

# Efektívna liečba pľúcneho adenokarcinómu cieľenými liekmi – kazuistika

**MUDr. Gabriela Chowaniecová**

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

**Úvod:** V liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc posledné roky pribúdajú nové lieky. Pre liečbu ALK pozitívnych pľúcnych karcinómov sú v súčasnosti registrované tyrozínkinázové inhibítory alectinib, ceritinib a crizotinib. Ďalšiu skupinu liekov tvoria inhibítory angiogenézy, kde pribudli nintedanib a ramucirumab. Overené boli v druhej línii liečby. Nintedanib je orálny inhibítor angiogenézy. Je registrovaný aj kategorizovaný v SR, je ho možné indikovať spolu s docetaxelom u pacientov po prvolíniovej chemoterapii, u ktorých došlo k progresii ochorenia do 9 mesiacov od začatia prvolíniovej chemoterapie.

**Kazuistika:** Autor prezentuje kazuistiku 56-ročnej pacientky s pľúcny adenokarcinómom, inčiálne IIIb štádia liečeného chemorádioterapiou, u ktorej bola po metastatickom rozseve v následnej línii použitá kombinácia docetaxel plus nintedanib. Odpoveďou bola veľkostná stabilizácia, ale na PET/CT bola výrazná metabolická odpoveď. Čas do ďalšej progresie bol sedem mesiacov. Po progresii bola histologizáciou metastázy a genetickým vyšetrením zistená prítomnosť prestavby ALK génu. Pacientka je odvtedy liečená inhibítorom tyrozínkinázy ALK crizotinibom, doteraz liečba trvá 24 mesiacov.

**Záver:** Prezentovaný prípad dokumentuje, ako sa až rebiopsiou po niekoľkých líniiach liečby podarilo u pacientky uskutočniť genetické vyšetrenie a zistiť ALK prestavbu. Cieľená liečba anti-ALK úspešne pomáha pacientke prežívať doteraz 24 mesiacov. Jednou z línii liečby, keď ešte nebola ALK pozitivita známa, bola kombinácia docetaxel plus nintedanib v trvaní sedem mesiacov do ďalšej progresie. Pacientka prežíva celkovo tri roky od metastatického rozsevu a sedem rokov od diagnostiky ochorenia.

**Kľúčové slová:** pľúcny adenokarcinóm, docetaxel plus nintedanib, prestavba ALK, cieľená anti-ALK liečba

## Effective treatment of lung adenocarcinoma with target therapy – case report

**Introduction:** In the last years new drugs were introduced to treatment options of non-small cell lung cancer. There are three registered anti-ALK tyrosinkinase inhibitors: alectinib, ceritinib and crizotinib. The other type of new drugs represent inhibitors of angiogenesis nintedanib and ramucirumab, which were studied in the second line of treatment. Nintedanib is oral inhibitor. In Slovakia it is registered and reimbursed in combination with docetaxel in lung adenocarcinoma after the first line chemotherapy with progression within nine months from start of the first line chemotherapy.

**Case:** The author presents a case of 56-year old patient with lung adenocarcinoma, initially stage IIIb treated with chemoradiotherapy. After metastatic spread docetaxel plus nintedanib were introduced in the following line. The response was size stabilisation, PET/CT scan revealed a great metabolic response. Time to progression was seven months. After progression a biopsy of metastasis was carried out. Genetic analysis revealed rearrangement of ALK gene. The patient is treated with ALK inhibitor crizotinib, the treatment duration up to now is 24 months.

**Conclusion:** Presented case documents how genetic profile setting could be difficult, it was feasible after several lines of treatment from rebiopsy and revealed ALK rearrangement. Target anti-ALK treatment helps patient to survive 24 months. Meanwhile ALK positivity was not recognised, one of the treatment line was combination of docetaxel plus nintedanib with the time to next progression of seven months. The patient survive three years from metastatic spread and seven years from diagnosis.

**Key words:** lung adenocarcinoma, docetaxel plus nintedanib, ALK rearrangement, target anti-ALK treatment

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(5): 367–370

## Úvod

V liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) posledné roky pribúdajú nové lieky určené do prvej alebo do ďalších línii. Jednak sú to liečivá pre špecifické skupiny pacientov s vedúcou („driver“) mutáciou, ktoré tvoria asi 15 % pacientov a v druhej väčšine ide o pacientov s pľúcny adenokarcinómom. Sú to inhibítory tyrozínkinázy (TKI) EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora) a TKI receptorov ALK (kinázy anaplastického lymfómu) a receptorov ROS1. Pre liečbu ALK pozitívnych pľúcnych karcinómov sú v súčasnosti registrované tyrozínkinázové inhibítory alectinib, ceritinib

a crizotinib. Cieľená anti-ALK liečba je u týchto pacientov efektívnejšia ako chemoterapia. Súčasný diagnostický algoritmus predstavuje prvá lúnia crizotinib, druhá lúnia ceritinib alebo alectinib (1).

