

Přehled biologické léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu

Tomáš Büchler, Jana Čejková

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Rozpoznání významu receptoru HER2/neu pro lidský epidermální růstový faktor bylo velkým pokrokem v individualizaci léčby pacientek s karcinomem prsu. HER 2 je klíčovým regulátorem apoptózy nádorových buněk. Nadměrná exprese HER2 umožňuje trvalou aktivaci signálních cest a působí jako faktor podněcující nádorový růst u karcinomu prsu. Biologickou léčbou, která blokuje receptor HER2 je dosaženo zlepšení výsledků léčby. Mezi dostupné látky blokující HER2 receptor se řadí trastuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib a pertuzumab.

Klíčová slova: karcinom prsu, HER2, cílená léčba, trastuzumab, trastuzumab emtansin, pertuzumab, lapatinib.

Overview of biological therapy for HER2-positive metastatic breast cancer

Recognition of the importance of the HER2/neu receptor for the human epidermal growth factor has been a major progress in individualizing the treatment in patients with breast cancer. HER2 is a key regulator of tumour cell apoptosis. Overexpression of HER2 enables permanent activation of signalling pathways and acts as a factor stimulating tumour growth in breast cancer. Biological therapy that blocks the HER2 receptor results in improved treatment outcomes. Available agents blocking the HER2 receptor include trastuzumab, trastuzumab emtansine, lapatinib, and pertuzumab.

Key words: breast cancer, HER2, targeted therapy, trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab, lapatinib.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 8–12

Úvod

Karcinom prsu je v České republice nejčastějším maligním onemocněním u žen. V roce 2011 bylo zjištěno 7 076 nových případů karcinomu prsu u žen a 2041 pacientek na tuto diagnózu zemřelo. Z dlouhodobého hlediska je trend incidence stoupající, zejména u mladších žen (≤ 40 let) ale v současnosti dochází k mírnému poklesu mortality (1).

Přibližně u 15–20% pacientek s karcinomem prsu se v nádorových buňkách detekuje zvýšená exprese HER2, která bývá způsobena amplifikací genu *her-2* (2). V České republice se výskytem HER2-pozitivního karcinomu prsu zabývá projekt MAGISTER, jehož výsledky ukazují na asi 16% podíl tohoto podtypu mezi všemi případy karcinomu prsu (3). Tato zvýšená exprese je spojena s vyšším rizikem relapsu a progresu u všech stadií karcinomu prsu (4).

Karcinom prsu je značně heterogenní onemocnění jak po stránce morfologické, tak po stránce genetické. Receptor HER2/neu je transmembránový receptor s tyrozinkinázovou aktivitou z rodiny receptorů pro růstové faktory EGFR/ Erb-B/HER. Rodina HER receptorů je tvořena čtyřmi typy transmembránových receptorů s tyrosin kinázovou aktivitou, které se nacházejí na povrchu buněk. Pro přenos signálu prostřednictvím HER receptorů jsou zapotřebí tři prvky (receptorový ligand, HER receptor a partner pro dimerizaci).

HER 2 je klíčovým regulátorem apoptózy nádorových buněk. Receptor HER 2 se neaktivuje

vazbou ligandu, ale může tvořit heterodimery s ostatními receptory skupiny HER a při vysoké expresi i homodimery, což spouští intracelulární signalizační kaskádu vedoucí k proliferaci buňky a působící antiapoptoticky (5). Nadměrná exprese HER2 umožňuje trvalou aktivaci signálních cest a působí jako faktor podněcující nádorový růst u karcinomu prsu. Zvýšená exprese tohoto receptoru je spojena s rezistencí k chemoterapii, hormonální léčbě a s agresivnějším biologickým chováním. Biologickou léčbou, která blokuje receptor HER2, je dosaženo dobrého klinického efektu, tedy zlepšení výsledků léčby. Mezi dostupné látky blokující HER2 receptor se řadí trastuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib a pertuzumab.

Přestože vývoj léčby cílené na HER2 změnila prognózu pacientek s HER2⁺ karcinomem prsu, u metastazujícího onemocnění je relativně častá primární rezistence na léčbu a téměř u všech pacientek dojde k sekundární rezistenci projevující se progresí po různě dlouhé odpovědi na léčbu. Navíc až u 50% pacientek s metastatickým HER2 pozitivním karcinomem prsu časem dojde ke vzniku mozkových metastáz.

