

Maligní thymom – naše zkušenosti s terapií 92 nemocných

Martin Matějů¹, Jan Novotný¹, Eva Sedláčková¹, Jana Halámková²,
Stanislav Kormunda¹, Luboš Petruželka¹

¹Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Fakultní nemocnice Brno

Úvod: Maligní thymomy patří k vzácným nádorům předního mediastina. Vzhledem k nízké incidenci nádorů thymu nebyla zatím provedena rozsáhlejší randomizovaná studie, která by objektivně zhodnotila úspěšnost různých terapeutických modalit, jejich sekvenci či úspěšnost používaných chemoterapeutických režimů. **Metody:** Naše retrospektivní studie kriticky hodnotí léčebné výsledky 92 pacientů s histologicky potvrzenými maligními nádory thymu léčenými ve VFN v Praze a FN Brno od roku 1973. Mezi hlavní sledované parametry patřilo celkové přežití (OS), doba do relapsu onemocnění (DFI), doba do progresse onemocnění (TTP) a procento odpovědí (RR). **Výsledky:** Mezi jednotlivými stadii dle Masaoka nebyly překvapivě prokázány signifikantní rozdíly v celkovém přežití. Taktéž nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly ve vztahu celkového přežití či doby do progresse k histopatologické klasifikaci. Naproti tomu pacienti, u kterých se v době diagnózy maligního thymomu projevila myasthenia gravis (MG), vykazovali delší celkové přežití (s MG vs. bez MG, 95 % vs. 71 %; $p=0.0002$). Jako nejdůležitější prognostický faktor se jeví radikalita chirurgického zákroku (radikální vs. neradikální resekce: 92 % vs. 71 % u 5letého přežití a 86 % vs. 48 %). Paliativní chemoterapie založená na cisplatině byla spojena s 50 % odpovědí. **Závěry:** Adjuvantní radioterapie má v léčbě maligního thymomu stadia I a II zanedbatelný význam. V porovnání s dříve publikovanými výsledky měla paliativní chemoterapie založená na cisplatině v našem souboru nižší procento odpovědí.

Klíčová slova: thymom, maligní thymom, thymický karcinom, mediastinální tumory, chemoterapie, radioterapie.

Malignant thymoma – our experience with therapy of 92 patients

Background: Thymomas belong to rare neoplasms of the anterior mediastinum. There has been no randomized trial determining the role of various treatment modalities carried out to date. **Materials and methods:** Our retrospective study evaluates treatment outcomes of 92 consecutive patients with malignant thymic tumors treated at two large tertiary care hospitals in the Czech Republic since 1973. The most important data investigated were overall survival (OS), disease free interval (DFI), time to progression (TTP) and response rate (RR). **Results:** Masaoka stageing system did not show any prognostic value for overall survival. No prognostic value of histopathology was found either. In contrast, patients with myasthenia gravis (MG) had better overall survival (MG present vs absent, 95 % vs 71 %; $p=0.0002$). The extent of initial surgery was the most important prognostic factor for 5-year and 10-year survival (radical vs non-radical resection 92 % and 86 % vs 71 % and 48 %). Palliative cisplatin based chemotherapy was associated with 50 % response rate. **Conclusion:** Postoperative radiotherapy has a negligible role in curative treatment of stage I and II malignant thymomas. The efficacy of palliative chemotherapy seems to be less encouraging in our study in comparison to previously reported data.

Key words: thymoma, malignant thymoma, thymic carcinoma, mediastinal tumors, chemotherapy, radiotherapy.