Imunoterapeutiká predstavujú najnovšiu skupinu liečiv, ktoré sú určené širšej skupine pacientov. Ďalšou skupinou nových liekov sú inhibítory angiogenézy, ktoré sú síce cieľené lieky, ale ich cieľenie má širší záber ako napr. EGFR TKI. Od roku 2006 bol dostupný len jeden inhibítor angiogenézy – bevacizumab. Bol registrovaný do prvej lúnie pre podskupinu non-skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Rok 2014

priniesol do klinickej praxe dva nové inhibítory angiogenézy, nintedanib a ramucirumab. Liek nintedanib je určený pre pľúcny adenokarcinóm, ramucirumab bol registrovaný pre celú skupinu nemalobunkového karcinómu pľúc (skvamo aj non-skvamo).

Nintedanib je orálny viackinázový inhibítor tyrozínkinázy, ktorý blokuje kinázovú aktivitu receptorov vaskulárneho endotelialného rastového faktora (VEGFR 1-3), receptorov rastového faktora derivovaného z krvných doštičiek PDGFR  $\alpha$  a  $\beta$  (platelet-derived growth factor) a receptorov fibroblastového rastového faktora FGFR 1-3

(fibroblast growth factor). Okrem toho inhibuje Fms-podobnú tyrozínproteínkinázu (Flt)-3, lymfocytovo špecifickú tyrozínkinázu (Lck) a protoonkogénovú tyrozínproteínkinázu (Src). Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzobnú kapsu pre adenozintrifosfát (ATP) týchto receptorov a blokuje vnútrobunkové signalizovanie, ktoré je kľúčové pre proliferáciu a prežitie endoteliálnych, ako aj perivaskulárnych buniek (pericytov a vaskulárnych hladkosvalových buniek). Nintedanib ukázal potentný protinádorový účinok v xenograftových modeloch, ktorý spočíval v redukcii rastu buniek znížením proliferácie, nárastom apoptózy a znížením metastázovania (2). Kombinácia nintedanibu so štandardnou chemoterapiou posilnila protinádorový účinok nintedanibu. Nintedanib má aj potentný antiangiogénny účinok: redukuje hustotu malých ciev, pericytový obal, cievnu permeabilitu, nádorovú perfúziu a fibroblastovú aktiváciu, indukuje hypoxiu. Nintedanib bol overený v klinických štúdiách u pacientov s NSCLC, kde nintedanib nevedol k zvýšeniu odpovedí na kombinovanú liečbu s chemoterapiou, ale zvyšoval počet stabilizácií ochorenia a predĺžil čas do progresie aj celkové prežitie pri adenokarcinóme pľúc (3).

Na sledovanie efektu liečby nemalobunкового karcinómu pľúc môže byť výhodnejšie PET/CT ako CT vyšetrenie. Viacero prác ukázalo, že metódy PET a dynamického MRI lepšie odzrkadľujú metabolickú odpoveď či zníženie prietoku nádoru krvi, ktoré vedú aj pri veľkostnej stabilizácii k oddialeniu progresie ochorenia (4, 5, 6). Pri sledovaní dynamickej, kontrastom zosilnenej magnetickej rezonancie (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) sa ukázalo, že 24 – 48 hodín po podaní nintedanibu sa významne redukuje prietok krvi v nádore, ktorý sa udržiava alebo ešte znižuje pri kontinuálnej liečbe nintedanibom počas niekoľkých týždňov. Nebola pozorovaná korelácia medzi znížením prietoku v nádore (teda efektu na DCE-MRI) a následnou redukciou veľkosti cieľových lézií v nádore, ale bola zistená klinicky významná asociácia medzi odpoveďou na DCE-MRI a stabilizáciou ochorenia (7). Rezistencia na anti-VEGF liečbu vedie cez PDGF a FGR (7).

