

Тецентриск: инновации в лечении онкологических заболеваний

6 октября в г. Киеве состоялась пресс-конференция, посвященная иммунотерапии. В рамках данного мероприятия ведущие онкологи Украины обсуждали актуальность проблемы онкологических заболеваний и современные подходы к ее решению. Особое внимание уделили регистрации в Украине нового препарата для лечения онкологических заболеваний.

В рамках пресс-конференции директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник отметила, что онкологические заболевания являются большой проблемой. Около 1 млн жителей Украины состоят на учете в связи с онкологическими заболеваниями. Стоит отметить, что онкологические заболевания являются второй причиной смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Злокачественные новообразования легкого занимают особое место, поскольку имеют весьма неблагоприятный прогноз, характеризуются быстрым течением. Смертность до 1 года, по данным Национального канцер-регистра Украины за 2015 г., составляет 61%.

У более чем половины пациентов диагностируется метастатический рак легкого. Всего 4% таких пациентов выживают в течение 5 лет после постановки диагноза. Каждый день в Украине заболевает 36 человек. Вопреки тому что население повсеместно информируется о вреде курения, большинство мужчин все равно имеют эту пагубную привычку. Поэтому рак легкого находится на первом месте среди онкологических заболеваний у лиц мужского пола. Несмотря на актуальность проблемы, выбор методов лечения ограничен, хирургическому лечению подлежат далеко не все пациенты.

Говоря о достижениях науки в области изучения онкологических заболеваний, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев отметил, что количество знаний в этой области научных исследований ежегодно увеличивается.

Ввиду этого очень непросто следить за всеми новейшими тенденциями в развитии онкологии. Онкологические заболевания начали изучать не более 120 лет назад, что привело к развитию сначала хирургии, а затем радио- и химиотерапии. Все это давало свои результаты, но окончательно рак победить не удалось.

В постгеномную эру таргетная терапия позволила достичь излечения пациентов с гастроинтестинальными опухолями. Трастузумаб – один из самых успешных препаратов в лечении рака, он продемонстрировал колоссальные результаты при лечении особо агрессивных форм рака молочной железы.

За последние 5-6 лет наблюдается развитие совершенно нового направления – иммунотерапии онкологических заболеваний. Стало понятно, что мишенью терапии может быть не столько сама опухолевая клетка, сколько здоровые клетки нашего организма, которые участвуют в процессе канцерогенеза. Иммунная система призвана обеспечить генетический гомеостаз организма на протяжении всей жизни. Если опухолевая клетка мутирует, она становится в какой-то мере чужеродной, в то же время она может ускользать от воздействия иммунной системы. В связи с этим основная задача на сегодняшний день – заставить иммунную систему распознавать и элиминировать опухолевые клетки. Ингибиторы иммунных контрольных точек позволяют активировать Т-лимфоциты, которые будут выявлять злокачественные клетки и уничтожать их. Это продемонстрировано на примере рака легкого, рака мочевого пузыря, меланомы. Речь идет об иммуногенных опухолях. Это не может решить всех проблем,



но, безусловно, является новым шагом в лечении онкологических заболеваний. «Иммунотерапия – это новый шаг в лечении онкологических заболеваний, не новая глава, а новая книга», – резюмировал профессор Ковалев.

Заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии Львовского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик отметил, что и на базе их центра, и во многих городах Украины есть опыт применения атезолизумаба. Он активно изучается в клинических исследованиях и демонстрирует хорошие результаты не только при раке легкого, но и при других онкологических заболеваниях.

Так, на территории Украины в рамках клинических исследований лечение атезолизумабом прошли несколько сотен пациентов, у многих из них отмечены хорошие результаты. При метастатическом раке легкого средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 3-4 мес, тогда как на фоне иммунотерапии выживаемость таких пациентов достигает 1,5-2 лет. Иммунотерапия показывает прекрасные

и многообещающие результаты, дает большую надежду на то, что эту болезнь удастся все-таки побороть.

