

Метастатический колоректальный рак: профилактика, контроль и методы коррекции нежелательных явлений на фоне терапии регорафенибом

М.И. Секачева¹, Н.Н. Багмет², В.И. Алипов¹

Адрес для переписки: Марина Игоревна Секачева, sekach_rab@mail.ru

Мультикиназный ингибитор регорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при неэффективности противоопухолевой терапии на основе оксалиплатина и иринотекана, а также таргетной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Однако максимального эффекта от терапии регорафенибом можно добиться, только учитывая профиль нежелательных явлений, возникающих при его использовании, а также проводя их своевременную диагностику и успешную профилактику. Нередко продолжительность терапии регорафенибом определяется не столько его эффективностью в отношении опухолевого процесса, сколько искусством и подготовленностью врача своевременно и рационально купировать побочные эффекты и поддерживать адекватный режим дозирования.

Ключевые слова: регорафениб, метастатический колоректальный рак, ладонно-подошвенный синдром, профиль токсичности

Анализ профиля токсичности

На сегодняшний день опубликовано свыше 40 работ, посвященных оценке не только эффективности регорафениба, но и профиля его токсичности. В самый крупный анализ безопасности включено 21 исследование [1]. Данные о безопасности, полученные в исследованиях III фазы, приведены в табл. 1 [2] и 2 [3].

Общая частота всех нежелательных явлений

Согласно результатам большинства исследований, частота побочных эффектов первой – четвертой

степени варьируется от 80 до 100% [2, 3, 4–6]. Исключение составляет ретроспективное исследование К. Корескова и соавт. [7], в котором общая частота нежелательных явлений была значительно ниже – 12%. Как показывает наш опыт наблюдения за 25 пациентами с метастатическим колоректальным раком, получавшими регорафениб, нежелательные явления имели место в 94% случаев. Однако необходимо отметить, что в регистрационных исследованиях в группе плацебо также фиксировалась схожая общая частота нежелательных явлений, поэтому данный показатель отра-

жает скорее исходные характеристики пациентов.

В исследованиях CORRECT [2] и CONCUR [3] у 54% пациентов, получавших регорафениб, зарегистрированы нежелательные явления третьей степени (14 и 15% пациентов в группах плацебо соответственно). В исследовании II фазы A.L.A. Wong и соавт. [8] побочные явления третьей степени наблюдались в 46% случаев. Исключение – исследование К. Корескова и соавт. [7], в котором токсичность третьей степени зафиксирована только у 3,4%. В целом во всех проспективных и ретроспективных исследованиях данный показатель варьировался от 24 до 60%. Нежелательные явления третьей-четвертой степени у российских пациентов отмечались в два раза реже, чем в исследовании CONSIGN (28 против 57%).

В исследовании эффективности и профиля токсичности при использовании на старте терапии сниженной дозы [9] эти данные представлены не были. Наиболее частыми побочными явлениями третьей степени были ладонно-подошвенный синдром и артериальная гипертензия. Наш опыт применения также подтверждает, что при использовании регорафениба на первый план выходят ладонно-подошвенный синдром и артериальная гипертензия. При оценке токсичности терапии любой степени тяжести чаще регистрировались ладонно-подошвенный синдром

(50%) и артериальная гипертензия (50%) (табл. 3).

Ладонно-подошвенный синдром

Частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней выраженности варьируется от 25 до 86%, но в большинстве исследований этот показатель $\geq 50\%$, что согласуется и с нашими данными. Ладонно-подошвенный синдром также лидирует в группе побочных явлений третьей степени. В двух исследованиях III фазы [2, 3] третья степень ладонно-подошвенного синдрома зафиксирована у 17 и 16% пациентов. В других исследованиях частота данного синдрома варьировалась от 0 до 38%, чаще в верхнем диапазоне этих колебаний.