Onkologie 2009; 3(6): 332–335

Úvod

Nádory thymu tvoří přibližně polovinu všech tumorů horního předního mediastina, přesto se však jedná o velmi raritní nádory, jejichž celková incidence – asi 0,1 na 100 tisíc osob ročně – se v ČR v posledních dvaceti letech významněji neměnila (1). Mezi tzv. maligní thymomy řadíme jak indolentnější, často opouzdřené, pomalu rostoucí a spíše lokálně agresivní thymomy, tak i méně časté thymické karcinomy, které vykazují výrazně agresivnější biologické chování (2). Za konvenční prognostické faktory je některými autory kromě stadia onemocnění a velikosti tumoru považována také přítomnost prognosticky negativních symptomů v době diagnózy. Základní terapeutickou modalitu u maligních

thymomů představuje chirurgická intervence. Při radikální resekci opouzdřeného nádoru je riziko relapsu onemocnění velmi nízké. U pokročilejších, avšak stále radikálně resekalibilních onemocnění bývá do terapeutického plánu zahrnuta též adjuvantní radioterapie (3). U inoperabilního či metastazujícího onemocnění se nejčastěji přistupuje k systémové terapii. Vzhledem k nízké incidenci nádorů thymu nebyla zatím provedena rozsáhlejší randomizovaná studie, která by objektivně zhodnotila úspěšnost různých terapeutických modalit, jejich sekvenci či úspěšnost používaných chemoterapeutických režimů. V současnosti jsou v terapii maligních thymomů používána běžná cytostatika v různých kombinacích a režimech, a to především

cisplatina, doxorubicin, vincristin, cyklofosfamid a etoposid (4).

Cílem této retrospektivní studie je kriticky zhodnotit naše zkušenosti s touto relativně vzácnou malignitou a přispět tak k optimalizaci terapeutických postupů u nemocných s maligním thymomem.

Soubor nemocných

V letech 1973 až 2005 bylo ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze ošetřeno 87 a ve Fakultní nemocnici Brno 11 pacientů s histologicky potvrzenou diagnózou maligního thymomu. Z důvodu nedostupnosti klinických dat bylo 6 z celkového počtu pacientů ze studie vyřazeno.

Použité metody

Sběr dat

Sledovaná data týkající se pacientů s maligním thymomem, získaná z lékařských záznamů na našich pracovištích (tabulka 1), byla následně převedena do elektronické databáze a statisticky vyhodnocena. Informace o rozsahu chirurgického zákroku byly excerpovány z příslušných operačních protokolů. Námi použitý pooperační staging vychází z kritérií podle Masaoky, et al. (5) (tabulka 2). Neúplná či chybějící data byla v případě potřeby vyžádána z jiných onkologických pracovišť v ČR.

Histopatologické vyšetření

Histologické vzorky z biopsií či resekčních výkonů byly zaslány příslušným patologickým pracovištím (Ústav patologie 1. LF UK a VFN; Ústav patologie LF MU a FN Brno) a klasifikovány podle dvou nejrozšířenějších klasifikací. Zatímco starší klasifikace rozlišuje medulární thymom, kortikální thymom a thymický karcinom, novější klasifikace, navržená mezinárodním výborem pod záštitou WHO v roce 1999 (6), stratifikuje maligní thymomy do šesti typů (A, AB, B1, B2, B3 a C) (tabulka 3).

Follow up

První dva roky po ukončení léčby byli pacienti sledováni v intervalu 3 až 4 měsíců. V následujících třech letech v intervalu 4 až 6 měsíců. Po

5 letech od ukončené léčby byli pacienti zváni na kontrolu jednou ročně.

Statistická analýza

Celkové přežití (overall survival – OS) bylo definováno jako doba od první histologické verifikace do okamžiku smrti z jakékoli příčiny. Doba do relapsu onemocnění (disease free interval – DFI) je stanovena jako čas od radikální resekce (R0) do relapsu základního onemocnění či smrti z jakékoli příčiny. Doba do progresu onemocnění (time to progression – TTP) je definována jako čas od počátku paliativní chemoterapie do progresu základního onemocnění. Objektivní odpověď na léčbu a procento odpovědí (response rate – RR) byly klasifikovány podle kritérií WHO.