Главный врач Национального института рака, кандидат медицинских наук Андрей Петрович Безносенко отметил, что внедрение иммунотерапии даже при раке легкого на 4 стадии позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при хорошем ее качестве. Разработка препарата занимает длительное время, еще более длительное время необходимо для его изучения в клинических исследованиях. Почти одновременно с США атезолизумаб был зарегистрирован в Украине, но в большинстве стран мира он еще не прошел регистрацию. И это еще один шаг на пути к излечению онкологических заболеваний.

Генеральный директор компании «Рош в Украине» Деян Нешич подчеркнул, что онкология является приоритетной областью изучения для компании. Украина вошла в шестерку стран мира по оперативности регистрации атезолизумаба. Этому способствовала упрощенная процедура регистрации, внедренная в нашей стране. В странах Европейского Союза новый лекарственный препарат будет доступен только через полгода.

Подготовила Екатерина Марушко



Иммуноонкология. Прорыв в лечении злокачественных новообразований

7 октября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Иммуноонкология. Прорыв в лечении злокачественных новообразований». В рамках конференции рассматривались современные аспекты иммунотерапии онкологических заболеваний, возможности применения атезолизумаба в клинической практике, также была представлен клинический опыт применения иммунотерапии в Украине.



Открывая заседание конференции, директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник отметила, что это очень важное событие в клинической онкологии. Рак легкого имеет очень неблагоприятный прогноз и настолько агрессивен, что пациенты с метастатическим раком легкого живут

всего 2-4 мес после постановки диагноза. В Украине ежегодно диагностируется около 13 000 новых случаев, и 10 000 ежегодно умирают от этого недуга. Летальность до 1 года, по данным Национального канцер-регистра Украины, составляет 61%. Это очень высокие показатели с учетом того, что на 1 и 2 стадии рак легкого диагностируется всего в 24-25% случаев. В то время

как при 1 и 2 стадии хирургическое лечение и химиотерапия дают хорошие результаты, остается открытым вопрос лечения пациентов на поздних стадиях. Е.А. Колесник также отметила, что иммунотерапия произвела определенный переворот в лечении рака легкого.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев в своем докладе отметил, что иммунотерапию можно по праву считать еще одной революцией в лечении онкологических заболеваний.

В 2000 году G.P. Damm объединил иммунобиологию с теорией канцерогенеза и ввел понятие «иммуно-редактирование». Иммуноредактирование заключается в 3Е концепции: equilibrium (равновесие), elimination (элиминация) и escape (ускользание). В своей статье, посвященной 10 фундаментальным признакам опухолевого роста, D. Hanahan и R. Weinberg окончательно признали роль иммунной системы в жизнедеятельности раковой клетки. Так, совершенно новым методом активной иммунотерапии рака является применение ингибиторов контрольных точек – CTLA-4, PD-1, PD-L1 антител.

Иммунные контрольные точки являются важной частью регулирующей иммунной системы. В физиологических условиях они участвуют в защите от аутоиммунных реакций, подавляют функцию Т-лимфоцитов и приводят к их апоптозу. Эти точки также задействованы в опухолевом процессе, благодаря им происходит ускользание от иммунного надзора.

Рецептор PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и натуральных киллерах и имеет 2 лиганда – PD-L1 и PD-L2. PD-L1 чаще обнаруживают при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке молочной железы (РМЖ) и опухолях

головы и шеи. На Т-лимфоците находится множество других рецепторов, которые выполняют функцию регуляторных сигналов иммунных точек.

Большинство опухолей нашего организма не являются иммуногенными. Выявлено, что к иммуногенным относятся опухоли с микросателлитной нестабильностью — молекулярный феномен, описанный В. Vogeinstein, который характеризуется нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК. Это приводит к тому, что мутации в геноме клетки накапливаются со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии. Этот феномен, наблюдающийся при опухолях правой половины ободочной кишки, эндометрия, желудка, при меланоме и НМРЛ, свидетельствует о возможности проведения иммунотерапии. Иммуногенность опухоли также указывает на инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, что имеет колоссальное значение, поскольку такая опухоль хорошо ответит на химиотерапию (ХТ) и иммунотерапию, а прогноз в целом будет лучше.