По нашим наблюдениям, ладонно-подошвенный синдром на фоне применения регорафениба отличается ранним началом (в первые одну – три недели от начала терапии), очень быстрым прогрессированием (несмотря на ежедневный режим посещения врача, в ряде случаев за несколько дней выраженность синдрома достигает третьей степени), склонностью к выраженному кератозу с последующим формированием глубоких болезненных трещин. Особенно опасен для пациентов летний период, когда в условиях повышенной влажности усиливается трение на стопах. Крайне важно информировать больных о том, что при появлении первых признаков (болезненность, покраснение) следует обратиться к лечащему врачу для контроля и оценки развития нежелательного эффекта. Своевременная диагностика, до появления серьезных кожных дефектов, и снижение дозы препарата позволяют продолжать лечение и гарантируют достижение оптимального результата. Возникновение глубоких трещин требует приостановки терапии. Несколько несвоевременно диагностированных эпизодов способны полностью изменить ход лечения: продолжительность перерывов может превысить длительность приема препарата, что негативно отразится на эффективности лечения.

Таблица 1. Результаты исследования CORRECT: профиль безопасности препарата регорафениб

Нежелательное явление, %	Стиварга® (регорафениб) (100 мг) + поддерживающая терапия (n = 500)			Плацебо + поддерживающая терапия (n = 253)		
	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень
Слабость	47	9	< 1	28	5	< 1
Ладонно-подошвенный синдром	47	17	0	8	< 1	0
Диарея	34	7	< 1	8	1	0
Анорексия	30	3	0	15	3	0
Изменение голоса	29	< 1	0	6	0	0
Повышение артериального давления	28	7	0	6	1	0
Воспаление слизистой оболочки рта	27	3	0	4	0	0
Сыпь/шелушение	26	6	0	4	0	0
Тошнота	14	< 1	0	11	0	0
Снижение веса	14	0	0	2	0	0
Лихорадка	10	1	0	3	0	0

Таблица 2. Результаты исследования CONCUR: профиль безопасности препарата регорафениб

Нежелательное явление, %	Стиварга® (регорафениб) (100 мг) + поддерживающая терапия (n = 136)			Плацебо + поддерживающая терапия (n = 68)		
	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень	все степени тяжести	3-я степень	4-я степень
Ладонно-подошвенный синдром	74,3	16,2	–	5,9	0	–
Повышение уровня билирубина	48,5	7,4	4,4	20,6	4,4	0
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	31,6	8,1	0	17,6	1,5	0
Диарея	29,4	2,2	0	7,4	1,5	0
Дисфония/охриплость голоса	28,6	0,7	–	0	0	–
Повышение артериального давления	25,0	11,8	0	5,9	4,4	0
Слабость	22,1	2,9	–	10,3	1,5	–
Гипокалиемия	13,2	5,9	0	0	0	0
Гипофосфатемия	11,8	8,8	0	0	0	0
Макулопапулезная сыпь	11,8	4,4	–	1,5	0	0
Снижение уровня тромбоцитов	11,8	2,9	0,7	1,5	0	0
Снижение уровня лейкоцитов	10,3	2,2	0	0	0	0

Таблица 3. Сравнительный анализ спектра нежелательных явлений на фоне применения регорафениба

Нежелательное явление любой степени тяжести, %	CORRECT	Российская популяция (n = 25)
Утомляемость	47	25
Ладонно-подошвенный синдром	47	55
Диарея	34	10
Изменения голоса	29	10
Повышение артериального давления	28	50
Воспаление слизистой оболочки полости рта	27	13
Сыпь/шелушение	26	22
Лихорадка	10	25

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы регорафениба на фоне кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизод кожной токсичности	Коррекция дозы препарата Стиварга® (регорафениб)
Первая	Любой	Лечение препаратом продолжить в той же дозе и немедленно начать симптоматическую поддерживающую терапию
Вторая	Первый	Снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) и немедленно начать поддерживающую терапию В отсутствие улучшения в течение семи дней приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Второй или отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение семи дней	Приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Третий	Приостановить терапию препаратом до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Четвертый	Терапию препаратом следует прекратить
Третья	Первый	Немедленно начать поддерживающую терапию Приостановить терапию препаратом минимум на семь дней до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка) Повторное увеличение дозы препарата – по рекомендации врача
	Второй	Немедленно начать поддерживающую терапию Приостановить терапию препаратом минимум на семь дней до достижения 0–1-й степени кожной токсичности При возобновлении терапии снизить дозу препарата на 40 мг (одна таблетка)
	Третий	Терапию препаратом следует прекратить

Благодаря пероральному приему (четыре таблетки) можно легко корректировать дозу регорафениба, при необходимости снижая ее на 25 и 50% (табл. 4). В связи с этим основной акцент при ведении пациентов необходимо делать именно на диагностике и контроле побочных эффектов, особенно в первый месяц терапии.

