

Karcinómy prsníka u gerontologických pacientok

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., doc. MUDr. Alexander Berč, CSc.

Východoslovenský onkologický ústav a. s., Košice

Jedným z najčastejších nádorov vyskytujúcich sa u žien vo veku viac ako 65 rokov je karcinóm prsníka. Na podklade doterajších znalostí, ženy s karcinómom prsníka vo veku do 55 rokov majú podobné prežívanie ako staršie ženy. Zmeny, ktoré sú príčinou zvýšeného výskytu malígných nádorov v starobe sú komplexnej povahy. Zdá sa, že priebeh nádorových ochorení v starobe je menej agresívny. Pri karcinóme prsníka starších žien je vyššia koncentrácia estrogénových receptorov v tkanive, menej častá nadprodukcia HER-2/neu a proliferatívna aktivita buniek býva tiež znížená. U starších žien je tiež rozdielna odpoveď na protinádorovú liečbu. Pacientky staršie ako 65 rokov bývajú vyradené z možnosti účasti v klinických štúdiách, čo je nielen neetické, ale nedáva dostatok informácií o tejto skupine žien. Staré pacientky vyžadujú rovnako dobrú liečbu prispôbenú ich fyziologickým funkciám. Napriek tomu pacientky v tejto vekovej kategórii nemávajú optimálnu liečebnú stratégiu, čo sa odzrkadľuje na horších liečebných výsledkoch. Karcinóm prsníka u senioriek predstavuje vážny sociálny a celospoločenský problém do budúcnosti.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, geriatrický vek, liečebná stratégia.

Breast cancers in erderly women

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and leading cause of cancer mortality in women worldwide. Nearly half of the global total of breast cancer cases occurs in patients > 65 years of age. Advanced age at the diagnosis of breast cancer is associated with more favorable tumor biology, as indicated by increased hormone sensitivity, attenuated HER-2/neu overexpression, and lower grades and proliferative indices. Elderly patients, however, are more likely to present with larger and more advanced tumors, and recent reports suggest that lymph node involvement increases with age. Elderly patients care less likely to be treated according to accepted treatment guidelines and undertreatment can, as a consequence, have a strong negative impact on survival. Breast cancer in elderly patients represents a great social problem and is expected to remain one of the most common cancers in the next half century.

Key words: breast cancer, elderly, treatment strategy.

Starnutie je zložitý biologický proces, ktorý súčasne predstavuje najväčšiu výzvu pre zdravotnícke a sociálne systémy. Približne 50 % malígných nádorov sa objavuje v populácii nad 65 rokov a 30 % vo veku nad 70 rokov (17, 19). V rokoch 2010 – 2030 sa populácia vo veku nad 65 rokov zvýši o 73 %. Každý štvrtý obyvateľ tejto planéty bude patriť do seniorskej kategórie.

Sénium je charakterizované znížením funkčných homeostatických rezerv, zároveň toto obdobie býva sprevádzané geriatrickými syndrómami, ktoré zahŕňajú zložku somatickú, psychickú a sociálnu (19, 25, 30). Vyšší vek môže byť spojený s polymorbiditou rôznych chorôb: s poruchami pamäte, zhoršeným nutričným stavom, zníženou kvalitou života, limitáciou predpokladanej dĺžky života, zhoršeným sociálnym pohodlím.

S rozvíjajúcimi sa metódami včasnej diagnostiky, pooperačnej starostlivosti, šetriacich operačných výkonov, špeciálnych protokolov chemoterapie, rádioterapie a podpornej liečby sa zvyšuje šanca i pre populáciu geriatrických onkologických pacientov zvládnuť celý systém onkologickej diagnostiky a liečby so zachovaním sebestačnosti a kvality života (19, 27). Pre indikáciu liečebnej stratégie je u geriatrických onkologických pacientov najdôležitejšie určenie

tzv. „staging“ potenciálu pre liečbu. V literatúre je publikovaných niekoľko, najčastejšie sa však používa Hammermanov z roku 1999, ktorý rozdeľuje pacientov do štyroch skupín (25).

Primárna skupina – pacienti bez ťažkostí so 100 % výkonnostným stavom podľa Karnofského.