Přehled dostupných léků zaměřených proti receptoru HER2

2.1. Trastuzumab

Trastuzumab je humanizovaná rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka, která

se váže na extracelulární doménu receptoru HER2. V klinických studiích se prokázalo, že má synergický nebo aditivní účinek s mnoha chemoterapeutiky. V současné době se používá jak v adjuvantní léčbě, tak v léčbě pokročilého metastazujícího karcinomu prsu.

U metastatického karcinomu prsu s prokázanou zvýšenou expresí nebo amplifikací HER2 je zaznamenáváno 12–35% objektivních léčebných odpovědí na monoterapii trastuzumabem (6). Léčba bývá obvykle dobře tolerována a nejčastějším nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, která se projevuje snížením systolické funkce. Riziko kardiotoxicity je vyšší u pacientek předléčených antracyklyny.

Zásadní randomizovaná studie, která prokázala účinnost trastuzumabu v léčbě metastatického karcinomu prsu, byla publikována v roce 2001 Slamonem a spolupracovníky. V této studii bylo 469 pacientek s metastatickým karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER2 randomizováno ke standardní chemoterapii nebo k standardní chemoterapii s trastuzumabem. Přidání trastuzumabu prodloužilo čas do progresu ze 4,6 na 7,4 měsíce ($p < 0,001$), celkové přežití bylo prodlouženo z 20 měsíců na 25 měsíců ($p = 0,01$) a vedlo k vyššímu procentu objektivních odpovědí na léčbu (32% vs. 50%). Riziko úmrtí v prvním roce po diagnóze metastatického karcinomu se snížilo z 33% na 22%. V této studii byla poprvé detekována značná kardiotoxicita trastuzumabu, zvláště pokud se

podává konkomitantně s antracykliny. Selhání srdce stupně III a IV podle NYHA klasifikace se vyskytlo až u 16% pacientek léčených kombinací antracyklin, cyklofosfamid a trastuzumab (7).

V randomizované studii M77001 se potvrdila účinnost a bezpečnost kombinace trastuzumabu s taxany, což je v současnosti dominantní kombinovaný režim pro pacientky s HER2 pozitivním nádorem. Trastuzumab se podával v týdenní dávce 2 mg/kg do progresu s nasycovací první dávkou 4 mg/kg. Kombinace trastuzumab plus docetaxel měla oproti monoterapii docetaxelem lepší výsledky ve všech sledovaných parametrech – v procentu léčebných odpovědí (61 % vs. 34 %; $p = 0,0002$), v celkovém přežívání (31 vs. 23 měsíců; $p = 0,0325$) a v času do progresu (12 vs. 6 měsíců; $p = 0,0001$). V této studii nebyla zjištěna významná incidence kardiálního selhání a další toxicity kombinační léčby byly také srovnatelné s kontrolním ramenem (8).

Dávkování trastuzumabu je buď v třítydenním, nebo v týdenním režimu. Pacientky s metastatickým karcinomem prsu mají být léčeny trastuzumabem do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity.

V dnešní době je již dostupná subkutánní forma trastuzumabu, která nabízí mnohé výhody pro pacientky. Podle studie fáze III HANNAH přináší srovnatelnou účinnost jako intravenózní trastuzumab ve stejných indikacích. Trastuzumab v subkutánní formě představuje alternativu k intravenóznímu podání. Je méně invazivní a aplikace trvá 5 minut oproti 30–90minutové nitrožilní infuzi (9). Dávka podkožního trastuzumabu je 600 mg jednou za 3 týdny a nezáleží na tělesném povrchu pacientky.

2.2. Trastuzumabemtansin (T-DM1)

TDM1 neboli trastuzumab emtansin je konjugát protilátka-léčivo. Jeho součástí jsou trastuzumab a cytostatikum mertansin (derivát maytansinu) spojené kovalentním můstkem, který se uvolní po endocytóze molekuly. Mikrotubulární inhibitor mertansin se tudíž uvolňuje jen v buňkách s expresí HER2. Trastuzumabemtansin má zachovaný anti-HER2 účinek a protinádorovou aktivitu nekonjugovaného trastuzumabu, k níž se přidává řízená cytotoxická aktivita mertansinu.

