

Ключевые слова: рак яичника, рецидив, химиотерапия, гемцитабин, карбоплатин, бевацизумаб (Авастин), эффективность, токсичность.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ГЕМЦИТАБИНОМ И КАРБОПЛАТИНОМ У ПАЦИЕНТОК С ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ К ПРЕПАРАТАМ ПЛАТИНЫ РАКОМ: РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ЯИЧНИКА, ПЕРВИЧНЫМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ИЛИ ФАЛЛОПИЕВЫХ ТРУБ

Представлены результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность и безопасность применения бевацизумаба (Авастина) в комбинации с платиносодержащими режимами химиотерапии у больных раком яичника в различных клинических ситуациях. Основное внимание уделено опубликованным в июне 2012 г. итогам крупного исследования III фазы, продемонстрировавшего улучшение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания на фоне приемлемой токсичности при сочетании бевацизумаба, гемцитабина и карбоплатина (режим GC) в лечении пациенток с платиночувствительным рецидивирующим раком яичника, первичным раком брюшины, фаллопиевых труб.

Рак яичника (РЯ) остается одной из наиболее распространенных форм гинекологических злокачественных новообразований (2-е место по частоте встречаемости) и одной из наиболее частых причин онкологической смертности (4-е место) у женщин в странах Европейского Союза, Северной Америки. В США ожидаемое в 2012 г. число впервые установленных случаев РЯ — около 22,3 тыс., случаев смерти от этого заболевания — около 15,5 тыс.; в Европе в 2008 г. зарегистрировано 69 565 пациенток с РЯ, умерли 44 280 [1, 2]. В Украине в 2011 г. зафиксировано 4 071 случай РЯ и 2 365 связанных с ним смертей [3]. Показатель выживаемости при выявлении РЯ в ранних стадиях (I–II) колеблется на уровне около 90%, III–IV стадии — 20–25%. У большинства пациенток диагностируют уже распространенное заболевание, что обуславливает высокий уровень смертности.

К настоящему времени накоплен значительный опыт лечения больных РЯ, который основан на анализе результатов многоцентровых рандомизированных исследований, включающих репрезентативные группы больных. Периодически установленные в практике стандарты лечения пересматриваются. К сожалению, несмотря на совершенствование подходов к хирургическому лечению, разработку и внедрение режимов химиотерапии (ХТ), базирующихся на применении препаратов платины и таксанов,

у большинства пациенток злокачественный процесс рецидивирует [4–6].

Если РЯ прогрессирует через ≥ 6 мес после окончания первичной терапии, его оценивают как чувствительный к препаратам платины, использование платиносодержащих режимов ХТ является важной составляющей терапии таких пациенток [7–10]. На основании результатов международного исследования III фазы AGO-OVAR/NCICCTG/EORTC (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) в 2004 г. в ряде стран Европы и в 2006 г. в США была утверждена для практики лечения пациенток с платиночувствительным рецидивирующим РЯ (РРЯ), первичным перитонеальным раком или раком фаллопиевых труб комбинация гемцитабина и карбоплатина (режим GC). Использование такой комбинации статистически существенно (по сравнению с монотерапией карбоплатином) снижало относительный риск (ОР = 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,90; $p = 0,0031$) и повышало показатели выживаемости без прогрессирования заболевания [9].

Дальнейшее повышение результативности лечения пациенток с перечисленными выше злокачественными новообразованиями связывают с приме-

нением препаратов направленного молекулярного действия, в частности, блокирующих неоангиогенез в опухолях [11–13]. В регуляции последнего (переход аваскулярной фазы роста новообразования в васкулярную) важнейшую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) [13, 14]. Показано, что VEGF высоко значим как для обеспечения физиологической функции яичников (рост доминантного фолликула, формирование желтого тела) [15, 16], так и для роста и распространения РЯ. Продукция VEGF в РЯ приводит не только к стимуляции роста эндотелия сосудов с формированием новых капилляров, но и повышению проницаемости сосудистой стенки, что способствует распространению клеток первичной опухоли через кровеносные и лимфатические сосуды, в том числе диссеминации РЯ по брюшной полости [17]. Установлено также существенное значение VEGF в развитии опухолиассоциированной иммуносупрессии у больных РЯ; по результатам мультивариантного анализа данный цитокин отнесен к независимым прогностическим факторам выживаемости указанной категории пациенток [21].