Intermediárna skupina – je najzložitejšia pre určenie liečebnej stratégie. Patria tu pacienti s miernymi funkčnými odchýlkami s výkonnostným stavom 70 % podľa Karnofského. V tejto skupine pacientov možno zvažovať aj kuratívny liečebný postup.

Sekundárna skupina – je rezervovaná pre pacientov neschopných samostatne žiť s výkonnostným stavom 30 – 40 %. V tejto skupine je indikovaná len paliatívna liečba.

Terciárna skupina – terminálne stavy so zabezpečením dôstojného umierania.

Z pohľadu farmakologickej liečby je vek jedným z faktorov, ktorý významne ovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku cytostatík. Zmeny na tejto úrovni môžu mať u starších pacientov dramatické následky. Na jednej strane môžu viesť k ekcesívnej plazmatickej koncentrácii liečiva s možnými výraznými nežiaducimi účinkami, alebo naopak, k subtera-

peutickým hladinám a neefektívnej liečbe (29). Farmakokinetika cytostatík je ovplyvnená na úrovni: **absorpcie, distribúcie, metabolizmu, konečnej eliminácie**. Nemáme dnes dostatok údajov pre prípadnú úpravu dávky cytostatík pre seniorov. V klinickej praxi je preto modifikácia dávky v rukách skúsených onkológov (9).

V roku 2006 boli zverejnené NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, USA) guidelines pre onkologickú liečbu seniorov (25). Tieto odporúčania zahŕňajú: povinné geriatrické vyšetrenie pre všetkých pacientov starších ako 70 rokov, adjustáciu dozáže podľa renálnych a hepatálnych parametrov, profylaktické použitie rastových faktorov, udržanie hladiny hemoglobínu

Onkológia (Bratisl.), 2009, 4(2): 84–88

Tabuľka 1. Incidencia podľa veku.

Vek	(%)
Menej ako 30 rokov	0,4
30 – 39 rokov	4
40 – 49 rokov	19
50 – 59 rokov	25
60 – 69 rokov	18
70 – 79 rokov	22
Viac ako 80 rokov	12

Zdroj: Thomas, 2001.

nu nad 12 g/dl, prednostné použitie antineoplastických látok s nízkou hematologickou toxicitou. Zaradenie nových antineoplastických látok (dobro tolerovaných za podpory protektív) do liečebných režimov seniorov vyžaduje klinické štúdie (7, 9).

Jedným z najčastejších nádorov vyskytujúcich sa vo veku nad 65 rokov u žien je práve karcinóm prsníka (tabuľka 1). V roku 2008 bolo v USA novodiagnostikovaných 180 000 nádorov a 40 000 úmrtí na karcinóm prsníka (17). Na Slovensku je to asi 2 000 nových malignómov prsníka ročne.

Na podklade doterajších znalostí, ženy s karcinómom prsníka vo veku do 55 rokov majú podobné prežívanie ako staršie pacientky. Zmeny, ktoré sú príčinou zvýšeného výskytu malígnych nádorov v starobe sú komplexnej povahy (21). Zdá sa, že priebeh nádorových ochorení v starobe je menej agresívny. Pri karcinóme prsníka starších žien je vyššia koncentrácia estrogénových receptorov v tkanive, je menej častá aneuploidia a býva tiež znížená proliferatívna aktivita buniek (7, 21).

U starších žien je tiež rozdielna odpoveď na protinádorovú liečbu. Pacientky staršie ako 65 rokov bývajú vyradené z možnosti účasti v klinických štúdiách, čo je nielen neetické, ale nedáva dostatok informácií o tejto skupine žien. Staré pacientky vyžadujú rovnako dobrú liečbu prispôbenú však ich fyziologickým funkciám (7).

Pracovná skupina medzinárodnej spoločnosti pre geriatrickú onkológiu (SIOG) zmapovala súčasnú situáciu liečby karcinómov prsníka senioriek v Európe, o ktorej referovala v novembri 2008 na pracovnej schôdzi SIOG. Zistili sa nasledovné skutočnosti: *V skríningu karcinómov prsníka chýbajú údaje systematického hodnotenia mammografie žien nad 70 rokov, pretože tieto pacientky sú zo skríningu vyradené. Na druhej strane, aj dobre organizovaný skríning vo veku nad 75 rokov je otázný* (17, 19).

