

Cílená léčba v onkologii solidních nádorů

Lenka Doležalová

Ústavní lékárna Masarykova onkologického ústavu

V léčbě nádorových onemocnění se uplatňuje řada postupů, které se často vzájemně kombinují. Radikálním řešením je chirurgické odstranění nádoru spolu s částí okolní tkáně, nádory citlivé na radioterapii se ozařují ionizujícím zářením. Farmakoterapie nádorových onemocnění zahrnuje klasickou chemoterapii (cytostatika), hormonoterapii, cílenou léčbu a protinádorovou imunoterapii. Léčebný postup a výběr léčiva se vždy odvíjí od typu nádoru, stadia nemoci a klinického stavu pacienta. Tento článek je věnován cíleným léčivům, která se v klinické praxi solidních nádorů používají teprve „krátce“.

Klíčová slova: cílená léčba, onkologie, léčba solidních nádorů.

Targeted therapy in treatment of solid tumors

In cancer treatment a number of procedures is applied, which are often combined. A surgical removal of the tumor along with part of the surrounding tissue is a radical solution. Tumors with the sensitivity to radiation are irradiated with ionizing radiation. The pharmacotherapy of cancer diseases includes conventional chemotherapy (cytostatics), hormone therapy, targeted therapy and anti-tumor immunotherapy. The course of treatment and drug selection are always based on tumor type, stage of disease and the patient's clinical status. This article is focused on targeted drugs that have been used in clinical praxis of solid tumors „recently“.

Key words: targeted therapy, oncology, treatment of solid tumors.

Prakt. lékáren. 2015; 11(6): 194–196

Úvod

Diagnóza nádorového onemocnění není v dnešní době nijak výjimečná. Zhoubné novotvary (ZN) jsou v České republice (ČR) dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí (po kardiovaskulárních chorobách), a to u obou pohlaví. Ročně je do Národního onkologického registru ČR, který sbírá data od roku 1976, hlášeno více než 80 000 nových případů ZN. Nejčastěji diagnostikovaným onkologickým onemocněním je ZN kůže, dále nádory kolorekta, průdušnice, průdušek a plic, zhoubné nádory prsu u žen a nádory prostaty u mužů (1).

Cílená léčba v onkologii představuje novější skupinu léčiv, která byla vyvinuta na základě poznání patofyziologie jednotlivých malignit. Tyto látky cíleně blokují nitrobuňkové pochody u nádorových buněk a působí specificky na konkrétní signální proteiny a dráhy. Název je odvozen z anglického názvu targeted therapy. Chemicky jsou to přesně definované látky, lze je označit také pojmem „intracelulární chemoterapie“ (2).

Rozdělení cílených léků je obtížné a většinou vychází z úrovně signální dráhy, na kterou lék působí (ligand-receptor-přenašeč-transkripční faktor). Takto lze léčiva rozdělit do 6 skupin, na látky inhibující růstové faktory (bevacizumab), látky inhibující receptory pro růstové faktory (např. trastuzumab, cetuximab), látky inhibující signální dráhy (inhibitory tyrozinkináz), látky inhibující regulační proteiny buňčného cyklu (např. everolimus, temsirolimus), inhibitory angiogeneze (např. bevacizumab, aflibercept) a induktory apoptózy (2). Ve sku-

pině inhibitorů signálních drah se nabízí velmi široké spektrum cílových struktur. Nejvíce zkušeností je s inhibitory proteintyrozinkináz (např. sunitinib, erlotinib, lapatinib), které jsou v rámci transdukční kaskády nitrobuňkových dějů klíčovými enzymy. Tyto látky vykazují výrazný interakční potenciál přes cytochrom CYP3A4. Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými inhibitory tohoto enzymu (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, erytromycin, inhibitory HIV proteázy, grapefruitová šťáva) či jeho induktory (např. fenytoin, fenobarbital, dexamethazon, karbamazepin, rifampicin či třezalka tečkovaná).

