

Adjuvantní terapie imatinibem u gastrointestinálních stromálních tumorů

Michaela Zezulová, Bohuslav Melichar

Onkologická klinika FN Olomouc

Článek popisuje terapeutické spektrum možností a jeho specifika u gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) se zaměřením na adjuvantní léčbu. V jeho úvodní části se věnuje obecným poznatkům o GIST – epidemiologii, histopatologii či symptomatologii. Vzhledem k faktu, že GIST patří mezi radiorezistentní a chemorezistentní tumory, účinnost imatinib mesylátu (Glivec®), selektivního inhibitoru tyrozinkinázových domén receptorů c-kit, PDGFRA-alfa a bcr-abl, znamenala výrazný průlom v terapii tohoto nádoru. V další části proto článek shrnuje současné poznatky o indikacích imatinibu a popisuje determinaci rizika recurence – pro GIST dlouho nebyla vytvořena TNM klasifikace, míra rizika recidivy byla tedy stanovována na základě několika kritérií, jako je velikost tumoru, počet mitóz na 50 patologických polí při histologickém vyšetření nádoru, lokalizace a ruptura tumoru, z nichž také nová TNM klasifikace vychází. Současně článek přináší přehled zásadních klinických studií pro adjuvantní podávání imatinibu a zmiňuje se i o možnostech terapie pro pacienty s metastatickým či pokročilým onemocněním, resp. o další linii biologické léčby, sunitinibu (Sutent®).

Klíčová slova: gastrointestinální stromální tumor (GIST), adjuvance, terapie, imatinib (Glivec®), sunitinib (Sutent®).

Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumours

The paper describes the spectrum of therapeutic options and its specific features in gastrointestinal stromal tumour (GIST) with a focus on adjuvant therapy. The introduction deals with general information related to GIST, i.e. epidemiology, histopathology and symptomatology. Given the fact that GIST is among radioresistant and chemoresistant tumours, the efficacy of imatinib mesylate (Glivec®), a selective tyrosine kinase inhibitor of c-kit, PDGFRA-alpha and bcr-abl, has been a significant breakthrough in the treatment of this tumour. Therefore, the paper also summarizes the current knowledge of the indications for imatinib treatment and describes the assessment of the risk of recurrence – there had been no TNM classification for GIST for a long time; therefore, the risk of recurrence was established based on several criteria, including the tumour size, the number of mitoses per 50 high-power fields on the histological examination of the tumour, and the tumour site and rupture, criteria which are also used in the new TNM classification. Additionally, the paper presents an overview of clinical trials essential for adjuvant imatinib treatment and deals with the treatment options for patients with metastatic or advanced disease as well as with another line of biological therapy, sunitinib (Sutent®).

Klíčová slova: gastrointestinal stromal tumour (GIST), adjuvancy, therapy, imatinib (Glivec®), sunitinib (Sutent®).

Onkologie 2010; 4(5): 318–321

Epidemiologie

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je jedním z nejčastějších (cca 60 %) mezenchymálních tumorů gastrointestinálního traktu (GIT). Obecně je to však tumor velmi vzácný, činí asi pouze 2–5 % ze všech gastrointestinálních malignit. Tyto nádory byly poměrně dlouho mylně zařazovány mezi leiomyocelulární nádory, název „gastrointestinální stromální tumor“ byl užit až v roce 1983 Mazurem a Clarkem, do této doby byly GISTy označovány jako leiomyosarkomy, bizardní leiomyomy atd.

Roční incidence je odhadována na cca 10 až 20 případů na 1 milion obyvatel. Skutečná incidence ale může být vyšší – částečně to lze vysvětlit neustálým zdokonalováním laboratorních a jiných diagnostických metod. Průměrný věk při stanovení diagnózy je 60 let. Vzácně se vyskytují tyto nádory u mladých dospělých, u dětí jsou zcela ojedinělé.