PET/CT a dynamické MRI sú schopné monitorovať nádorovú biológiu, majú potenciál skoršie a presnejšie monitorovať odpoveď na cieľnú liečbu (8). V exploratívnej štúdií pacientov s ALK prestavbou liečených prvou aj (u niektorých) druhou líniou anti-ALK TKI bolo PET/CT schopné skôr zaznamenať progresiu ochorenia (9).

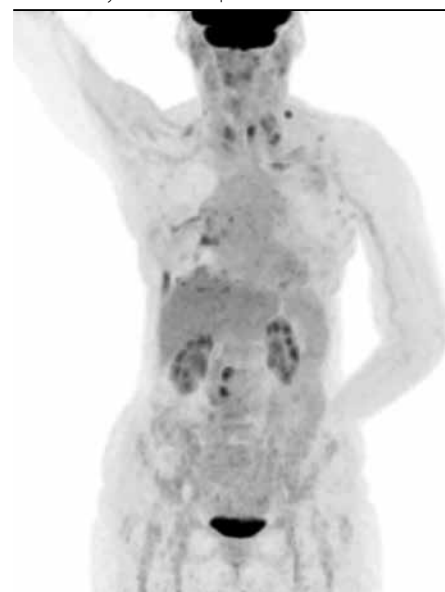
**Obrázok 1.** PET/CT z novembra 2014 pred liečbou docetaxel plus nintedanib



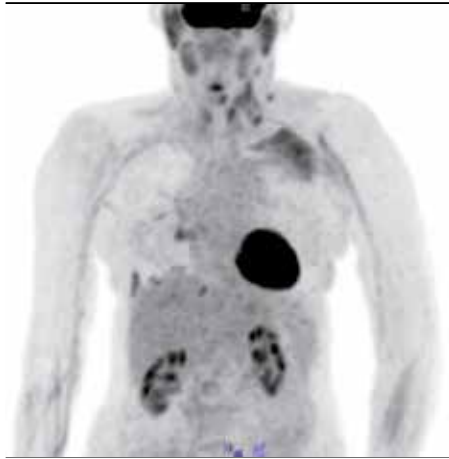
### Kazuistika

56-ročná žena, nefajčiarka mala v osobnej anamnéze arteriálnu hypertenziu, prekonanú hepatitídu B, nefrolitiázu vľavo, steatózu pečene, recidivujúce bronchitídy a sinusitídy, artrotické zmeny v oblasti ramenných kĺbov a driekovej chrbtice. V roku 2010 mala diagnostikovaný adenokarcinóm pľúc S6 vpravo, štádium T2N3M0 IIIb. Ochorenie bolo verifikované cytologicky z bronchoskopie 5/2010, aj histologicky transcervikálnou extendovanou mediastinálnou lymfadenektómiou (tzv. TEMPLA) z oblasti N2 lymfatickej uzliny (LU). IHC vyšetrenie: CEA+, CK20-, CK7+, TTF1+, tyreoglobulin-. Pozitívne LU boli z oblastí mediastína 1, 2-4R, 2L, 4L, 7, 10R. Pooperačné PET/CT 6/2010 ukázalo patologickú kumuláciu FDG v tumore pľúc, mediastinálnych aj supraklavikulárnych LU. Pacientka bola v dobrom výkonnostnom stave PS 0/1. Absolvovala tri cykly chemoterapie (CHT) cisplatina plus vinorelbín, od druhého cyklu CHT bola pridaná simultánna rádioterapia (RT) na tumor a mediastínium, s rozšírením ožarovacieho poľa aj na supraklavikulárne LU vpravo. Po treťom cykle CHT pacientka prekonala febrilnú neutropéniu s angínou, mukozitídou, ezofagitídou, vyžadujúcu hospitalizáciu, dočasné prerušenie RT liečby. RT liečbu ukončila 9/2010 v TD 60 Gy. Už o mesiac mala pacientka znovu ťažkosti – suchý kašeľ, zvýšený tep, nechutenstvo. CT a vyšetrenie difúznej kapacity pľúc 10/2010 ukázalo postradiačnú pneumonitídu s maximom v pravom dolnom pľúcnom laloku, menší fluidotorax vpravo a fluidoperikard.