Pro statistické analýzy byl použit software CRAN 2.4.0., verze 8.02. Průměr, medián, standardní odchylka, kvantily, frekvence a další statistické výpočty byly provedeny v předdefinovaných skupinách a podskupinách. Kategorické proměnné byly analyzovány chi-square testem. Pro analýzy přežití včetně DFI byly použity Kaplan-Meierovy křivky přežití. Ke srovnání sledovaných kovariancí byly užity Long-rank a Wilcoxonův test.

Výsledky

Detailní charakteristiku souboru pacientů shrnuje tabulka 4.

Prezentace onemocnění

Poměr mužů a žen ve sledované populaci byl 1:1. Medián věku v době diagnózy byl 51 let (rozmezí 23–78 let). 21 pacientů (22 %) udávalo v době diagnózy symptomy související s lokalizací nádoru v mediastinu (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Charakteristika sledovaného souboru

Celkový počet	92
Muži	45
Ženy	47
Věk	rozmezí: 22–78 let průměr: 52 let medián: 51 let < 50 let: 38 pacientů > 50 let: 54 pacientů
Symptomy v době diagnózy	
myasthenia gravis	60 pacientů
dušnost	17 pacientů
angina pectoris	6 pacientů
kašel	4 pacienti
PRCA	2 pacienti
jiné	10 pacientů
Klinické stadium	
stadium I	15
stadium II	34
stadium III	20
stadium Iva	10
stadium Ivb	8
nespecifikováno	5
Histopatologický typ dle WHO	
A	22
AB	7
B1	11
B2	22
B3	8
C	9
nespecifikováno	13
Histopatologický typ	
medulární thymom	23
kortikální thymom	38
smíšený typ	6
thymický karcinom	9
nespecifikováno	16
Chirurgický zákrok	
radikální resekce	67
částečná resekce	20
neoperabilní	5
Chemoterapeutické režimy	
ADOC/EDOC	24
VIP	10
CAP	4
ostatní	15
Adjuvantní radioterapie	
≥ 50 Gy	35
< 50 Gy	8
dávka neznámá	2
Paliativní radioterapie	
≥ 50 Gy	10
< 50 Gy	4
dávka neznámá	2

Tabulka 1. Sledovaná data

rodinná anamnéza	chirurgický zákrok
věk v době diagnózy	systémová terapie druh chemoterapeutického režimu odpověď na léčbu (RR) frekvence a trvání odpovědi
symptomy v době diagnózy	doba do relapsu onemocnění (DFI)
diagnostické metody	celkové přežití (OS)
klinické stadium	doba do progresu onemocnění (TTP)

Tabulka 2. Klinický staging dle Masaoky

Stadium I	zcela opouzdřený nádor, bez mikroskopické kapsulární invaze
Stadium II	makroskopická invaze do mediastinální tukové tkáně nebo mediastinální pleury a/nebo mikroskopická kapsulární invaze
Stadium III	makroskopická invaze do okolních orgánů (perikard, velké cévy, plíce)
Stadium IVa	rozsev na pleuru nebo perikard
Stadium IVb	přítomnost lymfogenních nebo hematogenních metastáz

Tabulka 3. Histopatologická klasifikace maligních thymomů dle WHO

A	složený z epitelálních vřetenovitých nádorových buněk bez atypií
AB	podobný typu A, místy s ohnisky nádorových lymfocytů
B1	vzhled normálního kortexu thymu s oblastmi připomínajícími dřevň
B2	rozsev epitelálních nádorových buněk s vezikulárními jádry
B3	složený především z epitelálních buněk s mírnou atypií
C	thymický karcinom

Myasthenia gravis (MG) byla diagnostikována u 60 z 92 pacientů (65 %), signifikantně častěji u pacientů v nižších stádiích onemocnění ($p=0,0188$) a u pacientů nižšího věku ($p=0,0129$). U dvou pacientů (2,2 %) byla zaznamenána přítomnost chronické izolované aplastické anémie (PRCA). Na našem souboru nebyla prokázána žádná statisticky významná souvislost s pozitivní onkologickou rodinnou anamnézou.