Co se týče výskytu gastrointestinálních stromálních tumorů, jak název napovídá, jednoznačně lokalizačně dominuje žaludek, sou-

hrnná literatura uvádí cca 60–70 %, dále potom tenké střevo asi ve 20–25 % procentech případů, tlusté střevo kolem 5 % a v jícnu poté méně než v 5 % (1, 2). Ojediněle se tento typ tumorů může nacházet mimo trávicí trubici (v literatuře je lze nalézt pod pojmem EGISTy, tzn. extragastrointestinální stromální tumory), a to v retroperitoneu, omentu a v mesenteriu (3, 4, 5), dále v močovém měchýři (6), vagině (7) či prostatě (8).

Histopatologie

Gastrointestinální stromální tumory mají pravděpodobně svůj histogenetický původ v intersticiálních Cajalových buňkách (9), které jsou běžnou součástí autonomního nervového systému střeva, plní zde pacemakerovou funkci v kontrole střevní motility.

Histopatologicky se GISTy rozčleňují na tři hlavní skupiny: vřetenobuněčné, epiteloidní a smíšený typ; tyto buněčné druhy mohou pak mít různá uspořádání.

Jedním z diagnostických kritérií je stanovení genu pro tyrozinkinázový receptoru c-kit (CD117),

který kóduje transmembránový receptor pro růstový faktor scf (stem cell factor). Diagnosticky významná je však i exprese proteinu kódovaného tímto genem. Literatura uvádí, že u více než 80 % gastrointestinálních stromálních tumorů je detekován mutovaný gen c-kit. Mutace způsobí, že se funkce c-kit stane nezávislou na aktivaci scf, což vede mj. ke zvýšené buněčné proliferaci a nestabilitě genomu.

Symptomatologie

Pacienti s tímto onemocněním nejčastěji popisují abdominální dyskomfort s různou délkou trvání, což je ovšem příznak velmi nespecifický, dále potom polykací obtíže, krvácení do gastrointestinálního traktu, na onemocnění může upozornit až přítomnost metastáz – gastrointestinální stromální tumor predilekčně metastazuje zejména do jater a do dutiny břišní (peritoneum, omentum a retroperitoneum). Pochopitelně malé tumory mohou být zcela asymptomatické.

Co se týče diagnostiky, stejně jako u jiných tumorů samozřejmě nezbytnou součástí tvoří

anamnéza, odebrání základní laboratoře a zobrazovací či endoskopické vyšetření. Definitivní diagnóza je potom stanovena nejčastěji z biopsie.

Terapie

Multidisciplinární týmy složené z klinických onkologů, chirurgů, gastroenterologů, radiologů a patologů nejlépe v onkologických centrech se zkušenosti s terapií toho typu tumoru jsou předpokladem terapeutického úspěchu. V terapii lokalizovaného nemetastatického onemocnění je nejdůležitější radikální chirurgický výkon s některými specifiky na rozdíl od jiných nádorů. Optimální šíře okrajů bez nádoru dosud nebyla definována, stejně jako benefit radikální regionální lymfadenektomie nebyl dosud ověřen a v současnosti není standardním doporučením (10). Snahou operátora při chirurgickém zákroku by mělo být především zabránit ruptuře tumoru, neboť je spojena se zvýšeným rizikem vzniku peritoneálních implantačních metastáz. Samozřejmostí pro radikálně odoperované pacienty je poté dispenzarizace, guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) doporučují klinickou observaci a vyšetřování (UZV, CT, PET/CT, MR) každých 3–6 měsíců po dobu pěti let, následně každoročně.

Imatinib mesylát

GIST patří mezi radiorezistentní a chemorezistentní tumory, procento léčebných odpovědí na cytostatickou terapii je udáváno pod 10 % a významně neovlivňuje přežití nemocných. Účinnost imatinib mesylátu, léku původně vyvinutého pro terapii chronické myeloidní leukemie, tak znamenala výrazný průlom v terapii tohoto typu nádoru. Imatinib mesylát patří mezi selektivní inhibitory tyrozinkinázových domén různých receptorů, konkrétně c-kit, PDGFRA-alfa a bcr-abl. Inhibitory receptorů tyrozinkinázy jsou malé molekuly, které soutěží s ATP na jeho vazebném místě na kináze KIT, a zabraňují tak přenosu fosfátu z ATP na tyrozinové zbytky substrátu. Jejich výhodou je především fakt, že působí cíleně na nádorové buňky, aniž by poškozovaly buňky zdravé, ty totiž využívají při přenosu signálů tyrozinkináz jen zcela výjimečně.