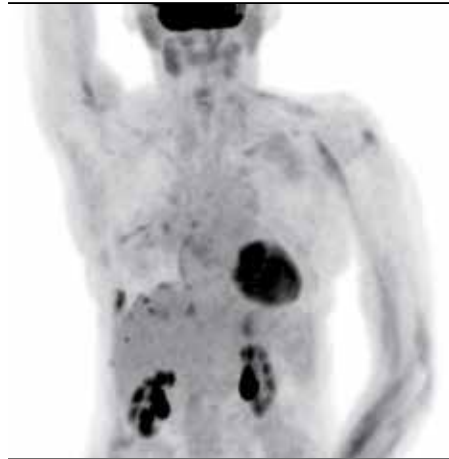
**Obrázok 2.** PET/CT z apríla 2015 po 5 mesiacoch liečby docetaxel plus nintedanib



Pacientke sme podávali prednizón s klinickým aj RTG efektom, nutná bola liečba celkovo niekoľko mesiacov. V roku 2012 bola pacientka ďalej sledovaná, bez progresie ochorenia na CT. Mala však príznaky stuhnutia rúk, skrakovanie šliach v oblasti rúk, rýchle progredujúce deformácie prstov. Mala diagnostikovanú paraneoplastickú palmárnu fasciitídu a polyartritídu, pričom bola hospitalizovaná na neurológii aj v špecializovanom reumatologickom pracovisku, kde jej boli podávané kortikoidy a metotrexát s dobrým efektom. V tom čase sme dali dorobiť genetické vyšetrenie z nádorovej vzorky z roku 2010, EGFR bolo negatívne. Vyšetrenie ALK sa pre nízku kvalitu materiálu nepodarilo realizovať (málo nádorovej DNA). V januári 2013 sme na PET/CT videli progresiu hodnôt SUV, aktivitu v tumore pľúc, mediastíne, ľavej axile. Realizovali sme bronchoskopiu, kde sme cytologicky zistili bunky adenokarcinómu v B7 a B10 vpravo. Analýzou DNA nebola zistená EGFR mutácia, ALK sa nedalo realizovať. Pacientka mala v tom čase malé hemoptýzy. Indikovali sme CHT cisplatina plus pemetrexed. Vybrala 6 cyklov kombinovanej liečby, ďalšie tri cykly pemetrexedu v monoterapii. Na CT bola pozorovaná parciálna odpoveď na liečbu. V 10/2013 sa objavil výrazný fluidotorax vpravo, bola vykonaná hrudná drenáž vpravo, talkáž, s dobrým efektom. Na jar roku 2014 pacientka spozorovala rast LU na krku. PET/CT ukázalo na recidívu v krčných LU vľavo, supraklavikulárne, axilárne vľavo aj v pektorálnej oblasti. Bola podaná paliatívna RT na oblasť supraklavikulárnych a krčných LU vľavo, TD 39 Gy. Následne bola indikovaná liečba erlotinibom, ktorá pokračovala 6 mesiacov, s efektom stabilizácie. V novembri

**Obrázok 3.** PET/CT pred začatím liečby krizotinibom (9/2015)

2014 PET/CT ukázalo na progresiu v pľúcach, hrudnej stene, krčných LU, skelete (obrázok 1). Hemoptýzy pacientka nemala od 3/2013. Indikovali sme tretiu líniu liečby – druhú líniu chemoterapie docetaxel plus nintedanib 100 mg 2 tbl 2-krát denne (súhlas MZ SR, liek poskytol výrobca v rámci programu Compassionate use). Pacientka od 12/2014 vybrala 9 cyklov docetaxelu plus nintedanib do 7/2015. Efekt bol stabilizácia na CT, na PET pokles viability (obrázok 2). Liečbu znášala subjektívne dobre, po celý čas s výkonnostným stavom PS0/1. Toxicitu sme pozorovali pri druhom cykle, laboratórne bola zistená hepatopatia. Liečbu nintedanibom sme na týždeň prerušili, nasadili sme hepatoprotektíva, s rýchlym efektom a obnovením liečby nintedanibom. V 7/2015 sme pozorovali evidentnú progresiu LU na krku obojstranne. Vykonali sme excíziu podkožia, histologicky išlo o metastázy pľúcneho adenokarcinómu TTF1+. Vzorky boli odoslané na genetickú analýzu. Liečbu docetaxel plus nintedanib sme ukončili. Indikovali sme CHT karboplatina plus gemcitabín, s dobrým efektom, boli podané tri cykly. IHC analýza ukázala pozitívny stav ALK na úrovni proteínovej expresie (využitím protilátky Ventana), analýza FISH ukázala na prestavbu ALK lokusu (2p23) v 74 % jadier (SPEC ALK Dual Color Break Apart Prove, ZytoVision). Analýza ROS1 bola negatívna. Požiadali sme zdravotnú poisťovňu o liečbu ALK inhibítorom krizotinibom. K lieku sa pacientka dostala v 10/2015. Odvtedy je liečená krizotinibom doteraz. Efekt liečby podľa PET/CT vidieť na obrázkoch 3 a 4. Počas tohto obdobia mala zistenú laboratórne ťažkú a zároveň symptómami ľahkú hypotyreózu (12/2015), bola nastavená na substitučnú liečbu. Prekonala flebotrombózu pravej dolnej končatiny v popliteálnom úseku 2/2016, s úplnou reanalýzou po antikoagulačnej liečbe.