Je indikován k léčbě pacientů s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu, kteří jsou předléceni trastuzumabem a taxany. Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg.

Proběhla multicentrická randomizovaná studie fáze III u pacientek s generalizovaným HER2-pozitivním karcinomem prsu, které by-

ly předlécené režimem taxan a trastuzumab. V jednom rameni této studie nazvané EMILIA byl podáván trastuzumab emtansin a v druhém lapatinib s kapecitabinem. Střední doba přežití bez progresu byla u skupiny léčené TDM 19,6 měsíce a u skupiny léčené lapatinibem s kapecitabinem 6,4 měsíce.

U nemocných ve studii EMILIA, které měly v době zahájení léčby mozkové metastázy, se v rameni TDM1 prokázalo statisticky významné prodloužení celkového přežití (26,8 versus 12,9 měsíce, $p = 0,008$).

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nevolnosti (39% všech léčených pacientek, všechny stupně závažnosti toxicity), únava (35%) trombocytopenie (28%) a zvracení (18%), z laboratorních odchylek pak elevace transamináz (22% pro AST) (10).

2.3. Lapatinib

Lapatinib je perorálně podávaný kompetitivní inhibitor s vysokou afinitou pro tyrozin-kinázové podjednotky receptorů EGFR/HER1 a HER2. Přerušením signálních drah způsobuje zastavení proliferace a apoptózu nádorových buněk. Je to látka s velmi dobrou biologickou dostupností při perorálním podání. Lapatinib, stejně jako ostatní léky blokující HER2 receptor, je indikován pouze u pacientek se zvýšenou expresí nebo amplifikací HER2 (11).

Několik studií prokázalo u pacientek s metastatickým karcinomem prsu jeho účinnost v monoterapii, v kombinaci s chemoterapií nebo s hormonální léčbou.

V randomizované studii u vysoce předlécených pacientek s progresí pokročilého HER2 pozitivního karcinomu prsu po antracyklinu, taxanu a trastuzumabu byl lapatinib podáván v dávce 1 250 mg denně kontinuálně v kombinaci s kapecitabinem 2 000 mg/m² den 1–14. Kontrolní skupina dostávala monoterapii kapecitabinem v dávce 2 500 mg/m² den 1–14. Přidání lapatinibu snižovalo riziko progresu o 50% a prodloužilo medián času do progresu ze 4,4 na 8,4 měsíce. V rameni s kombinační léčbou nebyla zaznamenána významnější toxicita, včetně kardiotoxicity. Analýzou biomarkerů nebyly identifikovány další prediktivní faktory pro klinickou odpověď, všechny podskupiny pacientek s HER2 pozitivním nádorem měly z léčby lapatinibem klinický přínos (12).

Lapatinib lze použít u pacientek s HER2-pozitivním metastatickým karcinomem prsu v kombinaci s kapecitabinem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny, taxany a tras-

tuzumab. Dále může být podáván v kombinaci s trastuzumabem u pacientek s negativními hormonálními receptory, u kterých došlo k selhání léčby trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií. Nicméně v těchto indikacích je na základě nedávno ukončených klinických studií preferován trastuzumab emtansin.

Na kombinované léčbě trastuzumab + lapatinib je založena strategie tzv. kompletní blokady HER2. Ve studii EGF 10490 bylo 296 pacientek s HER2-pozitivním metastatickým karcinomem prsu s progresí na léčbě trastuzumabem randomizováno do ramene s lapatinibem nebo do ramene lapatinib + trastuzumab. Kombinovaná terapie prodloužila čas do progresu z 8,4 na 12 měsíců ($p = 0,008$) a zvýšila procento pacientek s klinicky významnou nádorovou odpovědí (tj. součet procenta kompletních a parciálních remisí a stabilizace nemoci trvající déle než 6 měsíců) z 12,5% na 25% ($p = 0,01$) (13). Dále je lapatinib indikován v kombinaci s inhibitorem aromatázy u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky lapatinibu patří průjem (u více než poloviny nemocných) a vyrážka.

2.4. Pertuzumab

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na extracelulární doménu dimerizační subdomény receptoru HER2 – na jiné místo, než na jaké se váže trastuzumab. Zabraňuje dimerizaci HER2 s jinými receptory rodiny HER, z nichž nejdůležitější roli u karcinomu prsu hraje HER3. Pertuzumab se podává v kombinaci s trastuzumabem, samostatně nemá dostatečnou protinádorovou aktivitu (14).