Čo sa týka chirurgickej liečby, do veku 70 rokov niet dôvodu meniť štandardné odporúčania konzervatívnej či radikálnej liečby s výnimkou komorbidity pacientok. Exenterácia axily je súčasťou primárnej chirurgickej liečby. Biopsia sentinelovej uzliny je bezpečným alternatívnym riešením u žien s klinicky negatívnym nálezom v axile. Kontroverznou je otázka riešenia axilárnej disekcie pri pozitívite sentinelovej lymfatickej uzliny (20, 21).

Na poli rádioterapie chýbajú informácie o špecifických podskupinách pacientok, ktoré absolvovali konzervatívnu chirurgickú liečbu a adjuvantnú systémovú liečbu, u ktorých riziko rekurencie je tak nízke, že by bolo možné

Tabuľka 2. Randomizované klinické triály adjuvantnej chemoterapie u starších žien.

Štúdia	Počet pacientok	Vek	Charakteristika LU/ER,PR	Režim	Rozdiely vo výstupoch DFS (%) OS (%)
NSABP-B13	280	60	LN-; ER-	M-F vs. 0	17 14
Intergroup	159	70	LN-	CMFp vs. 0	19 15
NSABP-B11	281	59	LN+; PR-	PAF vs PF	7 6
NSABP-B16	1245	70	LN+; PR+	ACT vs T	17 10
Ludwig III	463	65	LN+; HR+/HR-	CMFpT vs pT vs 0	21 vs 0 16 vs 0 10 vs pT 12 vs pT
ICCG	604	75	LN+; HR+	ET vs T	27 9
SWOG	214	NS	LN+	CMFVp vs P	14 12

Zdroj: Fentiman, EJC, vol 3, 11.

Vysvetlivky: LN – lymfatické uzliny, ER, PR estrogénové a progesteronové receptory)

vynechať rádioterapiu. Ďalším nejasným problémom je riziko rádioterapie pri komorbidity pre kardiálne ťažkosti.

Pre adjuvantnú hormonálnu liečbu je dôležitým parametrom len komorbidity pri výbere. Adjuvantná chemoterapia predstavuje množstvo kontroverzií, preto je nutná individualizácia (1, 8, 9). Prežívanie je definitívnym cieľom akejkoľvek adjuvantnej liečby. Ani panel v St. Gallen consensus na konferencii v roku 2007 nezaradil vek pacientok ako kritérium pre selekciu systémovej adjuvantnej liečby. Preto pri plánovaní adjuvantnej liečby je nutné zohľadniť len štyri základné kroky.

1. Hodnotenie prognózy na základe veľkosti nádoru, stavu lymfatických uzlín, diferenciácie nádoru a stavu estrogénových receptorov.
2. Zváženie predikcie liečebnej odpovede.
3. Extrapoláciu výsledkov z klinických štúdií.
4. Pranie pacientky.

Všetky včasné štádiá karcinómov prsníka u starších žien, ktoré majú pozitívne estrogénové receptory sú indikované k hormonálnej adjuvancii. Štandardné je päťročné používanie adjuvantnej hormonálnej liečby. Neexistujú údaje o rozdielnej liečebnej odpovedi hormonálnej adjuvancie tamoxifénom alebo inhibítormi aromatáz v závislosti na veku. Výsledky klinických štúdií ATAC, BIG 1 -98, IES, ITA, ARNO potvrdili prospešnosť inhibítormi aromatáz v hormonálnej adjuvancii rovnako vo veku mladšom i seniorskom (3, 5, 6, 11, 13, 14, 16, 26).

