не усиливая их побочные эффекты. Назначение бевацизумаба не требует определения генных мутаций, что существенно упрощает и ускоряет процесс диагностики и назначения лечения.

В первой линии терапии

Два рандомизированных исследования III фазы показали, что добавление бевацизумаба к первой линии ХТ при лечении распространенного РЯ значительно улучшало выживаемость пациенток с распространенным РЯ. В этих исследованиях отличались применяемые дозы бевацизумаба (15 мг/кг и 7,5 мг/кг) и продолжительность применения (15 и 12 мес).

В исследовании **GOG-0218** были включены 1873 ранее нелеченные женщины с распространенным ЭРЯ, первичным раком брюшины или фаллопиевой трубы, которым была выполнена циторедуктивная операция. Пациентки были распределены на 3 группы, которые, соответственно, получали:

- плацебо в сочетании со стандартной ХТ карбоплатином и паклитакселом с последующим приемом плацебо в течение общего периода лечения до 15 мес;
- бевацизумаб в сочетании со стандартной ХТ с последующим приемом плацебо в течение общего периода лечения до 15 мес;
- бевацизумаб в сочетании со стандартной ХТ с последующим приемом бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии в течение общего периода лечения до 15 мес.

В исследовании использовалась доза бевацизумаба 15 мг/кг (каждые 3 недели).

По итогам исследования **GOG-0218** у женщин, которые продолжали применять бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии, медиана ВБП достигла 14,1 мес по сравнению с 10,3 мес у женщин, которые получали только ХТ (Burger et al., 2011). У пациенток с IV ст. заболевания, получавших ХТ в сочетании с бевацизумабом и поддерживающую терапию бевацизумабом, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 40,6 мес по сравнению с 32,8 мес в группе, получавшей только ХТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97; Randall et al., 2013).

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании **ICON7** приняли участие 1528 пациенток с распространенной эпителиальной карциномой яичника, первичной карциномой брюшины или карциномой фаллопиевых труб, ранее не получавших лечение и имеющих высокий риск прогрессирования заболевания. Исследование **ICON7** было инициировано и проведено Международной группой по изучению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (GCIG). В исследовании оценивалась эффективность бевацизумаба в сочетании со стандартной ХТ (карбоплатин и паклитаксел) с последующим назначением только бевацизумаба, в сравнении с наблюдением.

Все участницы исследования были рандомизированы на 2 группы. Пациентки 1-й группы получили 6 курсов ХТ карбоплатином и паклитакселом. Пациентки 2-й группы получали бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг каждые 3 недели в сочетании с ХТ карбоплатином и паклитакселом (6 курсов), а также с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом до 12 мес.

При подведении итогов исследования отдельно были проанализированы результаты лечения 502 пациенток с РЯ, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания. В эту группу вошли пациентки с заболеванием IV ст., неоперабельной III ст. или с субоптимальной

циторедукцией (>1 см) при III ст. Медиана ОВ (первичный анализ) в группе высокого риска составила 39,7 мес при добавлении бевацизумаба и 30,3 мес — у пациенток, получавших только ХТ (p=0,01) Медиана ВБП в группе высокого риска составила 16,0 мес при добавлении бевацизумаба и 10,5 мес у пациенток, получавших только ХТ (p<0,0001) (Oza et al., 2013). Медиана ВБП в общей популяции пациенток, получавших бевацизумаб в исследовании **ICON7**, составила 19,9 мес. Эти данные позволяют утверждать о выраженных преимуществах терапии бевацизумабом у пациенток с РЯ высокого риска.

Таким образом, добавление бевацизумаба к стандартной ХТ первой линии достоверно повышает ВБП; допустимо применение как дозы бевацизумаба 15 мг/кг, так и 7,5 мг/кг, а также разная продолжительность лечения (12 и 15 мес). Доза бевацизумаба 7,5 мг/кг не снижает эффективности лечения.

При платиночувствительном рецидиве

Лечение ЭРЯ после первого прогрессирования также предполагает назначение бевацизумаба. В крупном рандомизированном исследовании **OCEANS** бевацизумаб в дозе 15 мг/кг назначался в сочетании с карбоплатином и гемцитабином пациенткам, у которых бесплатиновый интервал после первой линии ХТ превышал 6 мес. После 6 курсов ХТ больные получали поддерживающее лечение бевацизумабом или плацебо, которое продолжалось до начала прогрессирования заболевания (С. Aghajanian, 2011). В этом исследовании продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы ВБП с 8,4 мес в группе контроля до 12,4 мес в группе больных, получавших бевацизумаб (p<0,0001). Кроме того, отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 52%.