Terapie

Radikální resekce bylo dosaženo u 67 pacientů, partiální resekce u 20 pacientů a 5 pacientů bylo inoperabilních. Ve sledovaném souboru se nevyskytl žádný případ časně pooperační mortality. Lokalizované onemocnění (Masaoka I, II) bylo zaznamenáno u 49 pacientů a u 38 pacientů se jednalo o onemocnění v pokročilejším stadiu (Masaoka III a IVa, b). U 5 pacientů nebylo stadium onemocnění určeno. Pooperativní radioterapii podstoupilo 5,6 % pacientů ve stadiu I, 84,4 % ve stadiu II, 81,8 % ve stadiu III a 50 % ve stadiu IV.

Paliativní chemoterapie

Paliativní chemoterapie byla podána pacientům s makroskopickým reziduem po operaci a/ nebo radioterapii a pacientům s iniciálně metastazujícím onemocněním.

Nejčastěji užitě na cisplatině založené chemoterapeutické režimy:

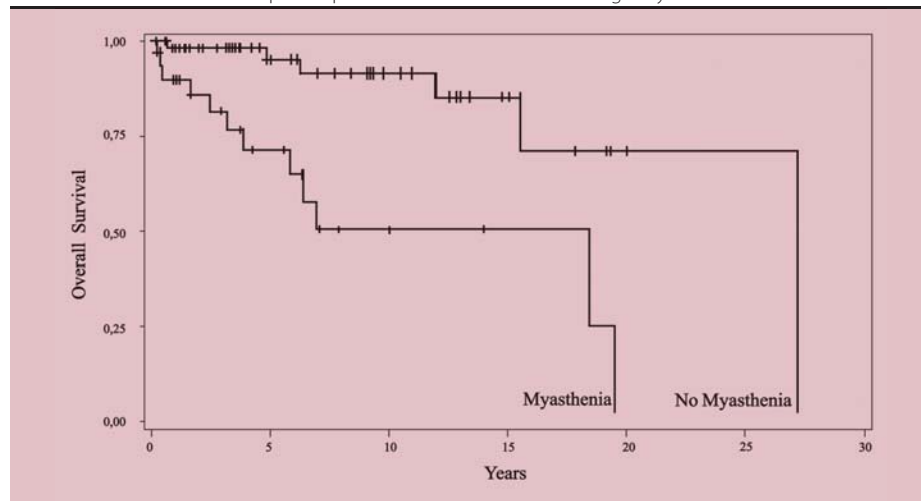
- A (E) DOC (doxorubicin (epirubicin); vincristin; cisplatin; cyklofosamid)
- CAP (cyklofosamid; doxorubicin; cisplatin)
- VIP (etoposid; ifosfamid; cisplatin)
- PG (cisplatin; gemcitabin)

Ve sledovaném souboru jsme zaznamenali 50 % odpověď (CR+PR) na podání paliativní chemoterapie (30,7 % CR; 19,2 % PR). Medián trvání odpovědi byl 21 měsíců. Na chemoterapii druhé linie, podané 13 pacientům, jsme zaznamenali pouze 3 částečné odpovědi (PR), a to u režimu VIP s dobou trvání odpovědi 5,7 a 83 měsíců. U 7 pacientů bylo dosaženo stabilizace onemocnění s mediánem 12 měsíců. Chemoterapie třetí linie byla podána 5 pacientům. Zatímco u dvou bylo dosaženo stabilizace onemocnění v délce 3 a 28 měsíců, došlo u tří z nich během terapie k progresi.

