

# Aktuálny stav systémovej terapie nádorov pečene

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Celosvetovo je hepatocelulárny karcinóm (HCC) piatym najčastejším karcinómom a treťou najčastejšou príčinou smrti spôsobenou karcinómom. Nerezekovateľný alebo metastatický HCC je spojený so zlou prognózou a systémovej terapia s cytostatikami poskytuje len marginálny benefit. Väčšina pacientov s HCC (viac ako 80 %) je v čase diagnózy v pokročilom, resp. nerezekabilnom štádiu ochorenia. Aj skupina resekabilných pacientov rekuruje až vo výške 50 % v období 2 rokov. Kvôli nízkej efektívnosti systémovej terapie v posledných desaťročiach bol smerom k tejto chorobe v komunite onkológov pocit nihilizmu. Ale príchod novovyvinutých molekulárnych targetových liečiv a úspech niektorých liekov (Sorafenib) opätovne obnovil záujem vo vývoji systémovej terapie HCC.

**Kľúčové slová:** hepatocelulárny karcinóm, chemoterapia, sorafenib.

## Current situation in the systemic therapy of liver tumours

Worldwide, hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer-related death. Unresectable or metastatic HCC carries a poor prognosis and systemic therapy with cytotoxic agents provides marginal benefit. A majority of HCC patients (> 80 %) presents with advanced or unresectable disease. Even for those with resected disease, the recurrence rate can be as high as 50 % at 2 years. Because of the poor track record of systemic therapy in HCC, there has been a sense of nihilism for this disease in the oncology community for decades. However, with the arrival of newly developed molecularly targeted agents and the success of some of these agents (Sorafenib) there has recently been renewed interest in developing systemic therapy for HCC.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, chemotherapy, sorafenib.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (4): 188–190

Napriek výrazným pokrokom v onkologickej terapii, primárne nádory pečene patria stále do skupiny ochorení, kde jedinou terapeutickou modalitou s kuratívnu intenciou zostáva chirurgická liečba (resekcia nádoru, resp. transplantácia pečene). Operačnú liečbu je možné realizovať však približne len u jednej štvrtiny pacientov a približne 50 % pacientov po operačnom zákroku recidivuje. 80 % pacientov má v čase diagnózy nerezekovateľnú chorobu alebo metastatické ochorenie.

Väčšina pacientov s primárnym tumorom pečene je teda odkázaná na iný spôsob terapie. Možnosti rádioterapie pri riešení primárnych nádorov pečene sú výrazne limitované nízkou radiačnou toleranciou hepatálneho parenchýmu, kde sa udáva maximálna možná dávka na celý orgán približne

30 Gy. 3-dimenzionálna stereotaktická rádioterapia vie doceliť ožiarenie, ale len časti pečene s nádorovým procesom, dávkou až do 70 – 80 Gy.

Dôležitým faktorom pri výbere jednotlivých terapeutických modalít zohráva funkčná rezerva pečene, ktorú hodnotíme podľa Child Pughovej klasifikácie.

Vzhľadom na limitované možnosti rádioterapie a chirurgickej terapie významnú úlohu zohrávajú ostatné terapeutické modality, medzi ktoré patrí protinádorová chemoterapia.

V protinádorovej chemoterapii používame najčastejšie systémovej aplikačnú cestu, menej častá je regionálna a lokálna terapia. Každá z týchto aplikačných ciest má určité výhody ako i nevýhody. Výhodou systémovej aplikácie chemoterapie (intra-

venózna forma, resp. perorálna forma) je ovplyvnenie celého organizmu chemoterapiou, kde dochádza k redukcii pravdepodobnosti systémovej diseminácie ochorenia, ktorá je jedným z hlavných problémov lokálnej – intrahepatálnej terapie. Nevýhodou systémovej aplikácie je určite nižšia koncentrácia liečiva v cieľovom tkanive a relatívne vysoká koncentrácia mimo cieľový orgán, ktorá je zodpovedná za systémovej toxicitu chemoterapie.