**Obrázok 4.** PET/CT po roku liečby krizotinibom (9/2016)

Počas liečby krizotinibom mala ľahké nežiaduce účinky – prechodné vizuálne fosfény, mierne edémy dolných končatín. V čase vzniku tohto článku bola pacientka v dobrom výkonnostnom stave PS0/1, liečená krizotinibom 24 mesiacov.

### Diskusia

Kazuistika dokumentuje liečbu pacientky s pľúcny adenokarcinómom, ktorá mala niekoľko línií liečby. V druhej línii chemoterapie (tretej línii liečby, keďže druhou líniou bol erlotinib – TKI) bola liečená kombináciou docetaxel plus nintedanib. Táto liečba viedla k stabilizácii ochorenia v trvaní sedem mesiacov. Stabilizácia bola najčastejším typom odpovede aj v registračnej klinickej štúdii s nintedanibom LUME-Lung 1 (3). Oproti tejto štúdii, kde bol medián počtu podaných cyklov docetaxelu štyri, naša pacientka bola liečená dlhšie, 9 cyklov docetaxelu. Pozorovali sme metabolickú odpoveď na PET pri veľkostnej stabilizácii ložísk v CT obraze, snímky PET/CT veľmi dobre dokumentujú túto odpoveď. (Obrázky 1, 2). Je známe, že inhibítory angiogenézy môžu vyvolať včasnejšie metabolickú ako veľkostnú odpoveď, čo zvlášť platí o nintedanibe (5, 6).

U tejto pacientky sme pozorovali miernu toxicitu, a to hepatálnu – reverzibilné zvýšenie pečeňových transamináz ľahkého stupňa G1 CTCAEv4. Ide o typickú toxicitu kombinácie docetaxel plus nintedanib, najčastejšie ide len o ľahký stupeň (3). Liečbu nintedanibom sme na týždeň prerušili a nasadili hepatoprotektíva, pričom stav sa rýchlo (do týždňa) upravil, nebola potrebná redukcia dávky nintedanibu. Prerušenie liečby pri G1 hepatálnej toxicite nie je potrebné, k opatrnosti nás však viedla hepatitída v osobnej anamnéze pacientky. Prerušenie liečby a redukcia dávky sú potrebné pri G2/3 hepatálnej toxicite.

Nepozorovali sme toxicitu typickú pre antiangiogénnu liečbu – krvácavé alebo trombotické prejavy. Nintedanib v klinickej štúdii mal oproti placebo v ramene s adenokarcinómom nežiaduce účinky typické pre antiangiogénnu liečbu veľmi podobné: akékoľvek krvácanie 10,9 % verzus 11,1 %, závažné krvácanie G3 a viac boli takmer identické (1,3 % v ramene s nintedanibom verzus 1,5 %), tromboembolizmus bol 5,3 % verzus 5,4 %, závažný tromboembolizmus bol dokonca častejší v ramene s placebo (2,5 % verzus 3,3 %) (10). Je zaujímavé, že hlboká žilová trombóza (HŽT) dolnej končatiny sa u pacientky vyskytla, ale pri inej liečbe – inhibícií inhibítorom ALK, trištvrt roku po skončení liečby nintedanibom. Etiologicky dávame HŽT v tomto prípade do súvislosti s aktívnym nádorovým ochorením plus dlhodobou liečbou palmárnej fasciitídy a polyartritídy prednizónom. Mimochodom, palmárna fasciitída a polyartritída je pomerne vzácny, ale známy paraneoplastický syndróm, opísaný pri viacerých malignitách vrátane nemalobunkového karcinómu pľúc (11). Prejavuje sa rýchlym skraccovaním šliach na rukách a vznikom tzv. dráповitej ruky. U našej pacientky to bol proces niekoľko mesiacov a podarilo sa ho zastaviť kortikoidmi.