Imatinib mesylát (Glivec®) prokázal svoji účinnost v celé řadě klinických studií. Podává se perorálně, což může být výhodné pro komfort a compliance pacienta. Je to lék obecně velmi dobře snášen, výskyt udávaných závažných nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně (s výjimkou hematologických) je velmi nízký a pohybuje se řádově od desetin procenta po několik procent.

Indikace imatinibu

Dle doporučení České onkologické společnosti (ČOS) je imatinib indikován k léčbě pacientů s nově diagnostikovaným lokálně pokročilým, inoperabilním a/nebo metastatickým maligním stromálním nádorem zažívacího traktu s pozitivním Kit (CD 117) či u pacientů s lokalizovaným GIST, kde je pro komorbiditu vysoké riziko pooperační morbiditu a mortality.

Adjuvantní terapie imatinibem

Pro gastrointestinální stromální tumory dlouho nebyla vytvořena TNM klasifikace, a proto byla míra rizika recidivy stanovována na základě několika kritérií, jako především velikost primárního tumoru, obzvláště rizikové nádory jsou větší než 10 cm, dále pak počet mitóz na 50 patologických polí při histologickém vyšetření nádoru, vysoce rizikové je zejména, pokud tento přesáhne 10/50. Pacienti s vysokým rizikem relapsu by rozhodně měli být imatinibem adjuvantně léčeni, ČOS ve svých doporučeních pro determinaci rizika užívá kritérií AFIP (Miettinen), které riziko krom výše uvedených kritérií stratifikuje ještě dle lokalizace. Dle recentních poznatků byla k těmto kritériím zařazena i přítomnost či nepřítomnost ruptury tumoru. V budoucnu lze dále předpokládat, že k nim přibude i genetické vyšetření mutací, neboť u některých typů KIT a PDGFRA mutací dochází k rezistenci na cílenou terapii imatinibem. Jde především o mutaci PDGRA 18 D842V, která je označována jako imatinib-insektivní, u pacientů s tímto typem mutace adjuvantní terapie imatinibem nemá význam. V případě KIT exon 9 mutace lze omezenou senzitivitu vyřešit zvýšením dávky imatinibu na 800 mg/den.

Nově vytvořená TNM klasifikace pro GIST, která vyšla v lednu 2010 jako 7. vydání TNM UICC (International Union Against Cancer), v podstatě shrnuje používaná AFIP kritéria a zařazuje gastrointestinální stromální tumory do čtyřech T-kategorií a korespondujících UICC stadií. V této TNM klasifikaci je T-kategorie definována výhradně velikostí tumoru. Oproti jiným malignitám je rozdíl i v tom, že vzhledem k faktu, že metastázy v lymfatických uzlinách jsou u tohoto typu onemocnění přítomny pouze raritně, označení pNx není doporučováno a každý pacient s tímto onemocněním bez vyšetřených regionálních uzlin je považován za pN0.

Co se týče imatinibu v adjuvanci, dle ČOS je imatinib indikován po nekompletní resekci GIST u pacientů bez předchozí terapie imatinibem či po předchozí neoadjuvantní léčbě imatinibem. Dále je ke zvážení u pacientů po kompletní re-

sekci a předchozí efektivní terapii IM v neoadjuvanci (dosud není registrace pro tuto indikaci) či po kompletní resekci s vysokým rizikem relapsu podle kritérií AFIP (dosud není registrace pro tuto indikaci).