Кожная токсичность

Различные поражения кожи нередки. Вероятность развития любого варианта кожной токсичности в исследовании CORRECT [2] составила 34%, в исследовании CONCUR [3] – 6,6%. Третья степень токсичности развивалась относительно редко (около 6% случаев). Начало терапии с редуцированной дозы не повлияло на развитие кожной

токсичности [9]. По нашему мнению, кожная токсичность проявлялась генерализованной папулезной сыпью, что требовало перерыва в терапии. Однако после купирования сыпи реинтродукция регорафениба не сопровождалась повторным возникновением сыпи. Это означает, что тактика перерыва в лечении с его дальнейшим продолжением в прежней дозе вполне оправдана.

Артериальная гипертензия

Частота артериальной гипертензии всех степеней выраженности в исследовании CORRECT составила 28%, в исследовании CONCUR – 23% [2, 3]. В других исследованиях на фоне применения регорафениба частота варьировалась от 11 до 47%. В исследованиях III фазы в группах

регорафениба артериальная гипертензия третьей степени отмечалась в 7,2 и 11% случаев. В нашей практике наиболее значимые эпизоды повышения артериального давления на фоне приема регорафениба возникали у относительно молодых пациентов, не имевших в анамнезе артериальной гипертензии и не получавших исходно гипотензивной терапии. Тем не менее во всех случаях удалось сохранить режим дозирования регорафениба за счет проведения стандартной гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов.

Диарея

В исследованиях CORRECT [2] и CONCUR [3] в группе регорафениба диарея любой степени фиксировалась у 34 и 18% пациентов соответственно. В других исследованиях частота диареи варьировалась от 3,1 до ≥30% [4–8]. Начало терапии с редуцированной дозы способствовало уменьшению частоты диареи с 27 до 5% [9]. Максимальная частота диареи третьей степени 7,2% зафиксирована в исследовании CORRECT [2]. Значимое уменьшение риска развития диареи при начале терапии с редуцированной дозы свидетельствует о дозозависимости данного побочного эффекта, что еще раз подтверждает необходимость своевременной диагностики и коррекции дозы.

Слабость

Слабость была частым побочным эффектом во всех исследованиях регорафениба. В исследовании CORRECT [2] слабость отмечали 48% пациентов, в исследовании CONCUR – 17% пациентов [3], слабость третьей степени – 9,6 и 2,9% больных соответственно.

В отличие от группы с полной дозой в группе с исходно редуцированной начальной дозой регорафениба [9] наблюдалось снижение на 15% частоты развития слабости.

В рандомизированном исследовании II фазы [10] оценивали влияние дексаметазона на развитие слабости и утомляемости у пациентов, при-

нимавших регорафениб. Существенной разницы между группами не установлено. Учитывая тяжесть общего состояния пациентов, которым показана терапия регорафенибом, на практике сложно дифференцировать слабость, обусловленную основным заболеванием, и слабость, связанную с приемом регорафениба. Пробная редукция дозы может стать своеобразным дифференциально-диагностическим тестом.