Препарат бевацизумаб (BV) (Авастин) — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (МкАТ) к VEGF-A, связывающие и нейтрализующие этот фактор, — продемонстрировал активность при РРЯ в исследовании II фазы GOG (Gynecologic Oncology Group) 170D, в котором его применяли в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед у 62 пациенток, получивших ранее 1 или 2 линии ХТ [18]. Объективный ответ (ОО) отмечали в 21% случаев (90% ДИ 12,9–31,3%) с медианой его длительности 10,3 мес. У 40,3% пациенток, продемонстрировавших ОО, продолжительность периода без прогрессирования заболевания составила 6 мес и более (ПБПЗ \geq 6 мес). Случаи гастроинтестинальной перфорации отсутствовали. В другом исследовании II фазы у 70 больных, получивших ранее 1–3 линии ХТ, применяли BV и низкие дозы циклофосфамида (в метронормном режиме, перорально). ОО отмечали в 24%, ПБПЗ \geq 6 мес — в 56% случаев. Гастроинтестинальная перфорация или фистула развились у 4 пациенток (7%) [19]. В упомянутые исследования были включены больные как с платиночувствительным, так и платинорезистентным РЯ. В исследовании II фазы [20] принимали участие 44 пациентки с платинорезистентными опухолями (1–3 линии ХТ, ПБПЗ \leq 3 мес после лечения топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином). Частота ОО — 15,9%, ПБПЗ \geq 6 мес — 27,8%. В связи с токсичностью и низкой эффективностью предшествующих линий ХТ, тяжелым общим состоянием пациенток и частотой гастроинтестинальной перфорации 11,4% исследование прекращено досрочно [20]. Снижение риска гастроинтестинальной перфорации, которое является одной из важных задач при применении BV в лечении больных РЯ, может быть до-

стигнуто, в частности, тщательным исключением поражения опухолью толстой кишки, уменьшением числа предыдущих курсов лечения, а также ранним применением этого препарата (уже в 1-й линии лечения) [22].

Упомянутые выше данные исследований II фазы послужили основанием для проведения рандомизированного исследования III фазы OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease), в котором сравнивали эффективность и токсичность лечения больных платиночувствительным РРЯ, первичным перитонеальным раком или раком фаллопиевых труб с использованием режимов GC + BV и GC + плацебо (GC + Пл) [23]. В течение 2007–2010 гг. в исследование включены 484 пациентки (в возрасте \geq 18 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом РРЯ; имевшие продолжительность ПБПЗ \geq 6 мес после платиносодержащей ХТ 1-й линии, общее состояние по шкале ECOG 0–1, адекватное функциональное состояние костного мозга, печени, почек; с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12 нед. Исключающими критериями были: использование до включения в исследование BV или других терапевтических средств, влияющих на ангиогенез; наличие других злокачественных новообразований на протяжении предыдущих 5 лет; наличие в анамнезе данных об абдоминальной фистуле, гастроинтестинальной перфорации, интраабдоминальном абсцессе; симптомы гастроинтестинальной обструкции и/или необходимость парентерального питания или гидратации; незажившие раны, язвы или перелом кости; геморрагический диатез или выраженная коагулопатия; диагностированные поражения центральной нервной системы (исключая леченные метастазы в мозг); клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания; крупные хирургические вмешательства менее чем за 28 дней до включения в исследование. Пациенток рандомизировали в основную (GC + BV, 242 больные) и контрольную (GC + Пл, 242 больные) группы, которые практически совпадали по основным демографическим и клиническим характеристикам. Средний возраст пациенток основной группы составлял 61,6 (28,0–86,0), контрольной — 60,5 (38,0–87,0) года; преобладали больные в возрасте 40–64 лет (основная группа — 64,0%, контрольная — 60,7%), европеоидной расы (90,1 и 91,7% соответственно). У большинства больных диагностирован РРЯ (основная группа — 82,6%, контрольная — 85,5%) серозного субтипа (78,1 и 83,5% соответственно); общее состояние по шкале ECOG 0 (у 75,2 и 76,4% соответственно). Циторедуктивную хирургию РРЯ не проводили в 87,6 и 90,1% случаев соответственно. У 41,3% пациенток в основной группе и у 42,1% в контрольной рецидив заболевания был установлен спустя 6–12 мес после завершения платиносодержащей ХТ, у 58,7 и 57,9% пациен-

ток соответственно — более чем через 12 мес после аналогичного первичного лечения.