Для определения иммуноонкомаркеров необходимо выполнять тканевую биопсию. При этом не всегда можно выявить локальную экспрессию PD-L1 в небольших участках опухоли, полученных с помощью пункционной биопсии. Уровень экспрессии, как правило, изменяется с течением времени и различается в зависимости от анатомического сайта. Экспрессия PD-L1 архивной опухоли не может точно отражать иммунный статус клеток на момент лечения. Уровень экспрессии PD-L1 может различаться в разных клетках опухолевого микроокружения, что создает проблемы подсчета и интерпретации.

Всем пациентам следует проводить гистохимическую верификацию, поскольку выживаемость пациентов зависит от морфологического подтипа опухоли. Особое значение имеет молекулярная гетерогенность опухоли. При НМРЛ необходимо определение мутационного профиля, поскольку от этого зависит дальнейшая тактика лечения. При мутации EGFR показаны цитуксимаб и ХТ, эта мутация также определяет чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК). Мутация KRAS, связанная с резистентностью к ИТК, ALK определяет чувствительность к кризотинибу и алектинибу. У больных НМРЛ экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (ОК) служит предиктором ответа на анти-PD-L1 терапию.

Атезолизумаб является первым зарегистрированным анти-PD-L1 препаратом. Конфигурация молекулы атезолизумаба позволяет направленно и выборочно связывать PD-L1 в микроокружении опухоли, на поверхности ОК и иммунокомпетентных клеток и обеспечивает двойную блокаду, предотвращая связывание лиганда PD-1 с PD-L1 и B7-1, что способствует возобновлению активности противоопухолевых киллеров. Блокирование B7-1 может усилить противоопухолевую сенсibilизацию и активацию Т-клеток в лимфатических узлах.



Заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии Львовского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик представил доклад «Экспрессия PD-L1: определять или нет? Экономика

против медицины».

Важным является место контакта рецепторов PD-1 и PD-L1, благодаря которому ОК ускользает от иммунного надзора. Идея простая: если заблокировать PD-1 или PD-L1 рецептор, то этот контакт завершится активацией иммунного ответа. Был разработан ряд моноклональных антител, которые способны присоединиться либо к рецептору PD-1 на Т-лимфоцитах, либо к PD-L1 на ОК. На сегодня анти-PD-1/PD-L1 препараты одобрены для 10 нозологий.

В 32% случаев при НМРЛ экспрессия PD-L1 отсутствует, у 20% пациентов выявлена высокая экспрессия PD-L1 как на ОК, так и на иммунных клетках — ИК (A.L. Spira et al., 2015). Безусловно, при высокой экспрессии PD-L1 частота ответа значительно выше, но даже у пациентов без экспрессии PD-L1 достигается стабилизация заболевания.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) является суррогатным показателем. В одном из исследований

медиана ВБП при сравнении ниволумаба и ХТ при НМРЛ во второй линии терапии составила 2,3 и 4,2 мес, тогда как медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,2 и 9,4 мес соответственно (H. Borghaei et al., 2015). В дальнейшем кривая ОВ выходила на определенное плато: несмотря на возникновение прогрессирования, однолетняя ОВ составила 42 и 24% соответственно. В перспективе возможна хронизация процесса, и пациенты могут достигать достаточно высокой ОВ при хорошем качестве жизни.

Изучение биомаркеров было очень эффективным для программы исследований препарата Тецентрик и остается таковым для изучения иммунотерапии в целом. Работа над биомаркерами PD-L1 продолжается и на основе платформы «иммунотерапия рака». В исследовании ОАК можно увидеть, что во всех подгруппах пациенты получали определенную пользу, но она была большей при более высокой экспрессии PD-L1. Таким образом удалось получить сопроводительный индикатор SP0142.