Zásadními studiemi pro adjuvantní terapii imatinibem u pacientů s GIST jsou studie ACOSOG Z9000 a ACOSOG 9001. Klinická studie II. fáze U. S. Intergroup ACOSOG Z9000 byla realizována jako otevřená, jednoramenná klinická studie (11) probíhající od září 2001 do září 2003, do níž bylo zařazeno 107 pacientů s vysokým rizikem recidivy. Zařazení předpokládalo vysokou expresi receptoru KIT, větší velikost primárního tumoru (> 10 cm), nádorovou rupturu nebo radikální resekci primárního tumoru při současném metastatickém postižení peritonea (< 5 peritoneálních metastáz). Pacientům byl adjuvantně podáván imatinib po dobu jednoho roku s iniciální dávkou 400 mg/den. V průběhu tří let bylo celkové přežití (OS – overall survival) v 1. roce, ve 2. roce, resp. ve 3. roce od ukončení adjuvantní léčby imatinibem 99 %, 97 %, resp. 97 %. Přežití bez známk recidivy (RFS – recurrence free survival) potom v 1. roce, ve 2. roce, resp. ve 3. roce 94 %, 73 %, resp. 61 %.

Na podkladě výsledků studie ACOSOG Z9000 byla navržena další klinická studie North American Intergroup Phase III ACOSOG Z9001 (12), která probíhala od června 2002 do dubna 2007 jako multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, v níž bylo zúčastněno 708 pacientů s primárním gastrointestinálním tumorem s expresí receptoru c-KIT o rozměrech nad 3 cm po kompletní resekci, kteří byli randomizováni do dvou ramen – v jednom rameni byl po dobu 1 roku podáván imatinib, v druhém rameni pak placebo. Pro případy progresu byla studie odslepena; v rameni s adjuvantním podáváním imatinibu 400 mg/den byla v případě paliace dávka zvýšena na 800 mg/den a v rameni s placebem poté podáván imatinib v dávce 400 mg/den. Interim analýza 644 zařazených pacientů prokázala medián do případné progresu 1,2 roku; podíl pacientů bez progresu v prvním roce v rameni s imatinibem dosahoval 97 %, kdežto v rameni s placebem pouze 83 %. Rozdíl v OS po dobu poměrně krátkého sledování nebyl zatím potvrzen, lze jej však v následující desetileté fázi sledování předpokládat.

V současné době nadále probíhají klinické studie, které by měly pomoci determinovat optimální dobu podávání imatinibu, příkladem těchto je např. studie EORTC trial 62024 s designem placebo vs. adjuvance imatinibem 2 roky

po radikální resekci GIST; či studie SSG trial XVIII s roční adjuvantní léčbou imatinibem vs. tříletou adjuvantní léčbou imatinibem.

Sunitinib

Pro imatinib rezistentní pacienti s metastatickým či pokročilým onemocněním je v současnosti k dispozici druhá linie biologické léčby – SU11248 – sunitinib (Sutent®).

Sunitinib je selektivní oxindoltyrozinkinázový inhibitor (TKI), jenž inhibuje vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2) a destičkový růstový faktor beta (PDGFR-β). V klinických studiích fáze I/II byl potvrzen benefit sunitinibu oproti placebo u gastrointestinálních stromálních tumorů rezistentních na imatinib. V double blind studii III. fáze Demetriho a van Oosteroma publikované v Lancetu 2006 (13) bylo 312 pacientů s GIST po selhání imatinibu randomizováno do 2 větví, z nichž v první byl podáván sunitinib, ve druhé pak placebo; při případné progresi bylo pacientům umožněno přejít do skupiny se sunitinibem. Ve větvi se sunitinibem bylo dosaženo výrazného prodloužení času do progresu (TTP), TTP činil 6,3 měsíce (27,3 týdne), zatímco v druhé větvi obsahující pouze placebo byl TTP pouze 1,5 měsíce (6,4 týdne).

Závěrem

Pacienti s vysokým rizikem relapsu by rozhodně měli být imatinibem adjuvantně léčeni,

ale vliv na OS zatím není znám. U některých molekulárních subtypů, jenž jsou rezistentní na imatinib (*PDGFRA D842V mutace, wild-type KIT/ PDGFRA genotyp*) nemá adjuvantní terapie smysl. Výsledky z nadále probíhajících studií pomohou definovat optimální dobu podávání imatinibu v adjuvanci.

V terapii metastatického GIST lze po selhání imatinibu použít sunitinib; v adjuvantní terapii sunitinib v současnosti užíván není.