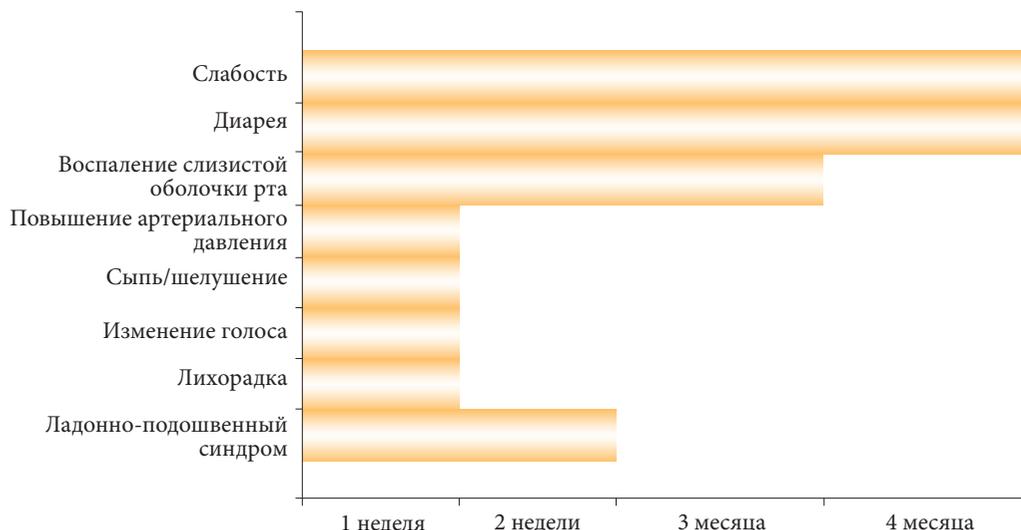
Гепатотоксичность

Гепатотоксичность, определяемая как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) либо гипербилирубинемия, регистрировалась часто (АЛТ – 24–59%, АСТ – 24–81%, гипербилирубинемия – 1,1–59%) [1].

Во всех исследованиях зафиксирована примерно одинаковая частота развития гепатотоксичности третьей степени – от 6 [1] до 16%. Изменения других лабораторных показателей отмечались редко (до 15%).

Разработанные рекомендации по модификации дозы и прекращению терапии в случае развития гепатотоксичности позволяют снизить риск необратимого повреждения печени. В когорте пациентов, находившихся под наблюдением в Российском научном центре хирургии (РНЦХ) им. акад. Б.В. Петровского, значимое повышение концентрации общего билирубина во всех случаях становилось первым симптомом развития механической желтухи на фоне роста метастатических очагов в печени или лимфатических узлах в воротах печени. Таким образом, при повышении уровня билирубина в два-три раза следует проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости и через пять – семь дней – контрольное обследование.

В исследовании 2017 г. с участием 123 пациентов, принимавших регорафениб, ладонно-подошвенный синдром чаще регистрировался у больных, ответивших на лечение и в дальнейшем получивших свыше шести курсов терапии регорафенибом. В то же время у пациентов с менее продолжительным ответом на лечение регорафенибом (менее



Медиана времени до развития нежелательных явлений от начала приема регорафениба

шести циклов) чаще фиксировалась гипербилирубинемия. На наш взгляд, в такой ситуации гипербилирубинемия – один из ограничивающих факторов для продолжения терапии регорафенибом. Однако ладонно-подошвенный синдром вполне может служить предиктивным маркером длительного ответа на терапию [11].

Модификация дозы и прекращение терапии

На фоне терапии регорафенибом часто требуется коррекция дозы. Частота модификации дозы колеблется от 50 до 91%. Частота прерывания терапии из-за побочных эффектов составила 17% в исследовании CORRECT [2] и 14% в исследовании CONCUR [3].

В российской популяции пациентов, находившихся под наблюдением в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, отмена терапии (15 против 25%) и снижение дозы регорафениба (40 против 74%) из-за развившейся токсичности имели место почти в два раза реже, чем в исследовании CONSIGN [5].

Периодичность наблюдения

Практически все нежелательные явления возникают в течение первых четырех недель терапии (рисунок). Регулярный мониторинг, проводимый именно в эти сроки, позволяет, в частности, изменять дозу препарата, то есть своевременно

корректировать лечение, не прерывая его. На наш взгляд, регорафениб целесообразно назначать пациентам с сохранным общим статусом, поскольку в этом случае препарат лучше переносится и возможен его длительный прием.

С учетом стоимости лечения поиск маркеров, предсказывающих эффективность терапии регорафенибом, по-прежнему крайне актуален [12]. В связи с этим особый интерес представляет динамика онкомаркеров (РЭА (раковый эмбриональный антиген) и СА (cancer antigen, раковый антиген) 19-9) в ответ на терапию регорафенибом [13].

