

ESMO odporúčania pre liečbu metastastického kolorektálneho karcinómu

MUDr. Juraj Beniak

POKO Poprad

Kolorektálny karcinóm je závažným zdravotným problémom na celom svete ako aj u nás, pričom Slovenská republika je na prvom mieste v incidencii a mortalite spomedzi štátov Európskej únie. Liečba metastastického kolorektálneho karcinómu (mCRC) sa za posledných 25 rokov veľmi zlepšila a v súčasnosti je medián prežívania pacientov 30 mesiacov. Za zlepšením prognózy pacientov stojí viac faktorov, medzi nimi lepšie sledovanie po primárnej chirurgickej liečbe, lepšia efektivita systémovej liečby, používanie lokálnej liečby a účinná podporná liečba. ESMO guidelines z roku 2016 priniesli ucelené odporúčania využiteľné v klinickej praxi. Koncom roku 2022 vyšli nové ESMO guidelines, ktoré zohľadňujú nové poznatky a postupy na základe klinických štúdií.

Cieľom tohto prehľadu je poskytnúť klinikom stručnú informáciu o odporúčaných postupoch a zmenách proti odporúčeniam z roku 2016.

Kľúčové slová: metastastický kolorektálny karcinóm, odporúčania pre klinickú prax, diagnostika, liečba, sledovanie

ESMO guidelines for the treatment of metastatic colorectal cancer

Colorectal cancer is a serious health problem all over the world as well as in our country, and the Slovak Republic ranks first in terms of incidence and mortality among the countries of the European Union. The treatment of metastatic colorectal cancer has greatly improved over the past 25 years, and the median survival of patients is currently 30 months. Several factors are behind the improvement of patient prognosis, among them better follow-up after primary surgical treatment, better effectiveness of systemic treatment, use of local treatment and effective supportive treatment. ESMO guidelines from 2016 brought comprehensive guidelines that can be used in clinical practice. At the end of 2022, new ESMO guidelines were published, which capture new knowledge and patient management. The aim of this review is to provide the clinician with a brief overview of guidelines and changes since 2016.

Key words: metastatic colorectal cancer, recommendation for clinical practice, diagnosis, treatment, follow-up

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(4):262-266

Úvod

Kolorektálny karcinóm predstavuje závažný medicínsky problém nielen vo svete, ale aj u nás. Slovenská republika je na prvom mieste v incidencii a mortalite v rámci štátov Európskej únie (1, 2).

Vývoj nových poznatkov takmer v každej oblasti medicíny a hlavne v onkológii je veľmi rýchly, preto sa European Society of Medical Oncology (ESMO) rozhodla vytvoriť odporúčania pre klinickú prax, ktoré by klinikom umožnili liečiť podľa state-of-art. Takéto odporúčania boli pre kolorektálny karcinóm publikované v rokoch 2012 a 2014, ale ESMO consensus guidelines (3) z roku 2016 bol výsledkom dvojročnej práce rozsiahleho panelu odborníkov, ktorí pracovali vopred určeným spôsobom. Od začiatku boli vytvorené tri pracovné skupiny pre oblasti:

- molekulárna patológia a biomarkery,
- lokálna a ablatívna liečba (LAT) (vrátane chirurgického zákroku a manažment pacientov s oligometastatickým ochorením, OMD),
- liečba metastatického ochorenia.

Každá pracovná skupina vytvorila vlastné odporúčania a tie boli prezentované celému panelu na spoločnej konferencii. Každé odporúčanie bolo hodnotené štandardným spôsobom podľa kvality dôkazov a sily odporúčania. Cieľ pomôcť klinikom pri liečbe bol splnený, odporúčania z roku 2016 boli široko používané.

Koncom roku 2022 boli on-line publikované nové ESMO odporúčania (4), ktoré reflektujú na nové poznatky z molekulárnej biológie mCRC, význam lokalizácie primárneho tumoru pre liečbu i na nové modalities liečby vrátane imunoterapie. Predmetom tohto článku budú nové odporúčania s krátkym komentárom.