В группе больных, получавших бевацизумаб, частота объективного ответа достигала 78,5% по сравнению с 57,4% в группе, получавшей только ХТ (p<0,0001). Частота полного ответа в этих группах составляла 17,3 и 9,1% соответственно, частичного ответа — 61,2 и 48,3% соответственно. Продолжительность ответа на лечение в группе, получавшей бевацизумаб, составила 10,4 мес по сравнению с 7,4 мес в контрольной группе (ОР=0,534; 95% ДИ 0,408–0,698).

Результаты исследования OCEANS доказывают, что добавление бевацизумаба к ХТ достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ. Кроме того, добавление бевацизумаба к ХТ значительно увеличивает частоту и продолжительность ответа.

При платинорезистентном рецидиве

По данным G.J. Rustin (2010), после первого рецидива заболевания 75% пациенток с распространенным ЭРЯ остаются чувствительными к препаратам платины, но 25% больных приобретают платинорезистентность. Из пациенток с распространенным ЭРЯ, достигших полной ремиссии

Продолжение на стр. 30.

Роль бевацизумаба в лечении рака яичников

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований

Продолжение. Начало на стр. 29.

после первой линии терапии, у 60% выявляется резистентность к препаратам платины при рецидиве заболевания (E. Pujade-Lauraine, 2014). При дальнейшем прогрессировании практически все пациентки становятся платинорезистентными.

Первые доказательства эффективности добавления бевацизумаба к ХТ при платинорезистентном РЯ получены в рандомизированном исследовании III фазы AURELIA. На основании результатов этого исследования, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2014 г. одобрило применение бевацизумаба в комбинации с ХТ для лечения женщин с рецидивом РЯ, резистентным к терапии препаратами платины. Препарат Авастин® был одобрен FDA в комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или топотеканом для лечения женщин с платинорезистентным рецидивирующим РЯ, раком фаллопиевых труб или первичным раком брюшины, которые ранее получили не более двух курсов ХТ. Это первый новый способ лечения трудно поддающейся терапии формы РЯ, появившийся в распоряжении врачей более чем за 15 последних лет.

В исследовании AURELIA приняли участие женщины с платинорезистентным рецидивным ЭРЯ, первичным раком брюшины или раком фаллопиевых труб. Пациентки с РЯ ранее получали не более двух режимов ХТ; рецидив заболевания развился менее чем через 6 мес после окончания последнего платиносодержащего курса лечения.

После рандомизации на 2 группы пациентки получали ХТ либо ХТ в сочетании с бевацизумабом (15 мг/кг в течение 3 недель или 10 мг/кг в течение 2 недель). После прогрессирования заболевания или развития токсичности пациенткам из первой группы назначали монотерапию бевацизумабом, а пациенткам, которые ранее получали бевацизумаб – ХТ на выбор исследователя (монорежим). Первичной конечной точкой была ВБП.

В исследовании AURELIA добавление бевацизумаба к ХТ в 2 раза увеличивало ВБП заболевания и на 52% снижало риск прогрессирования по сравнению с женщинами, получавшими только ХТ (медиана ВБП: 6,7 vs 3,4 мес) (Pujade-Lauraine et al., 2012). В подгруппе пациенток, получавших бевацизумаб в сочетании с паклитакселом, отмечено трехкратное увеличение ВБП: с 3,9 до 10,4 мес и снижение риска прогрессирования заболевания на 54% (рис. 1).

Бевацизумаб в сочетании с паклитакселом увеличивал ОВ на 9,2 мес (22,4 мес по сравнению с 13,2 мес в группе ХТ), что сопровождалось снижением риска смерти на 35% (рис. 2).

Бевацизумаб в комбинации с паклитакселом показал себя как наиболее эффективная комбинация для лечения пациенток с платинорезистентным РЯ. Это единственный антиангиогенный препарат, который включен в международные протоколы NCCN для лечения пациенток с платинорезистентным ЭРЯ.