Literatura

1. Meittinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999; 30(10): 1213–1220.
2. Meittinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch. 2001; 438(1): 1–12.
3. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod. Pathol. 2000; 13(5): 577–585.
4. Sakurai S, Hishima T, Takawaza Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. Pathol. Int. 2001; 51(7): 524–531.
5. Clary BM, Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. Ann. Surg. Oncol. 2001; 8(4): 290–299.
6. Lasota J, Carlson JA, Meittinen M. Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. Arch Pathol Lab Med 2000; 124(6): 894–897.
7. Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, et al. Extragastrointestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovagi-

nal septal masses: a diagnostic pitfall. Int. J. Gynecol. Pathol. 2006; 25(3): 288–292.

8. Van Der Aaf, Sciort R, Blyweert W, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate. Urology 2005; 65(2): 388.

9. Miettinen M, Lasota J. „Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis“. Arch Pathol Lab Med 2006; 130(10): 1466–1478.

10. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. „Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors“. Surg Endosc 2006; 20(5): 713–716.

11. De Matteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U. S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000; ASCO Annual Meeting 2008.

12. De Matteo RP, Owzar K, Maki R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001; ASCO Annual Meeting 2008.

13. Demetri GD, van Oosterom AT, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 6736–6746.

MUDr. Michaela Zezulová

Onkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
michaela.zezulova@fnol.cz

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v I. linii^{1,5}

**HRAZEN
v 1. a 2. linii
mRCC^{*6}**



* pro pacienty s nízkým a středním rizikem

Zkrácená informace o přípravku •
SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg
tvrdé tobolky

Léčivá látka: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce. **Indikace:** Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo metastatický adenokarcinom ledviny. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě následujících týdnů, následuje 2 týdenní pauza (režim 4/2). Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti možnost úpravy dávky v průběhu léčby po 12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 75 mg nebo klesnout pod 25 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na sunitinibi-malas nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** Současné podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A4 může snížit/zvýšit koncentraci sunitinibu v plazmě, kombinaci s nimi je třeba se vyhnout. Může dojít k reverzibilní depigmentaci kůže/vlasů. Během léčby by měl být prováděn screening hypertenze a na začátku každého léčebného cyklu vyšetření úplného krevního obrazu. Neprogressivní snížení ejekční frakce levé komory o 20 % a pod dolní hranici normálních hodnot se objevilo u 2 % až 4 % pacientů. Pečlivé sledování klinických známek a příznaků městnavého srdečního selhání je nutné provádět u rizikových pacientů. Pacient s příznaky pankreatitidy nebo latentního selhání musí užívání přípravku přerušit. **Interakce:** S látkami ze skupiny silných inhibitorů/induktorů CYP3A4-viz Zvláštní upozornění. Pacienti užívající současně antikoagulační by měli být pravidelně sledováni. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen neprovedeny žádné studie a není známo, zda je sunitinibi nebo aktivní metabolit vylučován do mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, do gastrointestinálního, dýchacího a močového traktu, tumoru a mozkové krvácení, vzácné trombotické mikroangiopatie. Kardiiovaskulární účinky (některé fatální) zahrnovaly snížení ejekční frakce levé komory a srdeční selhání. Jiné fatální účinky: multisystémové organové selhání, DIC, peritoneální krvácení, rabdomyolýza, cerebrovaskulární příhody, dehydratace, adrenální insuficience, renální či respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, infekce včetně pneumonie, plicní embolie, šok a náhlé úmrtí. Nejčastější závažné nežádoucí účinky: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí účinky: únava; gastrointestinální poruchy (průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, abt. bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glossodynie, sucho a bolest v ústech) změna barvy kůže a vlasů; anémie, neutropenie, hypotyreóza, bolest hlavy, dysgeúzie a anorexie; palmo-plantární erytrodysestézie; vyrážka; bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebylo hlášeno. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 30 tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 07/2010. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

LITERATURA: 1) Ljungberg et al. European Association of Urology guidelines, update 2010; 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1): 16-24. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 355(2): 115-24. 5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). ASCO 2008, Oral 5024. 6) www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Štroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer Oncology