Cílená léčba u kolorektálního karcinomu

Česká republika patří ve výskytu tohoto onemocnění mezi zeměmi s vedenými registry na první místo. V roce 2011 byla incidence kolorektálního karcinomu v ČR 77,83 případů na 100 000 obyvatel a mortalita 37,7 na 100 000 obyvatel (1). V paliativní terapii kolorektálního karcinomu se z cílených léčiv používají bevacizumab, aflibercept, cetuximab, panitumumab a regorafenib. Bevacizumab a aflibercept jsou zástupci antiangiogenních látek, mají synergický účinek s chemoterapií. Cetuximab s panitumumabem jsou monoklonální protilátky a regorafenib je inhibitor tyrozinkináz (3).

Bevacizumab (Avastin®) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta

v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab je podáván formou intravenózní infuze v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny. V případě použití bevacizumabu v 2. linii je doporučena dávka dvojnásobná – 10 mg/kg à 2 týdny. Z nežádoucích účinků se vyskytuje arteriální hypertenze, tromboembolická nemoc, krvácení, zhoršené hojení ran, proteinurie (4).

Aflibercept (Zaltrap®) je rekombinantní fúzní protein, který působí jako solubilní falešný receptor. Váže se na vaskulární endoteliální růstový faktor A a B (VEGF-A, VEGF-B) a placentární růstový faktor (PlGF) s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory. Blokuje tak aktivaci VEGF receptorů a proliferaci endoteliálních buněk, a tím inhibuje růst nových cév, které zásobují nádor kyslíkem a živinami (5). Používá se v dávce 4 mg/kg v kombinaci s chemoterapeutickým režimem FOLFIRI (fluorouracil/folinát/irinotekan) u nádorů rezistentních na léčbu, nebo po progresi na oxaliplatinu. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u předchozí látky (4).

Cetuximab (Erbix®) je chimérická IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s expresí tohoto receptoru a s divokým typem genu *ras* (wild-type). Podává se v kombinacích s irinotekanem či oxaliplatinou, v dalších liniích léčby i samostatně. Většinou se aplikuje v týdenním intervalu. První „nasycovací“ dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, všechny následující dávky jsou pak

250 mg/m². Při podání ve 2týdenním intervalu je dávka 500 mg/m². Pro cetuximab je typická častá kožní toxicita projevující se jako akneiformní exantém (obličej, dekolt, záda) a suchá kůže. Výskyt kožní toxicity koreluje s účinností přípravku. Závažným nežádoucím účinkem jsou těžké reakce spojené s infuzí (bronchospasmus, kopřivka, hypotenze se ztrátou vědomí), které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Před zahájením první infuze cetuximabu musí být proto pacienti premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy (6).

Panitumumab (Vectibix®) je rekombinantní IgG2, plně humánní monoklonální protilátka proti EGFR. Indikace má shodně s cetuximabem, včetně potvrzení divokého typu onkogenu ras. Podává se ve 2týdenním intervalu v dávce 6 mg/kg. Mezi nežádoucí účinky patří kožní toxicita (objevuje se téměř u všech pacientů), poruchy elektrolytové rovnováhy, vzácněji pak intersticiální plicní nemoc (4).

Regorafenib (Stivarga®) je perorální multi-kinázový inhibitor. Je podáván pacientům, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby (včetně anti-VEGF a anti-EGFR léčby). Doporučená dávka regorafenibu je 160 mg denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Mezi nežádoucí účinky patří únava, palmoplantární erytrodysestézie, průjem, snížení chuti k jídlu a příjmu potravy, hypertenze (6).

Cílená léčba u karcinomu prsu

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen na celém světě. V roce 2011 byla incidence v ČR 67,4 případů na 100 000 obyvatel. Při stoupající incidenci mortalita stagnuje, za poslední roky i klesá – 15,4 úmrtí na 100 000 obyvatel (1). V léčbě karcinomu prsu se obvykle v různé míře využívají všechny léčebné modalit – chirurgie, radioterapie, chemoterapie, hormonoterapie a cílená léčba. Cílená léčba je u tohoto onemocnění namířena na receptor protoonkogenu HER-2. Přibližně 15 % nádorů prsu tento receptor exprimuje ve zvýšené míře a je možné u nich tato léčiva použít (6).