Diagnostika, patológia a molekulárna biológia

Odporúčania

- Testovanie MMR stavu a mutácií KRAS, NRAS exónu 2, 3 a 4 a BRAF sa odporúča u všetkých pacientov v čase stanovenia diagnózy mCRC [I, A].

- Testovanie RAS je povinné pred liečbou anti-EGFR mAb a môže sa vykonať buď z primárneho nádoru alebo z metastáz [III, A].
- Mutačný stav BRAF by sa mal hodnotiť súčasne s hodnotením RAS, pre prognostické hodnotenie [I, B] a pre možnosť podávania kombinácie cetuximab-enkorafenib [I, A].
- Stav dMMR/MSI sa odporúča ako úvodné molekulárne vyšetrenie pri metastatickom ochorení pre jeho prediktívnu hodnotu na použitie imunoterapie [I, A].
- U pacientov s RASwt sa odporúča identifikácia amplifikácie HER2 pomocou IHC alebo FISH na identifikáciu pacientov, ktorí môžu mať prospech z blokády HER2 [III, B].
- V zriedkavých prípadoch, keď sa IHC a/alebo komplexnou genómovou analýzou zistí fúzia NTRK, sa odporúča liečba larotrectinibom alebo entrectinibom [III, A].
- Pred začatím chemoterapie na báze 5-FU sa musí vykonať testovanie de-

ficiencie dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD, [III, A]).

Pri testovaní RAS je potrebné zvážiť aj možnosť diskordancie medzi primárnym nádorom a metastázou. Pri metastáze do pečene je diskordancia len do 5 %, ale pri metastáze do lymfatickej uzliny to môže byť aj 25 %, preto je testovanie RAS odporúčané z primárneho nádoru alebo z metastázy v pečeni.

BRAF mutácia V600E je negatívny prognostický faktor a aj negatívny prediktívny faktor pre liečbu anti-EGFR monoklonovou protilátkou je u tretiny pacientov spojená s MSI-H fenotypom, ale nie s germinatívnou poruchou MMR génov, tzv. Lynchovým syndrómom.

Novým odporúčaním je testovanie deficiencie dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) na vylúčenie 2 – 3 % pacientov, ktorí by mohli mať výraznú toxicitu pri podávaní fluoropyrimidínov. Je možné využiť genotypizáciu, ale aj posúdenie fenotypu podľa hladiny uracilu. Či bude toto odporúčanie široko implementované, nie je jasné, pri použití preparátu trifluridín-tipiracil nie je vyšetrenie DPD potrebné (tabuľka 1).

Manažment resekabilnej alebo potenciálne resekabilnej choroby

Lokálnej a ablatívnej liečbe (LAT) bola venovaná veľká pozornosť už v roku 2016 a aj v súčasnosti, pretože môže mať kuratívny efekt. Okrem klasickej situácie potenciálne resekovateľných metastáz v pečeni je veľa pozornosti venovanej oligometastatickej chorobe (OMD), ktorej tradičná klinická definícia je:

- Jedna až päť metastatických lézií, príležitostne viac, ak je úplná eradikácia možná do dvoch metastatických oblastí
- Kontrolovaný primárny nádor (prípadne resekovaný)
- Všetky metastázy musia byť bezpečne liečiteľné pomocou LAT

Podľa odporúčení by sa mala LAT zvažovať v celom kontinuu liečby, nielen v prvej línii.

Odporúčania

Liečba potenciálne resekovateľného mCRC

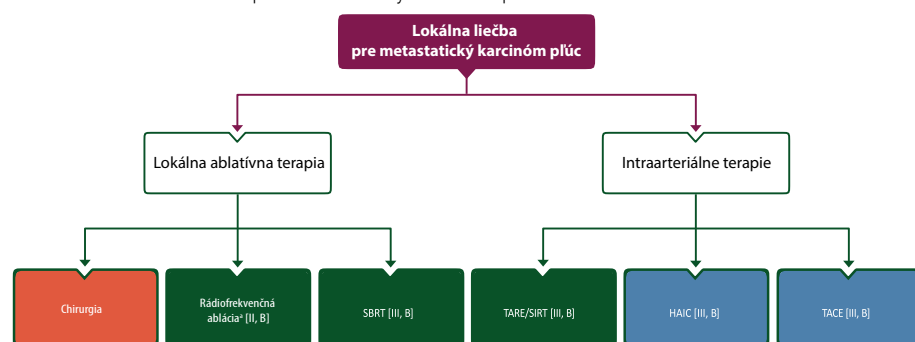
- U pacientov s resekovateľnými metastázami a s priaznivými prognostickými kritériami a dobrým chirurgickým