В дальнейшем биомаркеры будут использоваться для выбора соответствующих режимов иммунотерапии, а не для отбора пациентов для иммунотерапии. Также ведутся поиски идеального маркера, при определении которого полученная терапия существенно улучшает исходы.

По мнению докладчика, негативная экспрессия PD-L1 является ненадежным биомаркером. Во-первых, тесты технически сложны, а результаты могут отличаться в зависимости от антигена/анализа, при этом конкордантность различных тест-систем составляет 73%. Определение экспрессии PD-L1 может быть менее актуальным для комбинированной терапии. Также могут быть получены ложные результаты экспрессии PD-L1 при отсутствии иммунной инфильтрации.

При выборе тактики лечения следует учитывать мутационную нагрузку и молекулярный подтип опухоли. При раке легкого в каждой клетке содержится в среднем 150-200 мутаций, при этом существует прямая корреляция между мутагенностью опухоли и эффективностью анти-PD-1/PD-L1 терапии. Увеличение мутационной нагрузки приводит к образованию большого количества неоантигенов на ОК, что в свою очередь ассоциировано с выраженной воспалительной реакцией, высокой экспрессией PD-L1 на ОК, а также высокой экспрессией PD-1/PD-L1 на инфильтрирующих опухоль ИК (D.T. Le et al., 2015).

Согласно результатам исследования II фазы IMvigor 210, у 1/3 пациентов с раком мочевого пузыря (РМП) определяется высокая экспрессия PD-L1, при этом данные по эффективности неоднозначны: во второй линии терапии высокая экспрессия коррелирует с высокими показателями ОВ, тогда как в первой линии терапии существенной разницы нет. В ходе исследования атезолизумаб превысил ранее известный максимальный показатель эффективности (ВБП) во второй линии терапии — 12%, что стало основанием для одобрения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в 2016 г. этого препарата к применению в лечении больных уротелиальной карциномой. Кроме того, результаты исследования IMvigor 210 показали, что экспрессия PD-L1 чаще наблюдается при базально-клеточном раке, а оптимальный эффект — при люминальном подтипе РМП (J.E. Rosenberg, 2016).

Модуляция иммуногенности может проводиться с помощью ХТ и лучевой терапии, в ходе которых разрушение клеток приводит к выбросу антигенов и увеличению иммуногенности.

Интересно, что показатели длительной выживаемости могут улучшаться за счет отсроченного эффекта. Анализ исследования ОАК, в котором 51% пациентов



продолжали терапию после прогрессирования заболевания, показал увеличение у них медианы ОВ до 12,1 мес, тогда как в общей группе этот показатель составил 8,6 мес.

Таким образом, идеальным маркером является длительная выживаемость пациентов. Экспрессия PD-L1 служит скорее прогностическим, нежели предиктивным маркером. В настоящее время определение PD-L1 носит преимущественно экономический, а не клинический характер.



Сотрудник Центра химиотерапии Днепропетровской городской многопрофильной клинической больницы № 4, профессор кафедры онкологии Днепропетровской медицинской академии, доктор медицинских наук Игорь Николаевич Бондаренко выступил с докладом «Тецентрик: практический опыт применения».

В своем докладе он представил результаты клинического рандомизированного исследования III фазы ОАК, в котором оценивали эффективность и безопасность атезолизумаба по сравнению с доцетакселом у 1225 пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии прогрессирования заболевания на фоне или после ХТ на основе препарата платины. Исследование показало, что атезолизумаб увеличивает медиану ОВ до 13,8 мес (на 4,2 мес больше, чем при ХТ) независимо от уровня экспрессии PD-L1. Сложной задачей остается поиск предикторов эффекта иммунотерапии.

Говоря о клиническом опыте применения атезолизумаба, докладчик отметил простой и удобный режим введения — 1 раз в 3 недели, при этом, как правило, премедикация не требуется. При лечении НМРЛ иммунотерапия атезолизумабом более безопасна в сравнении с ХТ доцетакселом. Пациенты, получавшие атезолизумаб, реже испытывали связанные с лечением нежелательные явления 3-4 степени тяжести по сравнению с теми, кто получал ХТ (15 и 43% соответственно).