Trastuzumab (Herceptin®) je monoklonální protilátka proti HER-2 receptoru. Vhodná je jeho kombinace s taxany, pertuzumabem, inhibitory aromatázy, vinorelbinem nebo kapecitabinem, popř. monoterapie. V týdenním intervalu je dávkování nejprve 4 mg/kg (nasyčovací dávka), poté 2 mg/kg. V 3týdenním intervalu je dávkování 8 mg/kg (nasyčovací dávka) a poté 6 mg/kg. K dispozici je i subkutánní forma, kdy se aplikuje 600 mg každé 3 týdny. Vážnějším nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, dále se

může objevit hematologická toxicita či reakce na podání infuze (4).

Pertuzumab (Perjeta®) je monoklonální protilátka proti HER-2 receptoru, která se váže na receptor na jiném místě než trastuzumab; při společném podávání dochází k synergnímu protinádorovému účinku. Kombinuje se proto s trastuzumabem či taxanem. Doporučená úvodní (nasyčovací) dávka pertuzumabu je 840 mg následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem, alopecie a neutropenie (4).

Lapatinib (Tyverb®) je perorální reverzibilní duální inhibitor receptorů HER-1 a HER-2. Jedná se o léčivo s malou molekulovou hmotností, které zasahuje intracelulární tyrozinkinázovou doménu obou receptorů. Kombinuje se s kapecitabinem, trastuzumabem, či inhibitorem aromatázy, denní dávka je 1 000–1 500 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou gastrointestinální (GIT) diskomfort a kožní toxicita (4).

Trastuzumab emtansin (Kadcyla®) představuje příklad toxinu navázaného na protilátku, která cytostatikum selektivně nasměřuje přímo do nádorové tkáně. Emtansin je vysoce účinná antimikrotubulární látka, protinádorový účinek je výsledkem působení obou látek (6). Trastuzumab emtansin se podává intravenózně v dávce 3,6 mg/kg každé 3 týdny. Z nežádoucích účinků jsou zaznamenány hepatotoxicita, dysfunkce levé srdeční komory, trombocytopenie, GIT diskomfort, dušnost a pneumonitida (4).

Bevacizumab (Avastin®). Jeho charakteristika byla uvedena již u kolorektálního karcinomu. U metastatického HER2 negativního karcinomu prsu lze bevacizumab kombinovat s paklitaxelem či kapecitabinem v dávce 10 mg/kg jednou za 2 týdny nebo 15 mg/kg jednou za 3 týdny (4).

Everolimus (Afinitor®) je selektivní inhibitor multifunkční proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycin). Je účinným inhibitorem růstu a proliferace mnoha buněk, včetně nádorových, redukuje hladinu VEGF, který potencuje nádorové angiogenetické procesy. Everolimus je v dávce 10 mg na den indikován v kombinaci s exemestanem k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu. Z nežádoucích účinků se může objevit kožní toxicita, poruchy krevního obrazu, infekce, únava, GIT diskomfort, hyperglykemie, hyperlipidemie, poškození plicních funkcí a imunosuprese (4).

Cílená léčba u karcinomu ledviny

Incidence renálního karcinomu v ČR je z dosud neobjasněných příčin nejvyšší na svě-

tě. V roce 2011 byla incidence 28,6 případů na 100 000 obyvatel a mortalita dosáhla 11,1 úmrtí na 100 000 obyvatel (1).