Tabuľka 1. Odporúčania na testovanie deficiencie DPD

DPYD variant	NCBI SNP odkazy	Exón	Nukleotid	Proteín	MAF	Odporúčané dávkovanie /heterozygotný/homozygotný
DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A)	rs3918290	Intron 14	IVS14+1G>A	Exon 14 skipping	3.5%	50% Contraindicate
DPYD*9B (c.2846A>T)	rs67376798	22	A2846T	D949V	0.1-1.1%	25%-50%
DPYD*13 (c.1679T>G)	rs55886062	13	T1679G	I560S	0-2%	25%-50%
HapB3 (c.1129-5923C>G)	rs75017182	1		E412E		25%-50%

DPYD – gén, ktorý kóduje DPD, DPD – dihydropyrimidín dehydrogenáza, HapB3 – haplotyp B3, MAF – frekvencia minoritných alel, NCBI – National Center for Biotechnology Information
Fenotypizácia: uracilémia v krvi
hladiny >16 ng/ml, dávka znížená o 50 %
hladiny >150 ng/ml, fluoropyrimidíny sú kontraindikované

Tabuľka 2. Lokálna liečba pre metastatický karcinóm pľúc



^aU pacientov len s neresekovateľnými CRLM alebo OMD v pečeni možno zvážiť TA v prípade malých metastáz [III, B]. U pacientov s metastázami len v pľúcach alebo OMD vrátane pľúcnej lézie možno zvážiť TA spolu s resekciami podľa veľkosti nádoru, počtu, lokalizácie, rozsahu straty pľúcneho parenchýmu, komorbidity alebo iných faktorov [III, B]. mCRC – metastatický kolorektálny karcinóm; HAIC – hepatálna arteriálna infúzna chemoterapia; SBRT – stereotaktická extrakraniálna rádioterapia; SIRT – selektívna interná rádioterapia; TACE – transarteriálna chemoembolizácia; TARE – transarteriálna rádioembolizácia, CRLM – kolorektálne metastázy v pečeni, OMD – oligometastatické ochorenie, TA – termálna ablácia

prístupom nemusí byť perioperačná systémová liečba potrebná [III, B]

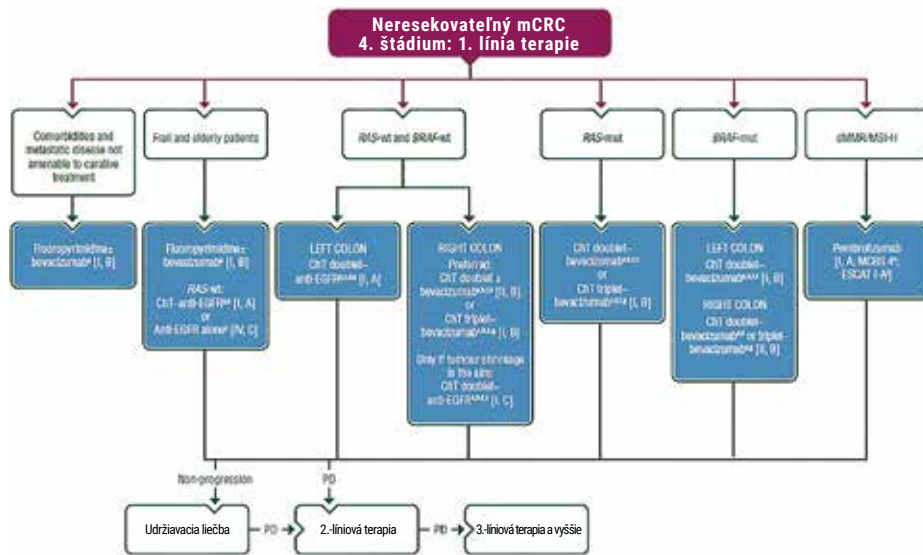
- U pacientov s resekovateľnými metastázami sa odporúča použitie perioperačnej CHT na báze oxaliplatinu, ak je prognostická situácia nejasná [II, B].
- Anti-EGFR mAb u pacientov s ľavostranným RAS WT nádorom by sa mali použiť ako konverzná terapia, ak je cieľom kompletná resekcia [II, A].
- U pacientov s pravostranným ochorením a RAS-mutovaným ochorením sa má za najlepšiu voľbu považovať režim FOLFOXIRI + bevacizumab a v menšej miere aj cytotoxický dublet-bevacizumab v závislosti od schopnosti pacientov tolerovať tripletovú ChT [II, A].
- Pacientom, ktorí nereagujú na prvolíniovú CHT, by sa nemala odoprieť resekcia alebo ablácia metastáz, pretože výsledok resekovaných pacientov po liečbe druhej línie môže byť tiež priaznivý. Intraarteriálna chemoterapia by mohla byť u takýchto pacientov možnosťou nielen na navodenie odpovede, ale aj na dosiahnutie resekcie pečene [III, C].