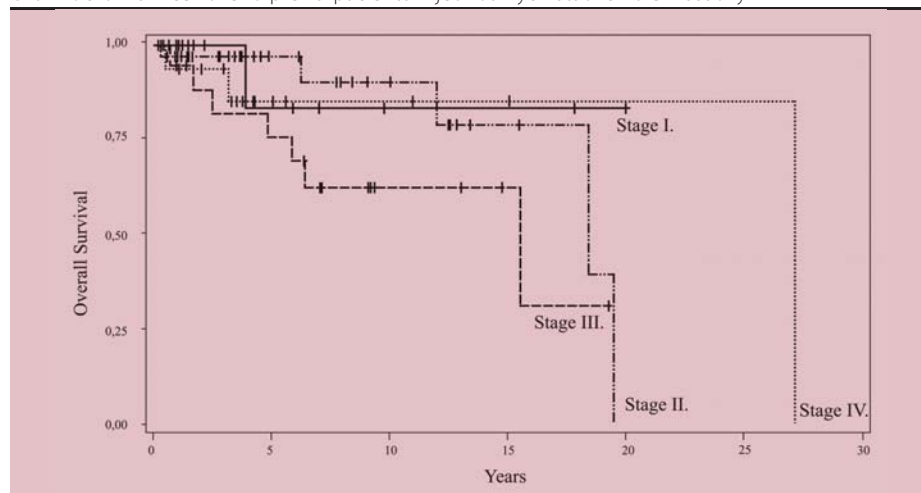
Prognostické faktory

Pohlaví pacientů nebylo shledáno prognosticky signifikantním faktorem. Celkové přežití bylo signifikantně prodlouženo ve skupině pacientů mladších 50 let ($p=0,0001$). Ze zkoumaných symptomů vyskytujících se v souvislosti s maligními thymomy se jako jediný signifikantně pozitivně

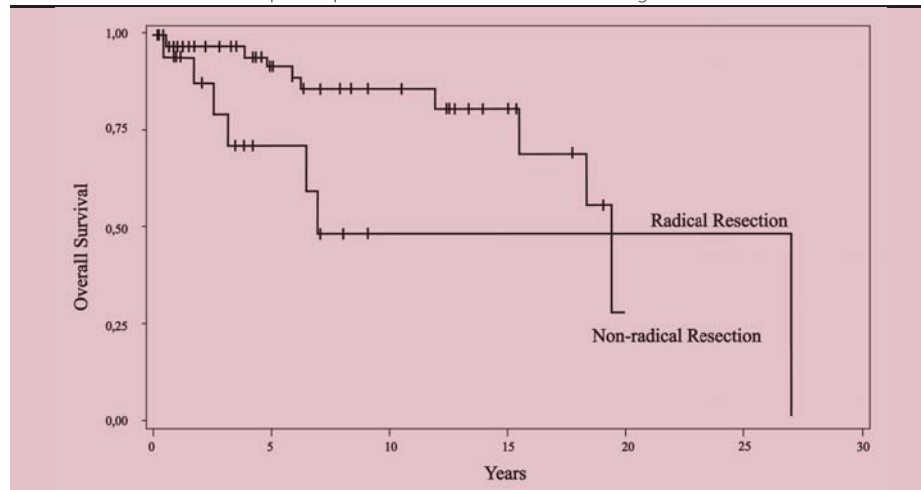
Graf 1. Srovnání celkového přežití pacientů s/bez MG v době diagnózy



Graf 2. Srovnání celkového přežití pacientů v jednotlivých stádiích dle Masaoka



Graf 3. Srovnání celkového přežití pacientů s/bez radikálního chirurgického zákroku



prognostický faktor pro celkové přežití jevila MG ($p=0,0002$; graf 1). Čas do progresu nebyl přítomností MG signifikantně prodloužen ($p=0,1669$). K prodloužení celkového přežití vedla přítomnost MG v obou věkových skupinách (do 50 let $p=0,0159$; nad 50 let $p=0,0572$). Celkové přežití bylo u pacientů popisujících v době diagnózy dušnost signifikantně zkráceno ($p=0,0086$), ale čas do progresu nebyl přítomností dušnosti ovlivněn