Cílená léčba je zastoupena především kinázovými inhibitory a bevacizumabem. Používá se v léčbě pokročilého či metastatického renálního karcinomu. Nemá tedy za cíl vyléčit onemocnění, ale zlepšit symptomy nemoci a prodloužit přežívání. Z nežádoucích účinků jsou časté průjem, nechutenství, mukozitida, hypertenze, kožní toxicita, cytopenie, hyperglykemie, hypotyreóza, kardiovaskulární příhody. U inhibitorů tyrozinkinázových receptorů je třeba počítat s interakčním potenciálem přes CYP3A4.

Sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), pazopanib (Votrient®) jsou zástupci perorálních inhibitorů tyrozinkináz, inhibují proliferaci, vyvolávají apoptózu nádorových buněk a zabraňují nádorové angiogenezi. Sunitinib se užívá 50 mg jednou denně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, poté následuje 2týdenní pauza. Sorafenib se užívá 2x denně 400 mg, pazopanib 1x denně 800 mg (4).

Axitinib (Inlyta®) je perorální selektivní tyrozinkinázový inhibitor s antiangiogenním účinkem. Je určený pro léčbu nemocných po progresi na sunitinibu/sorafenibu. Úvodní dávka axitinibu je 5 mg 2x denně. Při dobré snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena na 7 mg dvakrát denně nebo na maximální dávku 10 mg 2x denně (4).

Temsirolimus (Torisel®) je selektivní inhibitor multifunkční proteinkinázy mTOR, který je indikován u pacientů se špatnou prognózou. Podává se 25 mg v krátké infuzi jednou týdně (4).

Charakteristiky **everolimu (Afinitor®)** byly uvedeny u karcinomu prsu. U této diagnózy je indikován ve 2. a 3. linii po selhání inhibitorů tyrozinkináz. Podává se perorálně 1x denně 10 mg (4).

Bevacizumab (Avastin®) se kombinuje s interferonem alfa-2a. Dávka bevacizumabu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti á 14 dnů, interferon se aplikuje subkutánně 9 MIU 3x týdně (4).

Cílená léčba u maligního melanomu

V roce 2011 byla incidence maligního melanomu 20 případů na 100 000 obyvatel a mortalita 5 úmrtí na 100 000 obyvatel (1). Cílená léčba maligního melanomu představuje paliativní typ léčby. Léčiva jsou namířena proti hyperaktivním kinázám, které jsou zodpovědné za malignitu buněk. U melanomů s výskytem pozitivní mutace V600 genu BRAF je možné pacienta léčit vemurafenibem, dabrafenibem (BRAF inhibito-

ry), či trametinibem (MEK inhibitor). Tento typ léčby má rychlý nástup účinku, pacienti na ni dobře odpovídají, bohužel se po 6–11 měsících zpravidla vyvíjí rezistence (6).

Vemurafenib (Zelboraf®) se užívá v dávce 960 mg (4 tablety po 240 mg) 2x denně, **dabrafenib (Tafinlar®)** v dávce 150 mg (dvě 75 mg tablety) 2x denně a **trametinib (Mekinist®)** 2 mg 1x denně. Z nežádoucích účinků se může objevit kožní toxicita, únava, bolesti kloubů, hlavy, GIT diskomfort (4).

Vedle cílené léčby je k dispozici také imuno-terapie, která je představována **ipilimumabem (Yervoy®)**. Je to cílená protilátka proti molekulě CTLA-4, která modifikuje imunitní odpověď, čímž potencuje protinádorovou imunitu. Léčebné odpovědi zde nejsou tak časté, ale jsou dlouhodobější (6). Ipilimumab se podává intravenózně každé 3 týdny 3 mg/kg, celkem 4 dávky. Pacienti by měli dle tolerance dostat všechny 4 dávky, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Nežádoucí účinky jsou důsledkem zvýšené imunitní aktivity a mohou se týkat trávicího traktu, jater, kůže, nervové, nebo endokrinní soustavy (4).