- V prípade len peritoneálnych metastáz sa má vykonať kompletná cytorreduktívna operácia [II, A]. Pridanie hypertermickej intraperitoneálnej chemoterapie (HIPEC) možno považovať za experimentálny postup, ktorý sa ešte musí overiť v klinických skúškach a jeho použitie nemožno odporučiť mimo nich [II, D].

Lokálna a ablatívna liečba – ciele a výber metódy

- Liečebné prístupy pre všetkých pacientov s mCRC by sa mali prediskutovať v rámci multidisciplinárneho tímu (MDT), ktorý sa pravidelne stretáva [V, A].
- Lokálne prístupy možno použiť ako primárnu liečbu alebo liečbu špecifickú pre mts na zastavenie ďalšieho šírenia a/alebo po systémovej liečbe ako konsolidačnú liečbu [III, C].
- U pacientov, ktorí majú len neresekovateľné pečenné mts alebo OMD v pečeni, možno zvážiť termálnu abláciu pre malé metastázy [III, B].

Tabuľka 3. Odporúčania pre 1. líniu liečby metastatického kolorektálneho karcinómu



- Termálna ablácia je možnosťou liečby rekurentného ochorenia po chirurgickej resekcií malých pečenných mts [II, B].
- U pacientov s pľúcnyimi mts alebo OMD s pľúcnyimi léziami je možno zväziť termálnu abláciu spolu s resekciou podľa veľkosti nádoru, počtu, lokalizácie, rozsahu straty pľúcneho parenchýmu, komorbidít alebo iných faktorov [III, B].
- SBRT (stereotaktická extrakraniálna rádioterapia) je možnosťou liečby, aj keď zatiaľ nie je jasné, pre ktorých pacientov je jej najväčší úžitok [III, B].
- TACE (transarteriálna chemoembolizácia), TARE/SIRT (transarteriálna rádioembolizácia/selektívna intraarteriálna rádioterapia) a HAIC (hepatálna arteriálna infúzna chemoterapia) môžu byť tiež považované za možnosti liečby s nekuratívnym zámerom [III, B].
- SIRT, HAIC a chemoembolizácia pečenných mts v skorších liečebných líniách môžu byť realizované ako „konsolidačná liečba“, ale mali by byť obmedzené na klinické štúdie [V, D] (tabuľka 2).

Systémová liečba pokročilej a metastatickej choroby

Určenie cieľa systémovej liečby a použitie najvhodnejšieho režimu závisí od charakteristiky pacienta, ako sú vek, komorbidít, výkonnostný stav, a takisto od biológie a prejavov choroby a od toho, ako ovplyvní podaná liečba kvalitu života pacienta. Preto sa v odporúčaniach

zdôrazňuje vhodnosť diskusie postupu v multidisciplinárnom tíme. Nakoniec však hlavným faktorom pri liečebnej stratégii bude biológia choroby a schopnosť pacienta tolerovať liečbu. Do nových odporúčaní sa premietli poznatky o význame lokalizácie primárneho tumoru a mutačného statusu pre prognózu pacienta a predikciu efektu liečby a aj významné pokroky protinádorovej imuniterapie.