Regionálny spôsob aplikácie chemoterapie je výhodný v tom, že dosiahne vysokú koncentráciu v cieľovom tkanive (5 – 20 x vyššia ako v okolitom tkanive) a vzhľadom na časté používanie preparátov s vysokým stupňom extrakcie prvou pasážou cez pečeň aj v nízkej systémovej toxicite. Nevýhodou lokálnej formy aplikácie chemoterapie je však už spomínaná nízka systémovej koncentrácia chemoterapie, ktorá je priamo zodpovedná za progresiu ochorenia v extrahepatálnom priestore. Ďalšou nevýhodou lokoregionálnej chemoterapie cestou hepatickej artérie sú limitácie jej použitia. Medzi najčastejšie kontraindikácie tohto aplikačného spôsobu chemoterapie patria: prítomnosť extrahepatálnej diseminácie nádoru, pozitívnosť regionálnych lymfatických uzlín, postihnutie portálneho venózneho systému. Približne jedna tretina pacientov nemá vhodnú konfiguráciu arteriálneho zásobenia pečene umožňujúcu realizáciu lokoregionálnej

**Tabuľka 1.** Child-Pugh klasifikácia.

Premenná	1 bod	2 body	3 body	Jednotky
Bilirubín (celkový)	<34 (<2)	34 – 50 (2 – 3)	>50 (>3) $\mu\text{mol/l}$	(mg/dL)
Albumín	>35	28 – 35	<28 g/L	
INR	<1,7	1,71 – 2,20	> 2,20	
Ascites	Nie je	Potlačený liečbou	Refraktérny	
Pečeňová encefalopatia	Nie je	St. I – II (alebo potlačená liečbou)	St. III – IV (nebo refraktérny)	
<b>Body</b>	<b>Child-Pugh</b>			
5 – 6	A			
7 – 9	B			
10 – 15	C			

chemoterapie a len časť pacientov má postihnutie pečenej parenchýmy menej ako 50 %.

Regionálna terapia hepatocelulárneho karcinómu cestou hepatickej artérie je založená na princípe existencie tzv. duálneho pečenej zásobenia: normálna bunka pečenej parenchýmy má väčšinové krvné zásobenie z portálneho systému a menšinové z hepatálnej artérie – u nádorovej masy lokalizovanej v pečenej parenchýme je tomu presne naopak. Aplikáciu terapie do artérie dochádza k selektívnemu ovplyvneniu nádorového tkaniva v pečeni. Ďalšou výhodou tohto spôsobu terapie je dosahovanie vysokej koncentrácie liečiva v cieľovom tkanive (a pri použití preparátov s vysokým percentom extrakcie prvou pasážou cez pečeň) za udržania pomerne nízkej koncentrácie preparátu v extrahepatálnom priestore – a tým aj relatívne nízkej systémovej toxicite.

Medzi najčastejšie používané preparáty intrahepatálnej chemoterapie patrí floxuridín, 5-fluorouracil, mitomycín C, cisplatina a doxorubicín. Efektivita v zmysle dosiahnutia klinickej odpovede je pri tomto spôsobe terapie cca 50 % – problémom zhodnotenia efektu však zostáva častá kombinácia intrahepatálnej chemoterapie s embolizáciou. Embolizácia, chemoembolizácia, rádiofrekvenčná ablácia a kryochirurgia sú metódy lokálnej terapie nádoru, ktoré však dokážu predĺžiť prežívanie liečených pacientov.

Medzi najčastejšie primárne nádory pečene patrí hepatocelulárny (ďalej HCC) a cholangiocelulárny (ďalej CGC) karcinóm. Obidva patria medzi tzv. chemorezistentné ochorenia. Celková efektivita systémovo aplikovanej chemoterapie v jednotlivých hodnotených súboroch pacientov z obdobia 90-tych rokov sa udáva 0 – 5 % klinických odpovedí. Problémom je nedostatok efektívnych liekov a neustále sa zužujúca skupina pacientov indikovaných na systémovú aplikáciu terapie – pacienti s lepším výkonnostným stavom (*Performance status* – PS), menšou komorbiditou a menším rozsahom ochorenia sú stále častejšie indikovaní na iné efektívnejšie terapeutické modality ako je chirurgická terapia, resp. transplantácia a lokoregionálne spôsoby terapie. Nízka efektivita systémovo podávanej chemoterapie je spôsobená najmä primárnou chemorezistenciou HCC a CGC, ako i častým súbežne prebiehajúcim ochorením pečene – hepatitída, cirhóza alebo poškodenie pečene nádorovým procesom, ktoré významne zhoršujú toleranciu podávanej terapie. Portálna hypertenzia, hypersplenizmus a trombocytopenia, hypoalbuminémia, varixy a gastrointestinálne krvácanie, hepatálna encefalopatia sú faktory, ktoré významne limitujú možnosti použitia chemoterapie.