($p=0,3561$). Ostatní sledované symptomy (tabulka 4) nevykazovaly signifikantní vztah k prognóze onemocnění. V našem souboru jsme nezaznamenali žádné signifikantní rozdíly ve vztahu celkového přežití či doby do progresu k histopatologické klasifikaci. Ani mezi jednotlivými stadii dle Masaoka nebyly překvapivě prokázány signifikantní rozdíly v celkovém přežití (graf 2). Jako silný prognostický faktor se naproti tomu jevila

radikalita chirurgického zákroku (graf 3). Pacienti po radikálním chirurgickém zákroku dosáhli v 92 % 5letého přežití a v 86 % 10letého přežití oproti 71 % a 48 % ve skupině pacientů s pooperačním reziduem. V použití pooperační radioterapie u radikálně odoperovaných pacientů ve stadiích I, II a III dle Masaoky ($p=0,5547$; $p=0,5117$ a $p=0,9189$) neodhalila analýza žádné signifikantní rozdíly v celkovém přežití ani v době do progresu.

Diskuze

Nádory thymu jsou vzácné malignity. Pro jejich relativně nízkou incidenci získáváme informace o jejich terapii častěji z retrospektivních studií. V současnosti používaná histopatologická klasifikace rozlišuje typy A, AB, B1, B2 a B3 pro epitelální thymické tumory a typ C pro thymický karcinom. Karcinoidy thymu jsou většinou analyzovány jako samostatná jednotka. Stávající klasifikace je založená na vzhledu a tvaru tumorózních buněk. Většina studií neprokázala prognostický význam jednotlivých typů (7). Jedinou studii poukazující na horší celkové přežití pacientů s maligním thymomem typu B3 publikoval Sonobe, et al. (8). Ve skupině námi sledovaných pacientů jsme rozdíl v celkovém přežití ani v době do progresu onemocnění mezi různými typy histopatologických nálezu neprokázali. V roce 1981 byla pro maligní thymom Masaokou a kol. vytvořena celosvětově užívaná klasifikace, založená na rozsahu onemocnění v době chirurgické intervence. Masaoka na skupině nemocných léčených radioterapií a/nebo chemoterapií (která by se z dnešní perspektivy při složení cyklofosamid+vinkristin zdála suboptimální) prokázal signifikantní závislost celkového přežití na stadiu nemoci dle prezentované klasifikace. Tato závislost nebyla však na našem souboru potvrzena. Zatímco u stadia I a II se výsledky celkového přežití mezi naší a Masaokovou kohortou příliš nelišily, bylo v našem souboru významně prodlouženo celkové přežití u stadií III a IV. Předpokládáme, že tento fakt souvisí s použitím kombinovaných chemoterapeutických režimů založených na cisplatině a pravděpodobně také s vyšší účinností vysokovoltážní radioterapie. Výsledky u jiných skupin nemocných s maligním thymomem, které ve své práci shrnul Detterbeck (7), naše předpoklady potvrzují.

Nádory thymu se často klinicky projevují hrudní symptomatologií nebo paraneoplastickými syndromy. U 60 pacientů (65 %) byla v době diagnózy tumoru thymu diagnostikována MG. Důvodem toho, že bylo v této skupině vyšší zastoupení nemocných do 50 let a pacientů s nižším stadiem onemocnění, je patrně časný nástup symptomatologie MG vedoucí k včasné diagnos-

tice tumoru thymu. Tento fakt pravděpodobně souvisí také s námi zaznamenaným prodloužením celkového přežití (OS) v této skupině. Podobné výsledky zveřejnili i další autoři (9, 10, 11).

U 2 pacientů (2,2 %) jsme zaznamenali přítomnost PRCA, což nevybočuje z rozmezí popisovaného jinými autory (7, 12). Objasnění možného zhoršení prognózy maligního thymomu u pacientů s diagnostikovanou PRCA (5) bude vyžadovat další studie s větším počtem nemocných.

Radikalita chirurgického zákroku je až na výjimky (13) ve většině studií shodně identifikována jako hlavní nezávislý pozitivně prognostický faktor. Nedávno zveřejněná data naznačují, že u nemocných v nižších stadiích onemocnění by mohla dostačovat pouze parciální thymektomie, a to bez ovlivnění celkového přežití nemocných (14).