В исследовании доказано, что снижение концентрации СА 19-9 через 28 дней от начала лечения регорафенибом статистически достоверно является фактором прогноза ответа на лечение, что делает целесообразным применение наряду с визуализационными методами исследования мониторингирования уровня СА 19-9 для оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Таким образом, именно непрерывность лечения в течение первого месяца может стать определяющим фактором будущего ответа.

Заключение

Последние десятилетия в лечении метастатического колоректального рака достигнуты определенные успехи благодаря более активному

применению хирургических методов с удалением метастатических очагов, внедрению новых, в том числе таргетных, препаратов. Однако полностью проблема лечения не решена. От врача по-прежнему

требуется внимание к деталям, мгновенное реагирование в случае развития побочных эффектов.

Регорафениб прочно занял свое место в ряду препаратов, применяемых для лечения метастатического

колоректального рака. Доказанная эффективность и поддающийся коррекции профиль токсичности позволяют широко использовать препарат у пациентов с таким заболеванием [14]. ☺

Литература

1. Røed Skårderud M., Polk A., Kjeldgaard Vistisen K. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review // *Cancer Treat. Rev.* 2018. Vol. 62. P. 61–73.
2. Grothey A., van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
3. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
4. Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J.-F. et al. LBA-05 results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. Suppl. 4.
5. Zanwar S., Ostwal V., Gupta S. et al. Toxicity and early outcomes of regorafenib in multiply pre-treated metastatic colorectal adenocarcinoma-experience from a tertiary cancer centre in India // *Ann. Transl. Med.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 74.
6. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program // *BMC Cancer.* 2016. Vol. 16. ID412.
7. Kopeckova K., Buchler T., Bortlicek Z. et al. Regorafenib in the real-life clinical practice: data from the Czech Registry // *Target. Oncol.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 89–95.
8. Wong A.L.A., Sinha A., Gopinathan A. et al. Pharmacodynamic effects of regorafenib in metastatic colorectal carcinoma (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. e14507.
9. Hasan T., Mamo A., Kavan T. et al. Canadian experience managing dose intensity of regorafenib in relation to safety and clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 2016.
10. Секачева М.И., Багмет Н.Н. Применение регорафениба при метастатическом колоректальном раке в реальной клинической практике // *Современная онкология.* 2016. Т. 18. № 3. С. 43–47.
11. Miyamoto Y., Yuki S., Shimokawa M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of prophylactic dexamethasone (dex) therapy for fatigue and malaise due to regorafenib in patient (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): (KSCC1402/ HGCSG1402) // *J. Clin. Oncol.* 2016.
12. Martinelli E., Sforza V., Cardone C. et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment // *ESMO Open.* 2017. Vol. 2. P. e000177.
13. Komori A., Taniguchi H., Hamauchi S. et al. Serum CA19-9 response is an early predictive marker of efficacy of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer // *Oncology.* 2017.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стиварга № ЛП-003405 от 23.08.2017.

Metastatic Colorectal Cancer: Prevention, Control and Methods of Adverse Events Correction in the Case of Regorafenib Therapy

M.I. Sekacheva¹, N.N. Bagmet², V.I. Alipov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