**Tabuľka 2.** Monoterapia HCC.

Štúdia	Liek	Počet pac.	Objektívna odpoveď (%)
Johnson a spol. <sup>1</sup>	Doxorubicín	44	32
Sciarrino a spol. <sup>2</sup>	Doxorubicín	109	0
Lai a spol. <sup>3</sup>	Mitoxantron	20	27
Hochster a spol. <sup>4</sup>	Epirubicín	18	17
Falkson a spol. <sup>5</sup>	Cisplatina	35	17
Melia a spol. <sup>6</sup>	Etopozid	24	13
Patt a spol. <sup>7</sup>	Kapicitabin	37	11
Chao a spol. <sup>8</sup>	Paklitaxel	20	0
Yang a spol. <sup>9</sup>	Gemcitabín	28	18
Fuchs a spol. <sup>10</sup>	Gemcitabín	30	0
O'Reilly a spol. <sup>11</sup>	Irinotekan	14	7
Stuart a spol. <sup>12</sup>	Nolatrexed	26	8
Falcon-Lizaraso a spol. <sup>13</sup>	Irofulven	29	7
Halm a spol. <sup>14</sup>	Pegylovaný	16	0
	Lipozomálny doxorubicín		

**Tabuľka 3.** Kombinovaná terapia HCC.

Štúdia	Kombinácia	Počet pac.	Objektívna odpoveď (%)
Bobbio-Pallavicini a spol. <sup>15</sup>	Epirubicín + etopozid	36	39
Ji a spol. <sup>16</sup>	Cisplatin+ interferon	30	13
Leung a spol. <sup>17</sup>	PIAF*	50	26
Patt a spol. <sup>18</sup>	5-Fluorouracil + Interferon alfa	28	14
Al-Idrissi et al. <sup>19</sup>	Doxorubicín, 5-Fluorouracil, Mitomycín C	40	13
Ravry a spol. <sup>20</sup>	Doxorubicín a Bleomycin	60	16
Taieb a spol. <sup>21</sup>	GEMOX**	21	19
Lee a spol. <sup>22</sup>	Cisplatina, Doxorubicín	37	19
Ikeda a spol. <sup>23</sup>	Mitoxantron, 5-FU, Cisplatina	51	27

\* PIAF = cisplatina, interferon, doxorubicín, 5-fluorouracil; \*\* GEMOX = gemcitabín, oxaliplatin

V tabuľke 2 sú uvedené liečebné výsledky hepatocelulárneho karcinómu monoterapiou. V tabuľke 3 sú uvedené najčastejšie používané kombinácie pri liečbe hepatocelulárneho karcinómu.

Významné rozdiely v klinickej efektívite jednotlivých cytostatík, resp. ich kombinácií sú často spôsobené nielen rozdielnym efektom chemoterapie samotnej, ale napr. selekciou pacientov zaradených do jednotlivých sledovaných súborov. Ak napríklad zvlášť vyhodnotíme skupinu pacientov s dobrou funkciou pečene, chýbajúcou cirhózou a s nízkymi hodnotami bilirubínu, klinická efektivita chemoterapie sa môže zvýšiť až na ku 50 %. Chemoterapia okrem tzv. objektívnych odpovedí (t. j. zmenšenie tumoru, resp. jeho úplné vymiznutie) ovplyvňuje i prežívanie pacientov. Neliečený, resp. na chemoterapiu neodpovedajúci pacient s primárnym nádorom pečene prežíva rádovo niekoľko týždňov. Medián prežívania chemoterapiou liečených pacientov je približne 4 mesiace a liečenie a odpovedajúci pacienti prežívajú okolo 7 – 9 mesiacov (výnimočne okolo 2 rokov).

Nález estrogénových receptorov na normálnom ako i nádorovom tkanive pečene bol impulzom pre skúšanie efektivity antiestrogénov. Skúšal sa tamoxifén v monoterapii ako i v kombinácii s cytostatikami. Jednoznačná efektivita v zmysle predĺženia prežívania nebola potvrdená. Takisto použitie antiandrogénov nevedlo k jednoznačnému efektu. Klinické skúšanie somatostatínových derivátov (receptorovo cieleňá terapia) prinieslo odlišné odpovede. Známy protivírusový účinok interferónu (Interferón alfa) bol iniciálne dôvodom jeho špekulatívneho inkorporovania do liečebných schém v rámci klinických štúdií liečby hepatocelulárneho karcinómu. Výsledky realizovaných štúdií potvrdili len veľmi malý liečebný benefit interferónu u ázijských pacientov s pozitívnosťou vírusu hepatitídy B. Avšak tieto výsledky sa nepotvrdili u pacientov v Európe a taktiež tolerancia interferónu bola pomerne zlá.