Radioterapie není podle dostupných dat a ve shodě s naším zjištěním u pacientů s maligním thymomem ve stadiu I indikována, neboť přidání adjuvantní radioterapie po radikálním chirurgickém zákroku dále nezlepšuje parametry přežívání. Benefit pooperační radioterapie jsme nezaznamenali ani u pacientů ve stadiu II a III. K podobnému zjištění dospívá také rozsáhlejší japonská studie (15). Někteří autoři dokonce tvrdí, že zařazení radioterapie do léčebného schématu pacientů ve stadiu II a III může zhoršit celkové výsledky léčby (8). Paliativní chemoterapie v kombinaci alkylačního agens a vinka alkaloidu je k terapii pokročilých maligních thymomů používána od 60. let minulého století (6). Zavedení režimů založených na platinových derivátech vypadalo zpočátku velice slibně (91,8 % objektivních odpovědí u režimu ADOC (16) a 46,2 % u režimu VIP (17)). Tato povzbuzivá data bohužel nemůžeme potvrdit, jelikož v naší skupině bylo procento odpovědí výrazně nižší (50 % pro A (E) DOC; úspěšnost VIP režimu nebyla pro nízkou frekvenci užití vyhodnocena). V poslední době bylo v léčbě maligního thymomu testováno několik dalších terapeutických postupů. Slibné výsledky přinesla studie JCOG, kde procento objektivních odpovědí u chemoterapií nepředléčených pacientů léčených CODE režimem dosahuje 60 % (18). U silně předléčených pacientů bylo testováno terapeutické použití pemetrexedu. Z celkem 11 hodnotitelných pacientů dosáhli 2 kompletní remise a 2 remise částečné (19).

Závěr

Maligní thymomy představují vzácné malignity, u kterých jedinou skutečnou terapeutickou modalitou s kurabilním potenciálem zůstává radikální chirurgický výkon. U pacientů s pokročilým či metastazujícím onemocněním

prodlužuje celkové přežití pooperativní chemoterapie. Oproti jiným epitelálním neoplaziím byla u maligních thymomů zaznamenána vyšší úspěšnost léčby i u vyšších stadií onemocnění. Předkládaná data jsou v současnosti aktualizována a budou použita k vytvoření obsáhlejšího sdělení, které kromě většího počtu zařazených pacientů přinese zpřesnění celkového přežívání prezentovaného souboru pacientů.

Literatura

1. www.svod.cz
2. Hartmann C-A, Roth C, Minck C, Niedobitek G. Thymic carcinoma: report of five cases and review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 69–82.
3. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988; 11: 1722–1727.
4. Koizumi T, et al. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma. Clinical response to cisplatin, vincristine and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy). *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 266–268.
5. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.
6. Rosai J, Sobin L. Histological typing of tumours of the thymus, 2nd edition. In: Health Organization, International Histological Classification of tumours. New York, Berlin: Springer, 1999: 9–14.
7. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1860–1869.
8. Sonobe S, Miyamoto H, Izumi H, et al. Clinical usefulness of the WHO histological classification of thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11: 367–373.
9. Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 43–47.
10. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma: a clinicopathological review. *Cancer* 1987; 60: 2727–2743.
11. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: Results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 152–156.
12. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thoracic Surg* 1995; 60: 908–914.
13. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94: 624–632.
14. Onuki T, et al. Limited thymectomy for stage I or II thymomas. 2009 Aug 28. (PMID: 19717204).
15. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 878–884.
16. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive carcinoma. A 13 year experience. *Cancer* 1981; 68: 30–33.
17. Loehrer PJ, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 2001; 91: 2010–2015.
18. Kunitoh HT, Tamura H, Fukuda K, et al. Dose intensive chemotherapy in advanced thymoma: Initial report of Japan Clinical Oncology group trials (JCOG 9605 and 9606). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7080.
19. Loehrer PJ, Yiannoutsos CT, Dropcho S, et al. A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7079.

MUDr. Martin Matějů

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
mateju@vfn.cz