Безопасность продолжительной терапии

В 2015 г. на конгрессах Европейского общества медицинской онкологии

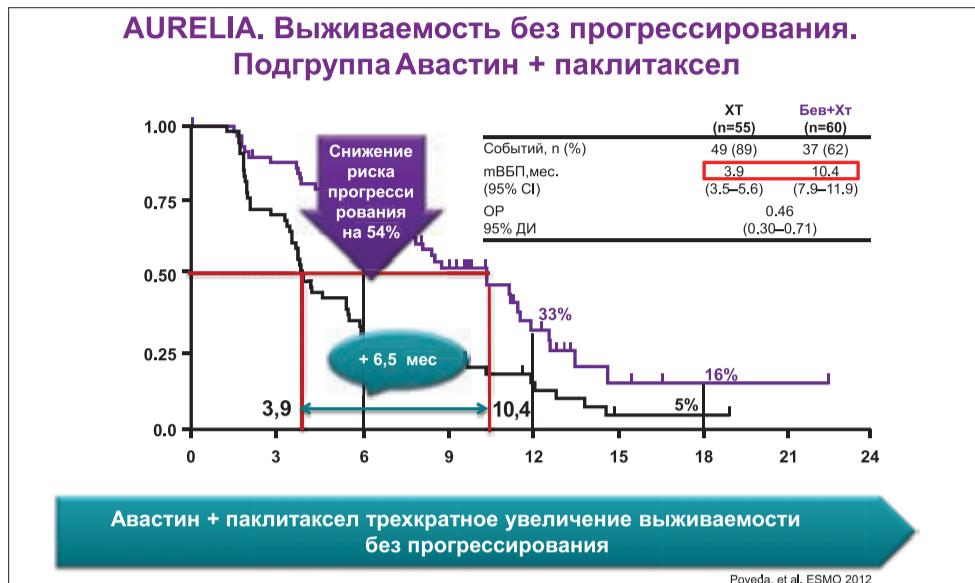


Рис. 1. Исследование AURELIA: ВБП в группе больных, получавших бевацизумаб и паклитаксел

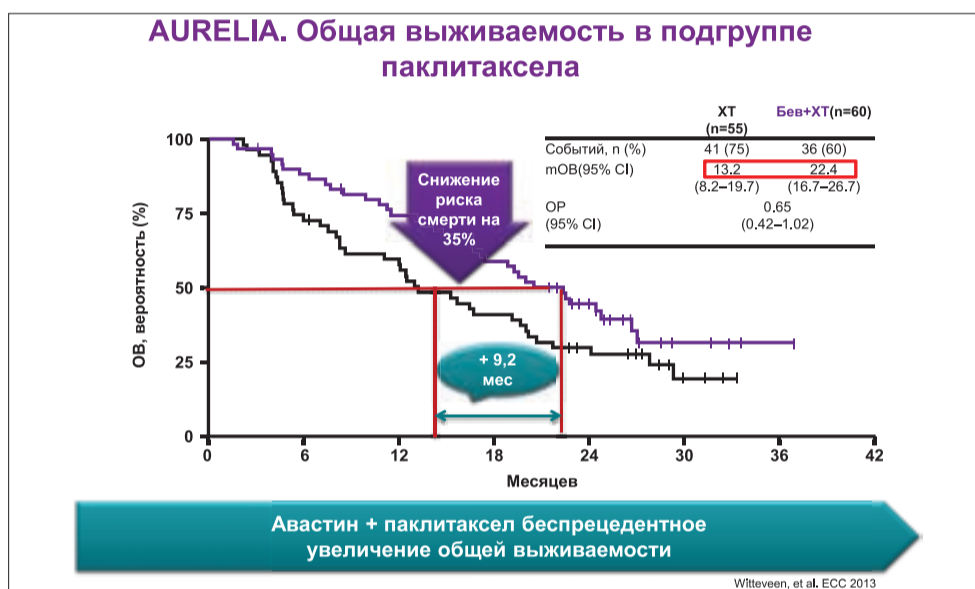


Рис. 2. Исследование AURELIA: ОВ в группе больных, получавших бевацизумаб и паклитаксел



Рис. 3. Современный алгоритм ведения пациенток с РЯ (адаптация рекомендаций NCCN)

(ESMO) и Европейского общества онкогинекологов (ESGO) были представлены результаты нового рандомизированного исследования III фазы ROSIA. В нем изучалась безопасность и эффективность продолжительного применения бевацизумаб-содержащего режима в первой линии терапии. Первичной конечной точкой была безопасность терапии, вторичными – ВБП, ОВ, общий уровень ответа и его продолжительность. В общей сложности в исследовании ROSIA приняла участие 1021 пациентка из 35 стран мира.