Терапевтический режим GC полностью соответствовал таковому, использованному в исследовании AGO-OVAR/NCICCTG/EORTC [9]: гемцитабин 1 мг/м² в 1-й и 8-й день, карбоплатин AUC4 в 1-й день, каждый 21 день. Среднее количество циклов ХТ в обеих группах — 6 (вариации от 1 до 10; ХТ продлевали в случаях сохранения чувствительности опухоли и переносимой токсичности). BV или Пл (15 мг/кг) вводили внутривенно в 1-й день каждого цикла, до введения химиопрепаратов. После завершения циклов ХТ продолжали применение BV или Пл до прогрессирования заболевания или проявлений непереносимой токсичности. Среднее количество циклов BV составило 12 (от 1 до 43), Пл — 10 (от 1 до 36).

Эффект лечения оценивали по данным компьютерной томографии, каждые 9 нед, оценка согласно RECIST version 1.0, токсичность — по клинико-лабораторным данным согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.

На момент проведения окончательного анализа результатов исследования медиана наблюдения составила 24 мес. Отмечено двукратное снижение риска прогрессирования болезни и статистически достоверное повышение ПБПЗ у пациенток, получавших BV, по сравнению с Пл: медиана ПБПЗ в основной группе — 12,4 мес, в контрольной — 8,4 мес (ОР 0,484; 95% ДИ 0,388–0,605; log-rank $p < 0,0001$) (рисунок). Согласно статистическому анализу, проведенному независимым проверочным комитетом (Independent Review Committee — IRC), медианы ПБПЗ составили соответственно 12,3 против 8,6 мес (ОР 0,451; 95% ДИ 0,351–0,580; log-rank $p < 0,0001$).

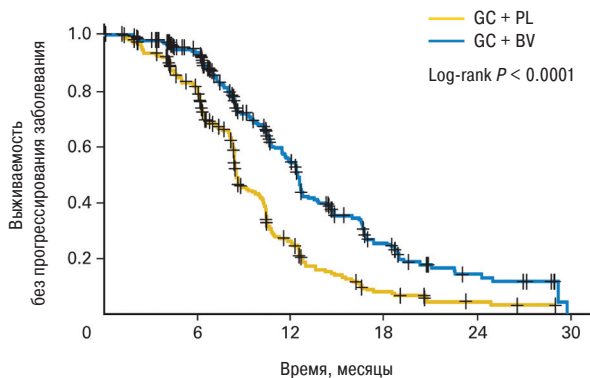


Рисунок. Выживаемость без прогрессирования заболевания пациенток основной (GC + BV) и контрольной (GC + Пл) групп (оценка по Каплану — Мейеру) [23].

Полученные данные подтвердились и при анализе подгрупп, выделенных на основании показателей возраста, общего состояния (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status — ECOG PS), проведения циторедуктивной операции, локализации опухоли, времени после окончания платиносодержащей ХТ, размера опухолевого поражения, уровня СА125 (таблица).