Najzložitejšie rozhodovanie adjuvantnej liečby karcinómov prsníka u geriatrických pacientok predstavuje adjuvantná chemoterapia (12, 15). Benefit adjuvantnej chemoterapie pre celkové prežívanie klesá so stúpajúcim vekom. Oxfordská metaanalýza popiera prospech adjuvantnej chemoterapie u žien starších ako 70 rokov. Znamená to vyradenie 70-ročných žien s karcinómom prsníka z adjuvantnej chemoterapie? Z publikovaných údajov vyplýva, že

len 5 % postmenopauzálnych žien absolvuje adjuvantnú chemoterapiu. Zaradenie chemoterapie do adjuvantnej liečby starších pacientok s karcinómom prsníka je náročné aj preto, že chýbajú dáta z klinických štúdií. Prebehlo množstvo klinických štúdií so zaradením trastuzumabu do adjuvancie s vyradením starších pacientok. Tým pádom nemáme informácie o eventuálnom úžitku tejto monoklonovej protilátky u HER-2, neu pozitívnych starších žien (8, 9, 22, 27). Nemáme ani žiadne údaje o možnej chemoterapii v adjuvancii u pacientok starších ako 85 rokov, napriek tomu, že skupina týchto pacientok dramaticky narastá.

Ideálny režim adjuvantnej chemoterapie starších žien je predmetom širokej diskusie. Mnoho expertov odporúča použitie antracyklínov v adjuvancii. *French Adjuvant Study Group* (FASG) publikovala výsledok štúdie FASG 08 s použitím epirubicínu v adjuvancii starších žien vo veku viac ako 65 rokov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami. Kombinácia s týždennou aplikáciou epirubicínu s tamoxifénom ukázala zlepšenie DFS (P = 0, 02) (10). Anglickí autori zverejnili výsledky dvoch klinických štúdií adjuvantnej liečby starších pacientok. Prvá skupina mala zaradené vysoko rizikové pacientky s nízkou komorbidity a veľmi dobrým výkonnostným stavom. Pacientky boli randomizované na režim epirubicín a cyklofosamid versus kapecitabín a druhá skupina pozostávala z pacientok, u ktorých prospech z chemoterapie nebol jednoznačný. Tieto pacientky boli randomizované na skupiny s kapecitabínom a skupinu bez adjuvantnej liečby. Štúdie prebiehajú a nakoľko nemajú jednoznačný dizajn, nebude ľahké nájsť benefit (8, 9, 12, 18).

V USA prebieha adjuvantná liečba v bežnej praxi niekoľkými režimami od rôzne dávkovaných CMF režimov po antracyklínové ako sú AC (doxorubicín, cyklofosamid), CEF (epirubicín), CAF. Aj keď je známych niekoľko CMF režimov

a klasický Bonadonna režim sa považuje za najúčinnejší, nie je v USA populárny. Dôležitým kritériom použitia chemoterapie je receptorová pozitivita alebo negativita nádorov. Dnes je známe, že CMF režimy majú benefit u receptor negatívnych nádorov postmenopauzálnych žien. V analyzovaných chemoterapeutických režimoch na báze antracyklínov signifikantný benefit vykazujú nádory s nadprodukciou HER2. Je veľmi náročné na báze retrospektívnych analýz identifikovať modifikáciu CMF režimu s najvyšším ziskom. Faktom však ostáva, že adjuvantná chemoterapia starších pacientok nie je paliatívna liečba. Táto liečba sa musí vykonávať s efektívnou dávkovou intenzitou, len tak možno očakávať prínos, a preto je nutné chemoterapiu používať aj s maximálnou podpornou liečbou v tejto kategórii pacientok. Tabuľka 2 uvádza prehľad niektorých randomizovaných klinických štúdií adjuvantnej chemoterapie starších pacientok s karcinómom prsníka (12, 18, 22, 23).

U pacientok bez kardiálnej kontraindikácie sa považujú za dostačujúce obvykle 4 cykly antracyklínového režimu. U vysoko rizikových senioriek je dnes adekvátnou liečbou pridanie taxánov. Tam, kde je prítomné kardiálne riziko kombinácia taxán a cyklofosfamid alebo režim CMF je rovnako indikovaný ako u mladších žien (18, 28). Optimálna adjuvantná liečba starších žien s karcinómom prsníka je predmetom záujmu cestou randomizovaných kontrolovaných štúdií.

Cielená liečba je nádejná pre túto skupinu pacientok, pretože v drvävej väčšine sa aplikuje perorálnou formou a má prijateľne nízku toxicitu. Ak prinesie cieľná liečba vo všeobecnosti významné zlepšenie prežívania v liečbe karcinómov prsníka, bude jednoznačne prínosom aj v adjuvantnej liečbe starších žien.