Все участницы исследования получали стандартную ХТ карбоплатином и паклитакселом. В соответствии с первоначальным протоколом бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг; тем не менее после

публикации результатов исследования ICON7 в протокол была внесена поправка: исследователям разрешалось на свое усмотрение выбрать дозу 15 или 7,5 мг/кг. Доза бевацизумаба выбиралась для каждой пациентки до начала лечения и не могла быть изменена во время исследования (за исключением случаев изменения массы тела пациента более чем на 10%). Если ХТ прекращалась досрочно по любой причине, кроме прогрессирования заболевания, бевацизумаб продолжали в качестве монотерапии. Первую дозу бевацизумаба пропускали, если ХТ была инициирована менее чем через 28 дней после обширных хирургических вмешательств. Пациенты могли получить до 4-х циклов неoadъювантной ХТ (без бевацизумаба); максимальное общее число

циклов ХТ, проведенных до и после хирургического вмешательства, составил 8. Медиана продолжительности наблюдения составила 32 мес.

Продолжительность терапии бевацизумабом в исследовании ROSIA была наибольшей по сравнению со всеми предшествующими испытаниями. Следует отметить, что из 1021 пациентки, получавшей бевацизумаб в исследовании ROSIA, у 24% причиной прекращения терапии стало завершение запланированной терапии, у 32,5% – прогрессирование заболевания, у 17,2 и 6,4% соответственно – побочные явления, связанные и не связанные с терапией, у 10,9% – отзыв согласия на участие в исследовании. Остальные причины были мало распространены. У 5 пациенток (0,5%) причиной прекращения терапии стал летальный исход.

Медиана ВБП, которая достигнута в этом исследовании, является наиболее продолжительной среди всех известных на сегодняшний день для применения бевацизумаб-содержащих режимов в первой линии терапии и составляет в общей популяции 25,5 мес (95% ДИ 23,7–27,6). При этом в группе больных высокого риска со стадией IIIb–IV (n=785) показатель ВБП достиг 21,6 мес, а в подгруппе наиболее высокого риска по критериям Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) – 18,3 мес (95% ДИ 16,8–20,6).

Важным результатом этого исследования стали новые данные, касающиеся безопасности терапии бевацизумабом. При более продолжительной терапии, чем в исследованиях ICON7 и GOG-0218, профиль безопасности в исследовании ROSIA был приемлемым и похож на таковой в предыдущих исследованиях, за исключением более частого развития протеинурии (2,8%) и артериальной гипертензии (21,9%). Частота развития желудочно-кишечных перфораций не превышала таковую в других исследованиях (1,3%) и не была связана с увеличением продолжительности терапии. Указанные нежелательные явления были контролируемыми, и относительно немногие пациентки прекратили лечение по причине этих событий.

По утверждению авторов, исследование III фазы ROSIA показывает, что более длительная терапия бевацизумабом пациенток с РЯ может существенно улучшить ВБП без ущерба для безопасности. Также в этом исследовании было показано предпочтение со стороны врачей назначению стандартной дозы бевацизумаба (15 мг/кг) по сравнению с уменьшенной (7,5 мг/кг); стандартному режиму терапии отдали предпочтение 89% врачей, принимавших участие в исследовании.

Сегодня бевацизумаб (Авастин®) – единственный таргетный препарат, зарегистрированный в Украине для лечения платиночувствительного и платинорезистентного РЯ в первой линии терапии и после рецидива. В рекомендациях NCCN и ESMO, посвященных лечению пациенток с РЯ, комбинация бевацизумаба с ХТ указана в качестве стандарта терапии первой линии, а также рекомендована при платиночувствительном и платинорезистентном рецидиве. Алгоритм ведения пациенток с РЯ представлен на рисунке 3.

Подготовила Катерина Котенко

АВАСТИН®

бевацизумаб



- Метастатический колоректальный рак (1-я, 2-я линии)¹.
- Распространённый эпителиальный рак яичников (1 линия)¹.
- Рецидивирующий эпителиальный рак яичников чувствительный/резистентный к препаратам платины¹.
- Метастатический рак молочной железы (1-я линия)¹.
- Распространённый нерезектабельный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)¹.
- Распространённый и/или метастатический почечно-клеточный рак (1 линия)¹.