Таблица

Эффективность включения BV в терапию гемцитабином и карбоплатином (режим GC) у больных РРЯ [23]

Подгруппы для анализа ОР	n	Медиана ПБПЗ, мес		HR (95% ДИ)
		GC + BV (n = 242)	GC + Пл (n = 242)	
Все пациентки	484	12,4	8,4	0,49 (0,40–0,61)
Возраст, годы				
< 65	306	12,5	8,5	0,47 (0,36–0,62)
> 65	178	12,3	8,4	0,50 (0,34–0,72)
ECOG PS				
0	367	12,5	8,6	0,47 (0,36–0,60)
1	116	10,6	8,3	0,61 (0,39–0,95)
Циторедуктивная операция				
Да	54	16,7	7,5	0,50 (0,24–1,01)
Нет	430	12,3	8,4	0,49 (0,39–0,62)
Локализация первичной опухоли				
Фаллопиева труба	29	14,6	8,3	0,66 (0,27–1,62)
Яичник	407	12,5	8,5	0,46 (0,36–0,58)
Перитонеальная карцинома	48	8,3	9,4	0,55 (0,28–1,09)
Время после окончания платиносодержащей ХТ, мес				
< 12	171	7,4	12,5	0,36 (0,25–0,53)
12–24	209	8,6	12,3	0,52 (0,37–0,72)
> 24	104	11,6	16,6	0,62 (0,38–1,01)
Размер опухолевого поражения, мм				
≤ медианы (59,0)	244	8,5	12,6	0,49 (0,36–0,66)
> медианы	240	8,4	11,4	0,48 (0,35–0,66)
СА-125, ед./мл				
≤ 35	120	10,2	12,5	0,51 (0,32–0,80)
> 35	338	8,3	12,3	0,47 (0,37–0,61)

Вторичными результатами исследования OCEANS были уровень ОО, медиана длительности ответа, общая выживаемость. Применение BV сопровождалось статистически достоверным увеличением ОО на 21,1% (ОО в основной группе составил 78,5% (у 190 из 242 пациенток), в контрольной — 57,4% (у 139 из 242 пациенток), $p < 0,0001$). В обеих группах в большинстве случаев зафиксирован частичный ответ: в основной — у 61,2% (у 148 из 242 пациенток), контрольной — у 48,3% (у 117 из 242 пациенток). Длительность ответа в основной группе составила 10,4 мес, в контрольной — 7,4 мес (ОР 0,534; 95% ДИ 0,408–0,698).

Анализ общей выживаемости, проведенный по состоянию на 17.09.2010 и 29.08.2011, показал, что к этому времени в обеих группах умерли соответственно 141 (29,0%) и 235 (48,6%) пациенток, подавляющее большинство летальных исходов связано с прогрессированием РЯ. Медиана общей выживаемости в основной группе составляет 35,5 и 33,3 мес соответственно против 29,9 и 35,2 мес в контрольной группе (ОР 0,751; 95% ДИ 0,537–1,052; ОР 1,027; 95% ДИ 0,792–1,331).

Токсические эффекты проводимого лечения (степень III–V) отмечали у 89,5% пациенток в основной группе и у 82,4% в контрольной; частота серьезных осложнений — 34,8 и 24,9% соответственно. В основной группе значительно чаще, чем в контрольной диагностировали гипертензию III и выше степени (17,4 против 0,4%) и протеинурию

III и выше степени (8,5 против 0,9%). Наиболее частым токсическим эффектом в обеих группах была нейтропения IV и выше степени: у 20,6% больных основной группы и у 21,9% контрольной. В период применения BV гастроинтестинальная перфорация не отмечали, после завершения лечения (34 цикла BV, 69 дней после последнего введения) данная патология развилась у 2 пациенток.

Авторы делают вывод, что сочетание BV со стандартной платиносодержащей ХТ (режим GC) при лечении пациенток с платиночувствительным РРЯ приводит к двукратному снижению риска прогрессирования болезни и увеличению медианы ПБПЗ на 4 мес, не повышая значительно токсичность терапии. Следует отметить, что согласно последнему консенсусу Gynecologic Cancer InterGroup беспрогрессивная выживаемость и длительность периода без прогрессирования болезни являются наиболее значимыми показателями при оценке эффективности режимов лечения больных платиночувствительным РРЯ [24].