Zjednodušene je možno pacientov rozdeliť pre potreby prvej línie liečby podľa biológie a lokalizácie choroby do nasledujúcich skupín:

1. origo tumoru v ľavom kolon distálne od lienálnej flexúry a RAS aj BRAF WT status. Títo pacienti majú lepšiu prognózu a najväčší benefit pri použití chemoterapie + antiEGFR protilátok.
2. origo tumoru v pravom kolon/proximálne od lienálnej flexúry + pacienti s RAS mutáciou,
3. pacienti s BRAF mutáciou,
4. pacienti s MSI-H/dMMR statusom – je u nich preukázaný benefit imuniterapie už v 1. línií liečby.

Odporúčania pre 1. líniu liečby

- Určenie mutačného stavu RAS pomocou tkanivovej biopsie [I, A] (alebo prostredníctvom tekutej biopsie v prípade, že nie je k dispozícii žiadna vzorka nádoru [II, B]) je nutné pre rozhodnutie o najlepšej liečbe.
- Odporúča sa podávať biologickú liečbu v kombinácii s CHT v prvej línií, ak nie je kontraindikovaná [I, A].

- U väčšiny pacientov by mala liečba prvej línie pozostávať z dubletu CHT (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), ktorý možno kombinovať s anti-VEGF alebo anti-EGFR monoklonovými protilátkami.
- Pri RAS wt a BRAF wt ľavostranných nádoroch je preferovanou možnosťou dubletová CHT + anti-EGFR mAb [I, A]. Pre častejšie vedľajšie účinky a nedostatočnú účinnosť sa kombinácia cetuximabu s kapecitabínom alebo bolusovou ChT na báze 5-FU neodporúča [I, E].
- Pri pravostranných nádoroch RAS wt je preferovanou možnosťou CHT ± bevacizumab [II, B], hoci v prípadoch, keď je potrebná lepšia odpoveď na konverznú terapiu, možno použiť dublet s cetuximabom alebo panitumumabom [II, C].
- Anti-EGFR mAb môžu byť kombinované s dubletmi FOLFOX alebo FOLFIRI [I, A].
- Bevacizumab možno kombinovať s fluoropyrimidínmi, irinotekanom alebo dubletom CHT na báze oxaliplatinu (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) alebo tripletom (FOLOXIRI) [I, B].
- Kombinácia anti-VEGF plus anti-EGFR mAb sa neodporúča [I, E].
- Triplet s FOLFOXIRI plus bevacizumab by mohol byť takisto možnosťou pre selektívnych pacientov s dobrým výkonnostným stavom (PS) a bez komorbidít [I, B].
- Triplet vrátane FOLFOXIRI sa nemajú používať u pacientov starších ako 75 rokov, s PS = 2 alebo u pacientov s významnými komorbiditami [IV, E].
- Vo vybraných prípadoch, keď je cieľom downstaging alebo pri pravostrannom karcinóme hrubého čreva s mutáciami BRAF V600E, treba zväziť triplet (FOLFOXIRI), ktorý možno kombinovať s bevacizumabom alebo dublet plus bevacizumab [II, B].
- Triplet FOLFOXIRI a anti-EGFR mAb sa neodporúčajú [I, D].
- U pacientov s komorbiditami, vyšším vekom alebo s metastatickým ochorením, ktoré nie je prístupné kuratívnej liečebnej stratégii a bez významných symptómov súvisiacich s ochorením, možno použiť monoterapiu fluoropyrimidínom ± bevacizumab [I, B].