Cílená léčba bazocelulárního karcinomu (bazaliomu)

Jedná se o nejčastější nemelanomový kožní nádor a společně se spinocelulárním karcinomem kůže představují čtvrtinu všech hlášených případů zhoubných novotvarů (1). Cílená léčba je indikována po vyčerpání chirurgických možností a radioterapie. Je zastoupena **vismodegibem (Erivedge®)**, perorálním inhibitorem signální dráhy hedgehog, který se užívá 150 mg 1x denně. Nežádoucí účinky se objevují u více než 50 % pacientů a zahrnují svalové spazmy, alopecii, dysgeuzii, pokles tělesné hmotnosti, únavu a GIT toxicitu (4).

Cílená léčba karcinomu plic

Díky své četnosti zaujímají zhoubné novotvary průdušnice, průdušek a plic v ČR druhé místo hned po kolorektálním karcinomu. V roce 2011 byla incidence 87 případů na 100 000 mužů a 38,1 případů na 100 000 žen. U mužů byl zhoubný novotvar plic v rámci onkologických diagnóz nejčastější příčinou úmrtí – 76,1/100 000 obyvatel (1).

Bronchogenní karcinom lze rozdělit na dvě základní skupiny – nemalobuněčný bronchogenní karcinom (80–85 % výskytu) a malobuněčný karcinom (15–20 % výskytu), přičemž cílená léčba je používána u pokročilého nemalobuněčného karcinomu (NSCLC).

Z cílených léčiv je možné v první linii pokročilého onemocnění použít **bevacizumab (Avastin®)** v kombinaci s platinovým chemoterapeutickým režimem. Doporučená dávka bevacizumabu je 7,5 mg/kg a 15 mg/kg tělesné hmotnosti 1x za 3 týdny. Z perorálních tyrosinkinázových inhibitorů EGFR jsou k dispozici erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®) a afatinib (Giotrif®). Jsou indikovány v 1. linii léčby u nemocných s prokázanou aktivační mutací. Nově registrovaný afatinib jako jediný blokuje EGFR ireverzibilně. Erlotinib se užívá 1x denně 150 mg, gefitinib 1x denně 250 mg, afatinib 1x denně 40 mg. U všech tří zástupců je třeba počítat s kožní a GIT toxicitou (4).

Crizotinib (Xalkori®) je perorální selektivní inhibitor kinázy anaplastického lymfomu (ALK) a kinázy růstového faktoru pro hepatocyty (c-MET). Je registrován pro již léčený pokročilý NSCLC s pozitivitou na kinázu ALK (3). Doporučená dávka je 250 mg 2x denně. Z vážných nežádoucích účinků se může objevit hepatotoxicita, plicní toxicita, neutropenie a prodloužení QT intervalu (4). Po progresi na crizotinib je u pacientů s pozitivitou na ALK kinázu k dispozici v rámci specifického léčebného programu ceritinib (**Zykadia®**). Dávkuje se 750 mg denně (3).

Pro pokročilá onemocnění NSCLC je po selhání chemoterapie k dispozici trojitý inhibitor angiokináz **nintedanib (Vargatef®)**, který blokuje VEGFR 1–3, destičkový růstový faktor a fibroblastový růstový faktor (3). Dávkuje se 200 mg 2x denně. Z nežádoucích účinků se může objevit průjem, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, neutropenie a zvracení (4).

Cílená léčba gastrointestinálního stromatálního tumoru

Gastrointestinální stromatální tumory (GIST) představují vzácné mezenchymální nádory GIT. Jedná se o geneticky heterogenní nádory s obdobnou morfologií a imunoexpresí proteinu KIT (6). V roce 2011 byla incidence 10–15 případů na milion obyvatel (1). U inoperabilního nebo metastatického onemocnění jsou z cílené léčby k dispozici zástupci perorálních inhibitorů tyrosinkináz **imatinib (Glivec®)**, **sunitinib (Sutent®)** a **regorafenib (Stivarga®)**. Imatinib je selektivní inhibitor mnoha tyrosinkináz (KIT, PDGFRA, ABL a BCR-ABL), dávkuje se 400 mg denně, při progresi onemocnění se dávka zvýší na 800 mg denně. Z nežádoucích účinků lze očekávat hematologickou toxicitu, GIT potíže, poruchy vnitřního prostředí a pohybového aparátu (4). Charakteristiky sunitinibu a regorafenibu byly uvedeny již u předchozích diagnóz.