С 2006 по 2017 г. на базе центра проводилось 7 клинических исследований, в которых приняли участие 46 пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии или в комбинации с ХТ и другими таргетными препаратами. В исследованиях включали пациентов с РМЖ, НМРЛ, РМП, уротелиальной карциномой при раке почки. По состоянию на 2017 г. около 20% пациентов остаются живыми через 12 мес от начала терапии.

Как известно, применение иммунотерапии связано с развитием побочных явлений. Примерно к 4-й неделе может развиваться сыпь, печеночная токсичность, диарея, колиты, гипопизиты, риск развития которых повышен в течение первых трех месяцев от начала лечения. Следует обучать пациента и информировать его о возможном развитии побочных явлений. В тяжелых случаях раннее назначение системной гормональной терапии кортикостероидами (в дозе от 1-2 до 4 мг/кг) способствует быстрому купированию побочных явлений. Редукция дозы иммуноактивных препаратов не рекомендуется, при развитии осложнений 2 степени лечение приостанавливается. Идеальным вариантом является создание междисциплинарной команды, включая анестезиологов, эндокринологов и других специалистов.

И.Н. Бондаренко отметил, что на ESMO 2017 происходила оживленная дискуссия касательно времени прекращения терапии и продолжительности лечения. Ответить на этот вопрос с позиций доказательной медицины позволят соответствующие клинические исследования.

Таким образом, иммунотерапия в онкологии направлена на поддержание иммунной системы в борьбе с опухолью. У онкологических пациентов злокачественные клетки «ускользают» от иммунного надзора, что позволяет опухоли неконтролируемо расти. Настоящим прорывом в терапии злокачественных новообразований, в том числе при раке легкого, стала разработка препаратов моноклональных антител, действие которых направлено на устранение вызванной опухолью иммуносупрессии. Знаменательным событием также стала регистрация новых иммунопрепаратов, поскольку это еще один шаг на пути к излечению онкологических заболеваний.

Подготовила Екатерина Марушко

ІМУНОТЕРАПІЯ – НОВА ЕРА В ОНКОЛОГІЇ¹

ТЕЦЕНТРИК®

- **ПЕРШИЙ І ЄДИНИЙ** зареєстрований PDL-1 інгібітор в імунотерапії раку*²
- активує протипухлинну імунну відповідь³
- зменшує ріст пухлини³

Тецентрик®

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Діюча речовина: atezolizumab

Склад: 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу

Лікарська форма: концентрат для розчину для інфузій

Показання. Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини; спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини.

Протипоказання. Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилини кожні 3 тижні до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струминою або болюсно. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик® є рідиною від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без стерильним, апірогенним, з низьким рівнем зв'язування з білками вбудованим фільтром (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Приготування розчину. Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору шоразу. Препарат Тецентрик® є рідиною від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати. Підготуйте розчин для інфузії: наберіть 20 мл препарату Тецентрик® з флакона; розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліолефіну (PO) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій; препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій; змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшувати; утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик®.

Препарат не містить консервантів. Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик® не введений негайно, він може зберігатися: при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з часу його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузій в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину; або в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C протягом не більше 24 годин. Не заморожувати. Не струшувати.

Побічна дія. Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, які отримували препарат Тецентрик®, були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%).

Фармакологічні властивості. Атезолізумаб є неглікозильованим імуноглобуліном IgG1 каппа, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту. PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 2 роки.

Категорія відпуску: за рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Тецентрик® міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Список використаної літератури:

1. D.Khaliletal et al., Advances in Cancer Research. Vol.128. 2015
2. Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlez.com.ua>. Access May 2017
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тецентрик® (Наказ МОЗ України № 295 від 20.03.2017)

* В Україні.