Hoci pacientka nepatrila medzi rýchlo progredujúciach pacientov, ktorí najviac profitujú z liečby nintedanibom, nespĺňala teda ani špecifickú „slovenskú“ podmienku progresie do deväť mesiacov od začiatku prvolíniovej chemoterapie. Bola, naopak, dobrý responder na podávané línie liečby, liečba docetaxel plus nintedanib mala pre ňu efekt predĺženia prežívania o sedem mesiacov. Umožnila nám „podržať“ pacientku v dobrom výkonnostnom stave a dočkať sa možnosti biopsie z podkožnej metastázy a určenie ALK pozitivity. Cielená anti-ALK TKI liečba krizotinibom u pacientky funguje veľmi dobre, pacientka je dva roky v dobrom výkonnostnom stave.

Kazuistika dobre dokumentuje aj ďalší problém u pacientov s NSCLC, a to problém kvalitnej vzorky nádoru na genetickú analýzu. U tejto pacientky napriek mediastinoskopii pred začatím onkologickej liečby sme sa k požadovanej vzorke dostali až po piatich rokoch od stanovenia diagnózy. Opakovane sme vykonali pokusy o rebiopsie a snažili sa stanoviť genetický a IHC profil. Testovanie na ALK prestavbu v súčasnosti vyžaduje kvalitnú histologickú vzorku. V tomto prípade stanovenie prítomnosti ALK prestavby a nasadenie ALK inhibítora po už absolvovaných troch líniách liečby viedli k stabilizácii trvajúcej už 24 mesiacov.

## Záver

Prezentovaný prípad ukazuje, že nemalobunkový karcinóm pľúc sa môže pre čoraz väčšiu časť pacientov stať chronickým ochorením. Táto pacientka prežíva sedem rokov od stanovenia diagnózy lokálne pokročilého inoperabilného a neskôr rekurentného a metastatického adenokarcinómu pľúc. Jednou z líní liečby bola kombinácia docetaxel plus nintedanib, čas do progresie pri tejto liečbe bol sedem mesiacov do ďalšej progresie. Pozorovali sme veľkú stabilizáciu nádoru a metabolickú odpoveď na PET/CT. Na genetické vyšetrenie ALK sme dlho nemali dostatočnú vzorku. Rebiopsia po troch línách liečby odhalila ALK pozitivitu. Cieľená liečba anti-ALK krizotinibom u pacientky úspešne trvá 24 mesiacov. Opakované rebiopsie a snaha stanoviť genetický a IHC profil (EGFR, ALK, ROS1, PDL1) musia byť prioritou diagnostikov aj terapeutov pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc.

## Literatúra

1. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(Supplement 5):v1-v27.
2. McCormack PL. Nintedanib: first global approval. *Drugs*. 2015;75:129–139.
3. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143–55.
4. Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1945–1953.
5. Arrieta O, Garcia-Perez FO, Michel-Tello D. Response assessment of <sup>68</sup>Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]<sub>2</sub> PET/CT for lung adenocarcinoma patients treated with nintedanib plus docetaxel. *J Nucl Med*. jnumed.117.192393. Published ahead of print August 17, 2017.
6. De Langen AJ, Van den Boogaart V, Lubberick M. Monitoring response to antiangiogenic therapy in non-small-cell lung cancer using imaging markers derived from PET and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med*. 2011;52(1):48–55.
7. Dhillon S. Nintedanib: A Review of Its Use as Second-Line Treatment in Adults with Advanced Non-Small Cell

Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology. *Targ Oncol*. 2015;10(2):303–310.

8. Weller A, O'Brien-M.E.R.-M.Ahmed M, et al. Mechanism and non-mechanism based imaging biomarkers for assessing biological response to treatment in non-small cell lung cancer. *EJC*. 2016;59:65-78.
9. Kerner GS, Koole MJ, Bongaerts AH, et al. Total Body Metabolic Tumor Response in ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with ALK Inhibition. *PLoS One*. 2016;11(5):e0149955.
10. Reck M, Mellemaard A, von Pawel J, et al. Anti-angiogenic-specific adverse events in patients with non-small cell lung cancer treated with nintedanib and docetaxel. *Lung Cancer*. 2015;90(2):267–273.
11. Sheehy C, Ryan JG, Kelly M, et al. Palmar fasciitis and polyarthrititis syndrome associated with non-small-cell lung carcinoma. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1951–1953.

## MUDr. Gabriela Chowaniecová

Onkologické oddelenie  
Špecializovaná nemocnica  
sv. Svorada Zobor  
Výučbová základňa SZU  
Kláštorská 134, 949 88 Nitra  
chowaniecova@snozbor.sk