Perspektívnou liečbou sa ukazuje cieleňá terapia. Jej efektivitu ukazuje tabuľka 4.

**Tabuľka 4.** Cielená terapia.

Štúdia	Kombinácia	Počet pac.	Odpoveď (%)	Medián prežitia (mes.)
Philip a spol. <sup>24</sup>	Erlotinib	38	9	13,0
Zhu a spol. <sup>25</sup>	GEMOX-B*	33	20	9,6
Eckel a spol. <sup>26</sup>	Imatinib	17	0	nu**
Abou-Alfa a spol. <sup>27</sup>	Sorafenib	137	5	9,5
Thomas a spol. <sup>28</sup>	Erlotinib	25	0	6,2
Schwartz <sup>29</sup>	Bevacizumab	24	8	nu
Zhu <sup>30</sup>	Sunitinib 34	2,9	9,8	

\*GEMOX = gemcitabin, oxaliplatin a bevacizumab, \*\*nu = neuvedené

Väčšina pacientov s primárnym nádorovým ochorením pečene nie je riešiteľná chirurgicky – operačným zákrokom s kuratívnu intenciou. Väčšina (viac ako 50 %) z tých pacientov, u ktorých sa chirurgická terapia zrealizovala, v priebehu 5-tich rokov recidivuje. Preto je v klinickej praxi potreba nových preparátov s vyššou efektívnosťou a vyšším kuratívnym potenciálom. Reálnou nádejou do budúcnosti okrem nových efektívnejších chemoterapeutík sú nové preparáty typu cielej terapie: monoklonové protilátky, inhibítory tyrozín kináz a mnohé ďalšie, ktoré sa v súčasnosti skúšajú v mnohých kontrolovaných klinických štúdiách.

Významný prelom v terapii hepatocelulárneho karcinómu nastal v roku 2007, keď na výročnej konferencii americkej spoločnosti klinickej onkológie (*ASCO Annual Meeting*) J. Llovet a spolupracovníci odprezentovali výsledky klinickej štúdie fázy III, kde porovnávali efektívnosť sorafenibu (multikinázový inhibítor z antiangiogenným, proapoptotickým a raf kinázu inhibujúcim efektom) s placebo (31). Do projektu bolo zaradených 602 pacientov, z toho 299 randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2 x denne a 303 na podávanie placebo. V ramene terapie sorafenibom sa dosiahlo štatisticky významné predĺženie prežívania 10,9 mesiaca vs. 7,6 mesiaca. Medián času do progresie bol pri sorafenibe 5,2 mesiaca a pri placebe 2,8 mesiaca. Najčastejšou toxicitou G3/4 bola hnačka (11 % vs. 2 %), hand foot syndróm (8 % vs. 1 %), únava (10 % vs. 15 %) a krvácanie (6 % vs. 9 %) pre sorafenib vs. placebo.

Autori záverom konštatovali, že sorafenib je prvým liekom v terapii hepatocelulárneho karcinómu, ktorý predlžuje prežívanie pacientov s týmto ochorením a dobre sa toleruje. Sorafenib sa v súčasnosti stal liečbou voľby lokálne pokročilého a metastatického hepatocelulárneho karcinómu, najmä u pacientov s dobrým výkonnostným stavom, dobrou kondíciou pečene (Child Pugh A) a nízkou komorbiditou (32, 33).

## Literatúra

1. Johnson PJ, Williams R, Thomas H et al. Induction Of remission in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. *Lancet* 1978; 1: 1006–1009.

2. Sciarriano E, Simonetti RG, Le Moli S et al. Adriamycin tretment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. *Cancer* 1985; 56: 2751–2755

3. Lai KH, Tsai YT, Lee SD et al. Phase II study of mitoxantrone in unresectable primar hepatocellular carcinoma following hepatitis B infection. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23: 54–56.