Metastatické ochorenie

Metastatické ochorenie vyžaduje rovnaký cieľ liečby ako v skupine mladších pacientok. Postmenopauzálna receptor pozitívne pacientky majú hormonálnu liečbu indikovanú ako prvú voľbu pre metastatické ochorenie. Cytostatická liečba prichádza do úvahy len v skupine receptor negatívnych starších žien. Pri výbere antineoplastických látok je nutné postupovať individuálne s ohľadom nielen na rozsah ochorenia, ale aj na prítomnosť geriatrických syndrómov a eventuálnej interakcie komorbidít. Súčasťou klinických skúšok by malo byť nielen hodnotenie rozsahu ochorenia, liečebnej odpovede, geriatrického stavu senioriek, ale tiež hodnotenie

genomickej charakteristiky nádorovej choroby seniorov (1, 2, 4, 24, 29).

Vek nesmie limitovať liečbu gerontologických pacientok s karcinómom prsníka, ale ani liečba nesmie zhoršovať kvalitu života tejto vekovej kategórie pacientok.

Literatúra

- Andrašina I. Rizikové a prognostické faktory lokálnej recidívy a diseminácie u karcinómu mliečnej žľazy Acta chemotherapeutica 2003; 12 (5): 78–79.
- Atalay G, Dirix L, Biganzoli L et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, „Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients“. Ann Oncol 2004; 15: 211–217.
- Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. J Clin Oncol 2005; published online July 11, DOI: 10-1200/JCO.2005.04.120.
- Bonnerterre J, Budzar A, Nabholz JM et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001; 92: 2247–2258.
- Bonnerterre J, Thurliman B, Robertson JFR et al. Anastrozole versus tamoxifen as first line treatment for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or Arimidex randomized Group Efficacy and Tolerability Study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748–3757.
- Coombes RC, Hali E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081–1092.
- Diab SG, Eledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 550–556.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.
- Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS :Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer assessing outcome in a population – based, observational cohort J Clin Oncol.2006; 24: 2757–2764
- Fargeot P, Bonnerterre J, Roche H, Lortholary A, Campone M, Van Praagh I et al. Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6 year follow –up results of the French adjuvant study group 08 trial. J Clin Oncol. 2004; 22: 4622–4630.
- Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. J Clin Oncol 2002; 20: 751–757.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3357–3365.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 1793–802.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 1793–1802.

- Harper-Wynne CL, Sacks NPM, Shenton K, et al. Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. J Clin Oncol 1026. 20 s.
- Jakesz R, Jonat W, Gnani M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366: 455–462.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2008. Cancer J Clin 2008; 58: 71–96.
- Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, Blum J, Vukelaj S, McIntyre K et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with overall survival benefit compared to doxorubicin / cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. Presented at the San Antonio Breast Cancer symposium, San Antonio, TX 2007: 13–16.
- Kroenke CH, Rosner B, Chen WY et al. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. J Clin Oncol. 2004; 22: 1849–1856.
- Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. Cancer 2004; 100: 688–693.
- Love RC, Duc NB, Dinh NV et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. Clin Breast Cancer 2002; 2: 294–298.
- Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B experience J Clin Oncol. 2007; 25: 3699–3704.
- Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Theodoulou M, Mauer A, Cohen H et al. CALGB/CTSU 49907: standard chemotherapy (CMF or AC) vs capecitabine (X) in early-stage breast cancer patients 65 and older (abstract) J Clin Oncol 2008; 26: 8 s.
- Nabholz JM, Budzar AU, Poliak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of North American Multicenter Randomized Trial. J Clin Oncol 2000; 18: 3758–3767.
- NCCN Practice Guideline in Oncology: Senior Adult Oncology. Accessed March 14, 2006 at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf.
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359: 2131–2139.
- The ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60–62.
- Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, et al.: The process of recovery from breast cancer for younger and older patients. Changes during the first year. Cancer 1990; 65: 1242–1254.
- Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. Cancer 1999; 86: 1768–1774.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. J Clin Oncol 2005. 23 s.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
wagnerova@vou.sk