- U krehkých alebo starších pacientov neschopných tolerovať CHT, ktorých nádory sú ľavostranné a RAS wt, možno zvážiť monoterapiu anti-EGFR mAb [IV, C].
- U pacientov s kardiotoxicitou a/alebo syndrómom ruka-noha pri CHT na báze 5-FU alebo kapecitabínu sa môže ako alternatíva použiť S-1 (tegafur + gimeracil + oteracil) [III, B].
- Pacienti by mali v priebehu ochorenia dostať všetky dostupné liečby [I, B].
- U pacientov s mCRC s dMMR/MSI-H pembrolizumab preukázal prínos v porovnaní so štandardnou CHT a cieľnými liekmi v prvej línii a odporúča sa ako štandardná starostlivosť [I, A] (tabuľka 3).

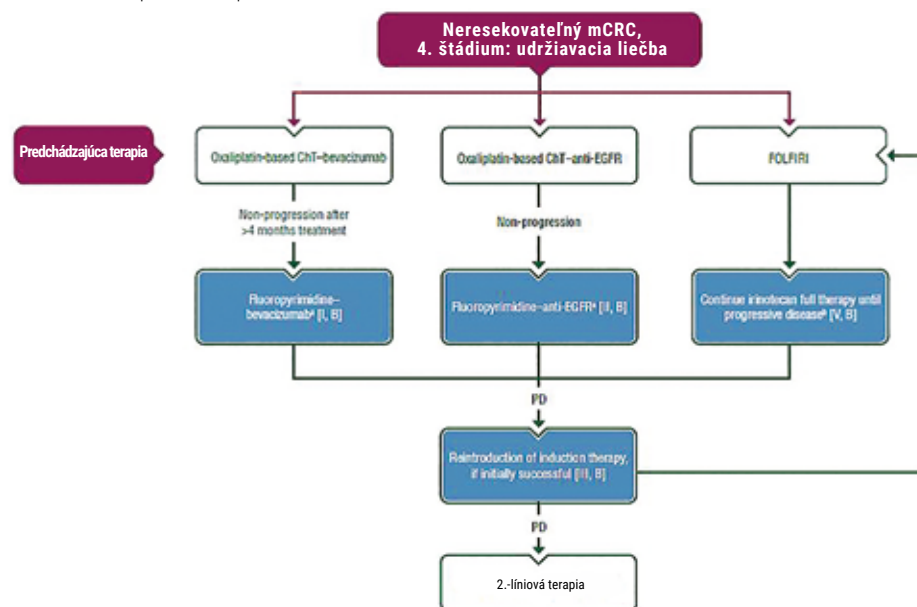
Odporúčania pre udržiavaciu liečbu

- Po prvolíniovej liečbe ChT na báze oxaliplatinu + bevacizumabu možno u neprogredujúcich pacientov zvážiť udržiavaciu liečbu fluoropyrimidínom a bevacizumabom minimálne po 4 mesiacoch liečby [I, B].
- Po prvolíniovej liečbe CHT na báze oxaliplatinu plus anti-EGFR mAb by sa u neprogredujúcich pacientov mohla zvážiť udržiavacia liečba fluoropyrimidínom plus anti-EGFR mAb [II, B].
- Ak je FOLFIRI použitý v liečbe prvej línii, pre absenciu kumulatívnej toxicity by sme mali pokračovať v plnej liečbe irinotekanom až do progresie ochorenia [V, B].
- Opätovné nasadenie počiatočne úspešnej indukčnej liečby by sa malo uskutočniť pri progresii ochorenia na udržiavacej liečbe [III, B] (tabuľka 4).