4. Hochster HS, Green MD, Speyer J et al. 4Epidoxorubicin(epirubicin): activity in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1535–1540.

5. Falkson G, Ryan LM, Johnson LA et al. A random phase study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. An ECOG study. *Cancer* 1987; 60: 2141–2145.

6. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with Adriamycin. *Cancer* 1983; 51: 206–210.

7. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578–586.

8. Chao Z, Chan WK, Birkhofer MJ et al. Phase II and pharmacocinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 1998; 78: 34–39.

9. Yang TS, Lin YC, Chen JS et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 750–756.

10. Fuchs CS, Clark JW, Ryan DP et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 3186–3191.

11. O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 101–105.

12. Stuart K, Tessitore J, Rudy J et al. A phase II trial of nolatrexed dihydrochloride in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 410–414.

13. Falcon-Lizaraso S, Leon Chong J, Perazzo F et al. Phase II trial of every 2 weeks dosing of irofulven (IROF) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 4083a.

14. Halm U, Etrzrodt G, Schiefke I et al. A phase II study of pegylated liposomal doxorubicin for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 113–114.

15. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M et al. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1784–1788.

16. Ji SK, Park NH, Choi HM et al. Combined cisplatin and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 1996; 11: 58–68.

17. Leung TW, Patt YZ, Lau WY et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676–1681.

18. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 749–755.

19. Al-Iddrisi HY, Ibrahim EM, Abdel Satir A et al. Primary hepatocellular carcinoma in the eastern province of Saudi Arabia: treatment

with combination chemotherapy using 5 fluorouracil, Adriamycin and mitomycin-C. *Hepatogastroenterology* 1985; 32: 8–10.

20. Ravry MJ, Omura GA, Bartolucci AA. Phase II evaluation of doxorubicin plus bleomycin in hepatocellular carcinoma: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1517–1518.

21. Taieb J, Bonyhay L, Golli L et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003; 98: 2664–2670.

22. Lee J, Park JO, Kim WS et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 385–390.

23. Ikeda M, Okusaka T, Tueno H et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 756–762.

24. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657–6663

25. Zhu AX, Blaszczkowski LS, Ryan DP et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898–1903.

26. Eckel F, von Delius S, Mazr M et al. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2005; 69: 363–371.

27. Abou-Alfa G, Ricci S, Amadori D et al. Phase II study of BAY 43-9006 in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur J Cancer* 2004; 52: 16.

28. Thomas MB, Dutta A, Brown T et al. A phase II open-label study of OSI-774 (NSC 718781) in unresectable hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 4083a.

29. Schwartz JD, Schwartz M, Sung M et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium, San Francisco, CA, January 2006*: 26–28.

30. Zhu, AX, Sahani, DV, Duda, DG, di Tomaso, E, Ancukiewicz, M, Catalano, OA, Sindhvani, V, Blaszczkowski, LS, Yoon, SS, Lahdenranta, J, Bhargava, P, Meyerhardt, J, Clark, JW, Kwak, EL, Hessel, AF, Miksad, R, Abrams, TA, Enzinger, PC, Fuchs, CS, Ryan, DP, Jain, RK. Efficacy, Safety, and Potential Biomarkers of Sunitinib Monotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Study. *JCO* 27, 2009: 3027–3035.

31. Llovet, J, Ricci, S, Mazzaferro, V, Hilgard, P, Raoul, J, Zeuzem, S, Poulin-Costello, M, Moscovici, M, Voliotis, D, Bruix, J. For the SHARP Investigators Study Group Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo controlled trial (SHARP trial) *J Clin Oncol*, 2007 *Proc Am Soc Clin Oncol Part I*. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007.

32. Abou-Alfa, GK. Selection of Patients with Hepatocellular Carcinoma for Sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw* 7, 2009: 397–403.

33. Verslype, C, Van Cutsem, E, Dicato, M, Arber, N, Berlin, JD, Cunningham, D, De Gramont, A, Diaz-Rubio, E, Ducreux, M, Gruenberger, T, Haller, F, Haustermans, K, Hoff, P, Kerr, D, Labianca, R, Moore, M, Nordlinger, B, Ohtsu, A, Rougier, P, Scheithauer, W, Schmoll, H-J, Sobrero, A, Taberner, J, van de Velde, C. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008. *Ann Oncol* 20, 2009.

## MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav,  
Klenova 1, 833 10 Bratislava  
tomas.salek@nou.sk