Ve studii CLEOPATRA (multicentrická, randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie fáze III) bylo zařazeno 808 pacientů s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě placebo + trastuzumab + docetaxel nebo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel. V primární analýze dosáhl medián přežití bez progresu 18,5 měsíce ve skupině pertuzumab ve srovnání s 12,4 měsíce ve skupině randomizované k placebo (poměr rizika [hod]: 0,62; 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,51 až 0,75; $p < 0,0001$). Celkové přežití (HR 0,66; 95% CI: 0,52–0,84; $p = 0,0008$) a procento objektivních odpovědí (80,2% vs. 69,3%) bylo také vyšší ve skupině pertuzumab. Podle finální analýzy se dosáhlo prodloužení celkového přežití o 15,7 měsíců (56,5 měsíců v rameni s pertu-

zumabem ve srovnání se 40,8 měsíci v rameni s placebem (HR = 0,68; 95 % IS (0,56–0,84), $p = 0,0002$). Toxicita byla u obou skupin podobná, s výjimkou vyššího výskytu průjmu, vyrážky, mukozitidy, suché kůže a neutropenie ve srovnání s placebem (15). Pertuzumab se podává výlučně v kombinaci s trastuzumabem v třítydenním režimu s první nasycovací dávkou 840 mg a dále s udržovacími dávkami 420 mg.

3. Algoritmus léčby metastatického HER2-pozitivního karcinomu prsu

Léčba metastatického karcinomu prsu samozřejmě zahrnuje všechny modalities, jako je chirurgická léčba, chemoterapie, hormonální léčba a cílená (biologická) léčba. Tyto modalities se dají kombinovat v různých liniích paliativní léčby, ale cílená léčba antiHER2 protilátkami je indikovaná vždy, pokud je pacientka HER2 pozitivní a nemá žádnou výraznou komorbiditu, která by tuto léčbu kontraindikovala.

Podle současného názoru by tedy měl být součástí všech linií systémové léčby lék zaměřený proti HER2. Dříve se tohoto cíle dosahovalo měněním režimů doprovodné chemoterapie nebo hormonoterapie při pokračující terapii trastuzumabem, případně záměnou trastuzumabu ve druhé linii za lapatinib. Tyto postupy se v posledních několika letech změnilly díky novým lékům a jejich kombinacím (tabulka 1) (16, 17).

3.1. Terapie první linie

U většiny pacientek je terapií první volby kombinace pertuzumab, trastuzumabu a taxanu na základě studie CLEOPATRA. Jako chemoterapie se v této studii používal docetaxel, ale podle konsenzu expertů je do kombinace přijatelný i paclitaxel. Zatímco docetaxel je nejúčinnější při dávkování každé tři týdny, paclitaxel funguje nejlépe v týdenním dávkování. S ohledem na riziko

kumulativní toxicity se doporučuje přerušení taxanu po 4 až 6měsíční léčbě nebo v případě, že bylo dosaženo maximální klinické odezvy. Po ukončení taxanu, by měla pokračovat duální inhibice HER2 kombinací trastuzumab/pertuzumab. U pacientů s hormonálně pozitivním nádorem lze po ukončení chemoterapie přidat hormonální léčbu.

Podávání samotné terapie cílené na HER2 v první linii se nedoporučuje u pacientů se závažnými komorbiditami a zároveň s relativně indolentně probíhajícím onemocněním.

3.2. Terapie druhé a další linie

Rezistence proti terapii cílené na HER2 vzniká různými mechanismy. Změny samotného HER2 mohou zahrnovat molekulární alteraci receptoru, expresi zkráceného receptoru HER2 (p95HER2) a/nebo amplifikaci genu HER2. Nádorové buňky mohou dále zapojit paralelní signální dráhy obcházející inhibici HER2, například přes receptor HER3 nebo aberantní downstream signalizaci. Mohou se také uplatnit poruchy v apoptotických drahách (18).

Ve druhé linii léčby je lékem volby trastuzumab emtansin na základě výsledků studie EMILIA. Do této studie byly zařazené jen pacientky předléčené taxany, u nemocných bez předchozí terapie taxany je proto možná i kombinace trastuzumab/taxan. Kdysi standardní kombinace lapatinib/kapecitabin má ve druhé linii nižší úroveň doporučení než trastuzumab emtansin.