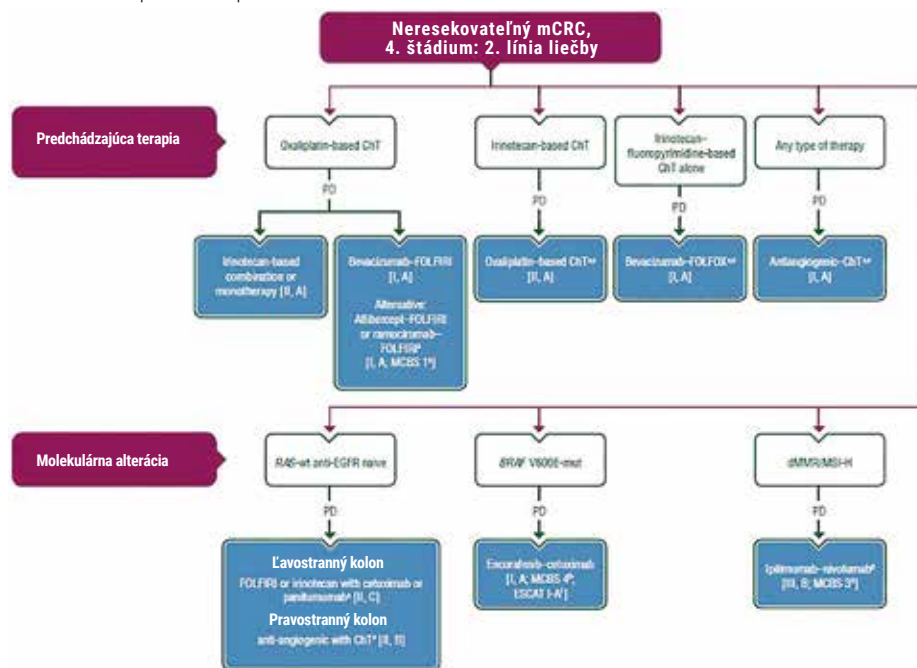
Odporúčania pre 2. líniu liečby

- U pacientov liečených prvolíniovou liečbou na báze oxaliplatinu sa odporúča liečba 2. línii na báze irinotekanu alebo monoterapia irinotekanom.
- Naopak, pacienti liečení irinotekanom v 1. línii by mali dostať liečbu na báze oxaliplatinu (FOLFOX alebo CAPOX) v 2. línii, ak nemali kontraindikácie [II, A].
- U pacientov s RAS wt, ktorí predtým neboli liečení anti-EGFR mAb, by sa pri nádoroch ľavostranného hrubého čreva mala zvážiť liečba CHT (FOLFIRI alebo irinotekan) a cetuximab alebo panitumumab [II, C].

Tabuľka 4. Odporúčania pre udržiavaciu liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu



Tabuľka 5. Odporúčania pre 2. líniu metastatického kolorektálneho karcinómu



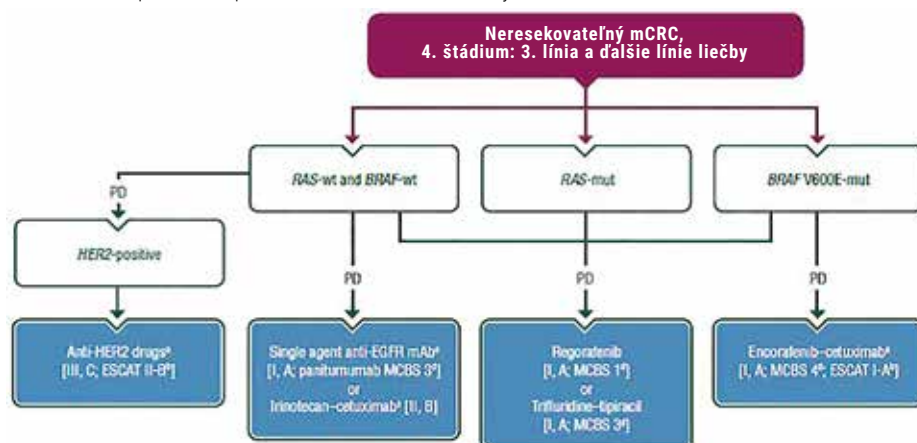
- Pri pravostranných nádoroch sa odporúča druholíniová liečba antiangiogénnym liekom v kombinácii s CHT [II, B].
- U pacientov predtým liečených samotnou CHT na báze irinotekanu a fluoropyrimidínu sa odporúča kombinácia bevacizumab – FOLFOX [I, A].
- Liečba 2. línii s antiangiogénnym liekom v kombinácii s CHT, bez ohľadu na to, či prvolíniová liečba zahŕňala alebo nezahŕňala bevacizumab, sa má použiť nezávisle od mutačného stavu RAS a lokalizácie primárneho tumoru [I, A].
- Bevacizumab možno kombinovať s fluoropyrimidínovým dubletom s oxalipla-

tinou alebo irinotekanom v závislosti od podanej CHT 1. línii [I, A].