В дополнение к изложенному целесообразно отметить, что эффективность раннего применения BV в комбинации с паклитакселом и карбоплатином у больных РЯ продемонстрирована в 2 больших рандомизированных исследованиях фазы III ICON 7 и GOG 218, в которых также отмечали улучшение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания [25–29]. На основании результатов этих исследований в декабре 2011 г. European Medicines Agency утверждена комбинация BV + паклитаксел + карбоплатин для использования в первой линии лечения пациенток с РРЯ в странах Европейского Союза. Таким образом, позитивный эффект сочетания BV с различными режимами ХТ в разных линиях лечения пациенток с РЯ продемонстрировал в настоящее время в 3 крупных международных исследованиях фазы III: ICON 7, GOG 218 и OCEANS.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R, Naishadham MA, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Can J Clin* 2012; **62**: 10–29.
2. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2008 database—Summary table by cancer. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцерреєстру України 2012; (13): 52–3.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2519–29.
5. Carter JS, Downs LS. Ovarian cancer tests and treatment *Female Patient* 2011; **36** (4): 30–5.
6. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer & Primary Peritoneal Cancer, Version 2.2011, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), National Comprehensive Cancer Network. [PDF Adobe Reader Document — requires free registration and log-in at NCCN.org].
7. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, *et al*. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; **361**: 2099–106.

8. Gonzales-Martin AJ, Calvo E, Bover I, *et al*. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; **16**: 749–55.
9. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, *et al*. Gencitabine plus carboplatin copared with carboplatin in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4699–707.
10. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, *et al*. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3323–9.
11. Raja FA, Hook JM, Ledermann JA. Biomarkers in the development of anti-angiogenic therapies for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**: 662–72.
12. El-Arab LRE, Swellam M, El-Mahdy MM. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: Impact on VEGF. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2012; **24**: 15–22.
13. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; **19**: 329–37.
14. Ali-Fehmi R, Morris RT, Bandyopadhyay S, *et al*. Expression of cyclooxygenase-2 in advanced stage ovarian serous carcinoma: Correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and survival. *Amer J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 819–25.
15. Kaczmarek MM, Schams D, Ziecik AJ. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology — an overview. *Reprod Biol* 2005; **5**: 111–36.
16. Зенкина ВГ, Солодкова ОА, Погукай ОН, Каредина ВС. Современные представления об интраорганный регуляции фолликулогенеза в яичнике. *Совр пробл наук образов* 2012; (2). (www.science-education.ru/102-5739).
17. Moghaddam MS, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31**: 143–62.
18. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, *et al*. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5165–71.
19. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, *et al*. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 76–82.
20. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, *et al*. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5180–6.
21. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, *et al*. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 3193–7.
22. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007; **107**: 118–23.
23. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, *et al*. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2039–45.
24. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, *et al*. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; **21**: 750–5.
25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, *et al*. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2473–83.
26. Burger RA, Brady MF, Rhee J, *et al*. Independent radiology review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV)

in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; **29**: 337s (suppl 15; abstr 5023).

27. Perren T, Swart AC, Pfisterer J, *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2484–96.

28. Kristensen G, Perren T, Qian W, *et al.* Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 781s (suppl 15; abstr LBA5006).

29. European Medicines Agency: Avastin (bevacizumab) product page (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).

EFFICIENCY OF COMBINATION OF BEVACIZUMAB AND CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE AND CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH PLATINUM-SENSITIVE RECURRENT OVARIAN, PRIMARY PERITONEAL, OR FALLOPIAN TUBE CANCER

Summary. *The results of randomized clinical trials that have examined the efficacy and safety of bevacizumab (Avastin) in combination with platinum-based chemotherapy regimens in patients with ovarian cancer in different clinical situations are presented. The focus is on published in June 2012,*

the results of a large phase III studies, which demonstrated improvements in progression-free survival against the acceptable toxicity of the combination of bevacizumab, gemcitabine and carboplatin (regimen GC) in the treatment of patients with relapsing platinum-sensitive ovarian, primary peritoneal cancer, fallopian tubes.

Key words: ovarian cancer, recurrence, chemotherapy, gemcitabine, carboplatin, bevacizumab (Avastin), efficacy, toxicity.

Адрес для переписки:

ООО «Рош Украина»

БЦ «Леонардо»

Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

Публикация подготовлена редакцией по материалам статьи Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. «OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer» (J Clin Oncol 2012; 30: 2039–45), предоставленной ООО «Рош Украина».