Stručný přehled cílené léčby u dalších solidních nádorů

Karcinom hlavy a krku

Nádory hlavy a krku zahrnují malignity z oblasti otorinolaryngologie. U metastatických a lokálně pokročilých spinocelulárních nádorů je indikována radioterapie společně s monoklonální protilátkou **cetuximabem (Erbix®)**.

Karcinom žaludku

U HER2-pozitivního metastazujícího adenokarcinomu žaludku je indikována monoklonální protilátka **trastuzumab (Herceptin®)** v kombinaci s chemoterapií. Zkoumá se kombinace trastuzumabu s pertuzumabem a také trastuzumab emtansin (6). Ve druhé linii léčby je možné v kombinaci s paklitaxelem použít monoklonální protilátku proti VEGF **ramucirumab (Cyramza®)**. Aplikuje se den 1 a 15 v rámci 28denního cyklu v dávce 8 mg/kg (3).

Karcinom jater

Hepatocelulární karcinom patří v ČR mezi vzácnější malignity. Pro léčbu inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu je k dispozici **sorafenib (Nexavar®)**, který inhibuje více typů proteinových kináz. Dávkuje se 2x denně 400 mg (6).

Neuroendokrinní nádory

Neuroendokrinní nádory se nejčastěji vyskytují v trávicím traktu nebo v plicích. Pro léčbu pankreatických neuroendokrinních nádorů, které jsou neresekovatelné nebo s metastázami, je z řady inhibitorů tyrosinkináz k dispozici **sunitinib (Sutent®)** a **everolimus (Afinitor®)**.

Medulární karcinom štítné žlázy

Tento typ nádoru představuje 8 % malignit štítné žlázy. V léčbě inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění lze použít inhibitory tyrosinkináz **cabozantinib (Cometriq®)** a **vandetanib (Caprelsa®)**. Cabozantinib se dávkuje 140 mg 1x denně a vandetanib 300 mg 1x denně (4).

Ovariální karcinom

Incidence karcinomu ovaria je v posledních desetiletích v ČR na vzestupu. V roce 2011 byla 21,9/100 000 žen, přičemž mortalita je nejvyšší mezi gynekologickými nádory – ročně umírá 820 žen (1). V léčbě pokročilého onemocnění je v kombinaci s chemoterapií indikována monoklonální protilátka bevacizumab (**Avastin®**). U nemocných s maligním ascitem, kde selhala běžná standardní léčba, lze nasadit léčbu po-

mocí trifunkční monoklonální protilátky **catumaxomab (Removab®)**, která tvorbu ascitu zpomaluje. Aplikují se 4 intraperitoneální infuze (4).

Sarkom kostí

U velkobuněčného kostního nádoru, který je neresekabilní či metastatický, je možností volby **denosumab (XGeva®)**. Tato protilátka proti ligan-
du receptoru RANK se používá i v léčbě kostní bolesti a v prevenci kostních příhod u solidních nádorů, které metastazují do kostí. Aplikuje se 120 mg subkutánně 1x za 4 měsíce (5).

Literatura

1. Novotvary 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. ISBN: 978-80-7472-097-0 (on-line). 2. <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2011>.
2. Pavel Klener. Základy klinické onkologie. Galen 2011: 58–66.
3. Modrá kniha České onkologické společnosti 2015 <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha>.
4. Micro-verze AISLP – 2015. 3. stav k 1. 7. 2015.
5. Pavel Klener a Pavel Klener jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Grada 2010: 157–180.
6. Jiří Tomášek, a kol. Onkologie – minimum pro praxi. Axonite CZ, s.r.o. 2015.

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2015

PharmDr. Lenka Doležalová

Ústavní lékárna Masarykova onkologického ústavu,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
dolezalova@mou.cz