Pro terapii třetí linie neexistuje pevná opora v klinických studiích. U pacientek, které dostávaly v předchozích liniích trastuzumab emtansin a pertuzumab přichází v úvahu kombinace trastuzumab/lapatinib, dosud nepoužitý režim chemoterapie s trastuzumabem, kombinace lapatinib/kapecitabin nebo hormonální léčba v kombinaci s trastuzumabem nebo lapatinibem. U pacientek léčených v předchozí linii jak

trastuzumabem tak lapatinibem je na základě výsledků studie TH3RESA doporučen trastuzumab emtansin.

Závěr

Nové léky a léčebné kombinace pro HER2-pozitivní karcinom prsu jsou dobře snášeny, ale komplexní rozhodnutí, která je nutné dělat při vedení léčby, a v neposlední řadě její velmi vysoká cena si vyžadují pečlivé zvažování indikací a individualizaci léčby. Kromě běžně zvažovaných parametrů týkajících se zdravotního stavu pacientky a nemoci samotné (mezi nejdůležitější patří komorbidity limitující očekávané přežití, funkce důležitých orgánů, celkový funkční stav pacientky a odhadovaná agresivita onemocnění) je nutné také respektovat podmínky úhrady jednotlivých léků. Tyto podmínky dané pojišťovnou mohou v některých případech podstatně modifikovat léčebný postup. Tak například lapatinib a trastuzumab emtansin nejsou k 20. 1. 2015 hrazeny z veřejného zdravotního pojištění (19).

Literatura

1. ÚZIS. Novotvary 2013 ČR. www.uzis.cz.
2. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimization of trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006; 11(Suppl. 1): 34–41.
3. Ryška A. Analýza dat z histologického registru Magister za období 2013. <http://www.mojemedicina.cz/breast-cancer-news/analiza-dat-z-histologickeho-registru-magister-za-obdobi-2013/>.
4. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–712.
5. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *PNAS* 1999; 96: 4995–5000.
6. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 39–51.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.

Tabulka 1. Doporučená léčba běžných klinických situací u pacientek s metastatickým HER2-pozitivním karcinomem prsu (16). Popis výsledků uvedených studií je v textu

Indikace nebo klinická situace	Doporučená léčba
nepokročilý/lokálně pokročilý karcinom po lokoregionální léčbě, progresi během adjuvantní terapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení	docetaxel + trastuzumab + pertuzumab (podle studie CLEOPATRA) trastuzumabemtansin (podle studie EMILIA)
nepokročilý/lokálně pokročilý karcinom po lokoregionální léčbě, progresi po více než 6 měsících od ukončení adjuvance	taxan + trastuzumab + pertuzumab (podle studie CLEOPATRA) inhibitor aromatázy + trastuzumab (jen meta skelet a měkké tkáně nebo asymptomatické viscerální meta)
metastatický karcinom, první linie léčby	taxan + trastuzumab + pertuzumab inhibitor + trastuzumab (jen meta skelet a měkké tkáně nebo asymptomatické viscerální meta)
metastatický karcinom, druhá linie léčby (progrese po režimu s taxanem a trastuzumabem ± pertuzumabem)	trastuzumabemtansin (pokud byl předtím použit taxan) (podle studie EMILIA) trastuzumab + taxan (pokud předtím nebyl použit taxan)
pacientka s metastázami v CNS, stabilizace po lokální léčbě, v předchozí terapii trastuzumab a taxan	trastuzumabemtansin (podle studie EMILIA)

8. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265–4274.
9. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf.
10. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumabemtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791.
11. Lipton A, Carney W, Martin A. Serum levels of HER2/neu extracellular domain (ECD) in clinical studies with lapatinib in HER2/neu-positive metastatic breast cancer (MBC). 2007 Breast Cancer Symposium. Abstract 105.
12. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: update efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jan 11. (Epub ahead of print).
13. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): Abstract 1015.
14. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab – based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1594–600.
15. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf.
16. Breast cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
17. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19): 2078–2099.
18. Brufsky AM. Current approaches and emerging directions in her2-resistant breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2014; 8: 109–118.
19. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2015

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice, Praha
Videňská 800, 140 59 Praha
tomas.buchler@ftn.cz