- Pre pacientov s mCRC s mutáciou BRAF V600E sa ako najlepšia možnosť odporúča kombinácia encorafenib + cetuximab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 4;ESCAT: I-A].
- Pre dMMR/MSI-H nádory progredujúce po prvej línii ChT sa odporúča kombinácia ipilimumab + nivolumab [III, B;ESMO-MCBS v1.1 skóre 3] (tabuľka 5).

Odporúčania pre 3. a ďalšie línie liečby

- Reintrodukcii úvodnej indukčnej liečby možno zvážiť po terapii 2. línii, ak

Tabuľka 6. Odporúčania pre 3. líniu a ďalšie línie liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

pacient neprogredoval počas indukčnej liečby v 1. línii [III, B].

- Regorafenib sa odporúča u pacientov predliečených fluoropyrimidínmi, oxaliplatinou, irinotekanom a biologickými liekmi, ak sú dostupné, alebo v skorších líniiach liečby po zlyhaní režimu na báze oxaliplatinu a irinotekanu, v závislosti od dostupnosti [I, A].
- Trifluridín-tipiracil sa odporúča u pacientov predliečených fluoropyrimidínmi, oxaliplatinou, irinotekanom a biologickými liekmi, ak boli podané v skorších líniiach liečby po zlyhaní režimu oxaliplatinu a irinotekanu, v závislosti od lokálneho schválenia [I, A].
- Pre pacientov s mCRC s mutáciou BRAF V600E, ktorí boli predtým liečení, sa ako najlepšia možnosť v 3. línii odporúča encorafenib-cetuximab [I, A].
- U pacientov s RAS wt a BRAF wt, ktorí neboli predtým liečení protilátkami EGFR, sa odporúčajú cetuximab a panitumumab v monoterapii [I, A].
- U pacientov refraktérnych na irinotekan sa odporúča kombinácia cetuximab + irinotekan namiesto samotného cetuximabu [II, B].

ximab + irinotekan namiesto samotného cetuximabu [II, B].

- Podávanie alternatívnej protilátky proti EGFR, ak je pacient refraktérny na jednu z protilátok proti EGFR, sa neodporúča [I, E].
- U pacientov, ktorí majú zachovaný RAS wt, môže byť u vybraných pacientov zvolená možnosť rechallenge anti-EGFR mAb [III, C].
- U HER2-pozitívnych pacientov s mCRC sa odporúča liečba duálnou blokádou HER2, najmä pri RAS WT tumoroch [III, C]. Študované boli kombinácie trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab (tabuľka 6).

Odporúčania pre sledovanie pacientov

- U pacientov, ktorí dostávajú aktívnu liečbu, by sa malo každých 8 – 12 týždňov vykonávať rádiologické vyšetrenie vrátane (vo väčšine prípadov) CT alebo MRI, ako aj merania hladín CEA [IV, B].
- Pacienti s radikálnou resekciou metastatického ochorenia s kurabilným

potenciálom si vyžadujú na začiatku intenzívnejšie monitorovanie s rádiologickým hodnotením pomocou CT (alebo MRI) a sledovaním hladín CEA každé tri mesiace počas prvých dvoch rokov a potom každých 6 mesiacov [I, A].

Záver

Nové ESMO odporúčania pre liečbu mCRC určite poslúžia lekárom, aby poskytli našim pacientom čo najlepšiu a súčasne dostupnú liečbu. Na ich implementáciu by bolo ideálne stretnutie panelu odborníkov a podrobné prediskutovanie každého odporúčania a možnosti jeho aplikácie na podmienky na Slovensku.

Autor vyhlasuje, že nemá potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Hlodáková V, Diba CHS. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. NCZI 2018.
2. European Cancer Information System, July 22 2020.
3. Van Cutsem, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 2016;27(8):1386-422.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32.

MUDr. Juraj Beniak
POKO Poprad
Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
jurajbeniak1@gmail.com