Угнетение
роста опухоли¹

Достоверное
увеличение показателей
выживаемости²⁻⁸

АВАСТИН®

Международное непатентованное название: бевацизумаб. **Лекарственная форма и состав.** Концентрат для раствора для инфузий во флаконе. 4 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 100 мг (25 мг/мл) бевацизумаба; 16 мл концентрата для раствора для инфузий содержит 400 мг (25 мг/мл) бевацизумаба.

Показания. Лечение метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией (ХТ) на основе производных фторпиримидина. Лечение метастатического рака молочной железы: в качестве первой линии лечения в комбинации с паклитакселом; в качестве первой линии лечения в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами ХТ, считается неуместным). Лечение распространённого нерезектабельного метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легкого: в качестве первой линии лечения в комбинации с ХТ на основе производных платины. Лечение распространённого и/или метастатического почечно-клеточного рака: в качестве первой линии терапии в комбинации интерфероном альфа-2а. Лечение распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины у взрослых пациентов: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Лечение первого рецидива эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, чувствительного к лечению препаратами платины: в комбинации с карбоплатином и гемцитабином у взрослых пациентов, которые не получали предыдущую терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF, либо средствами, деятельность которых направлена на рецептор VEGF. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, резистентного к лечению препаратами платины: в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином у взрослых, получавших не более двух предыдущих режимов химиотерапии и не получавших лечения бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF или препаратами, действие которых направлено на рецептор VEGF.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бевацизумабу или какому-либо другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или другим гуманизированным антителам. Беременность. **Способ применения и дозы.** Лечение препаратом Авастин® рекомендуется продолжать до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности (доказана эффективность продолжения лечения бевацизумабом после первого прогрессирования метастатического колоректального рака; первая линия лечения распространённого эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины — до прогрессирования основного заболевания или в течение максимально 15 мес., или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше). Дозировка зависит от диагноза, массы тела пациента и рассчитывается индивидуально в каждом случае. Препарат вводят в виде внутривенной инфузии. Частота инфузий зависит от дозировки. Вводить препарат Авастин® внутривенно струйно или болюсно нельзя! Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин., продолжительность следующих введений зависит от переносимости. Авастин® должен готовиться к применению в асептических условиях для обеспечения стерильности приготовленного раствора. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций.

Если препарат не использован сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора является ответственностью пользователя, хранить готовый раствор можно в течение не более 24 ч. при температуре от 2 до 8 °С при условии, что разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Побочное действие. Наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Наиболее серьезные побочные реакции: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканья, что чаще встречается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, артериальная тромбоэмболия, серьезные осложнения заживления ран.

Иммунологические и биологические свойства. Бевацизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое получают с помощью ДНК-технологии в клетках яичников китайского хомячка. Связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ключевым фактором образования и развития сосудов, таким образом, угнетая связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности VEGF приводит к снижению васкуляризации опухолей, нормализует непораженные опухолью сосуды, угнетает образование новых сосудов в опухоли, таким образом, угнетая рост опухоли. Введение бевацизумаба приводит к угнетению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при разных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует таковым у эндогенного IgG, в основном — это протеолитический катаболизм во всех клетках организма.

Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок годности — 2 года.

Условия отпуска — по рецепту. Информация представлена в сокращенном виде. Более детальная информация относительно медицинского иммунобиологического препарата Авастин® содержится в инструкции по применению (утверждена приказом МЗ Украины 15.03.2013 р. № 205; сертификат о государственной регистрации № 547/13-300200000 от 15.03.2013г. Изменения внесены: приказ МЗ Украины от 20.08.2015 № 537). Дата последнего пересмотра: 20.08.2015

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. ООО «Рош Украина», Украина, 04070, г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33, тел: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41. www.roche.ua

1. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013). 2. Hurlwitz H., et al. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342. 3. Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83. 4. Sandler, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550. 5. Crinò, et al. Lancet Oncol 2010, 11(8): 733-740. 6. Patel, et al. Jour of Clin Oncol., 2013; 31 (34):4349-57. 7. Melichar B. et al. Annals of Oncol., 2013; 24(9):2396-2402. 8. Gray R et al. Jour of Clin Oncol, 2009; 27(30): 4966-4972