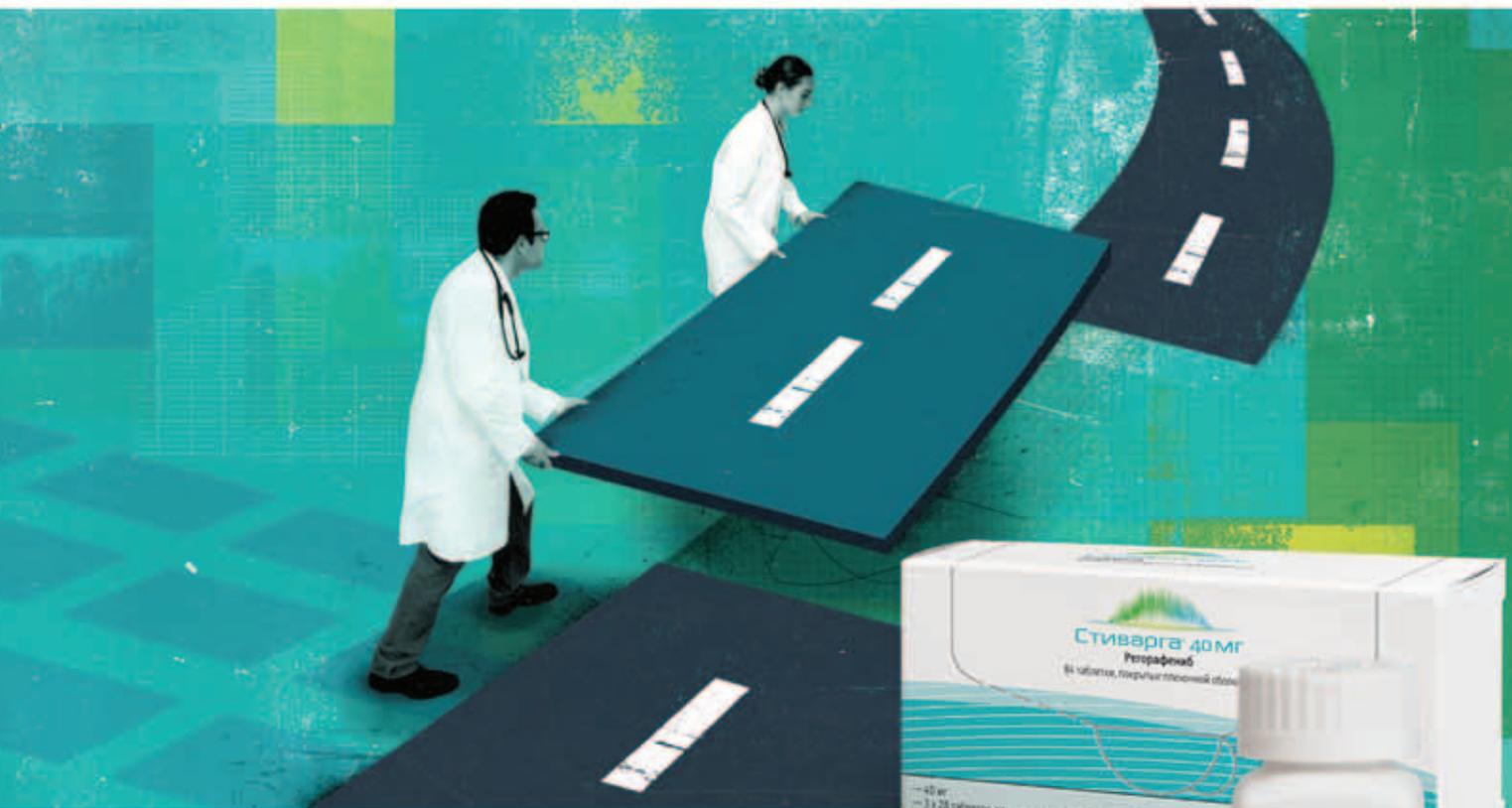
Contact person: Marina Igorevna Sekacheva, sekach_rab@mail.ru

Multikinase inhibitor regorafenib significantly improves progression-free survival and overall survival in the case of the ineffectiveness of anticancer therapy based on oxaliplatinum and irinotecan, as well as targeted therapy in patients with metastatic colorectal cancer. However, the maximum effect of therapy can be achieved only by taking into account the profile of undesirable phenomena appearing in the case of using of regorafenib, ensuring their timely diagnosis and successful prevention. Often, the duration of treatment with regorafenib is determined not so much by its effectiveness in relation to the tumor process, but by the skill and competency of the doctor to stop side timely rationally as well as to maintain an adequate dosing regimen.

Key words: regorafenib, metastatic colorectal cancer, palm-plantar syndrome, toxicity profile



Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с МКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА®/STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); Неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). Тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести, при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль,

снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагнемия, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (MHO).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.

МКРР – метастатический колоректальный рак.

Для специалистов здравоохранения.

Реклама
L.RU.MKT.01.2018.0721

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Телефон: +7 (495) 234 2000. www.pharma.bayer.ru