

Pozdní vedlejší účinky onkologické léčby u dlouhodobě přežívajících pacientů

Hana Šiffnerová

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice

Onkologická léčba je často spojena s výskytem nežádoucích účinků, z nichž nejzávažnější jsou účinky pozdní. Mohou se vyskytovat po chemoterapii, hormonální léčbě, ale zejména po radioterapii. Na zhodnocení pozdních vedlejších efektů biologické léčby není ještě dostatečný časový odstup. Pozdní vedlejší účinky léčby se vyskytují u nemocných, kteří dlouhodobě přežívají, jsou většinou obtížně řešitelné a zhoršují kvalitu života.

Klíčová slova: pozdní nežádoucí účinky, chemoterapie, radioterapie, sekundární nádory.

The late side effects of the cancer treatment of the long – term survivors

The treatment of cancer is often linked with the occurrence of unwanted side effects, the most serious of which are the late effects. They can develop after chemotherapy, hormone therapy, but especially after radiotherapy. It is still too early to evaluate the side effects of biological treatment more deeply. The late side effects of the treatment occur at long-term survivors, they are mostly difficult to solve and make the quality of life worse.

Key words: late unwanted effects, chemotherapy, radiotherapy, second cancer.

Onkologie 2012; 6(1): 31–33

Pozdní nežádoucí účinky chemoterapie

Chemoterapie může způsobit pozdní poškození kardiovaskulárního systému, plic, reprodukčních orgánů a neurokognitivních funkcí (1). Dalším závažným nežádoucím účinkem chemoterapie je indukce sekundárních malignit, zejména po alkylačních látkách, které vznikají za několik let (2).

Alkylační látky jsou gonadotoxické s častým vznikem amenorey v závislosti na věku. Předčasná menopauza je spojena s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění, vazomotorickými symptomy, změnami váhy a osteoporózou (1). Alkylační látky jsou dále spojeny se zvýšeným výskytem akutní myeloidní leukemie (AML). Riziko AML stoupá za jeden až dva roky po léčbě s vrcholem za pět až deset let a poté klesá k hodnotám, které se vyskytují u běžné populace. Více než 50 % AML vyvolaných chemoterapií s alkylačními činidly se nejdříve prezentuje jako myelodysplastický syndrom (MDS) a během 1 roku se změnil v AML. Riziko chemoterapií indukované AML stoupá se stoupající dávkou alkylačních agens, délkou jejich podávání a s vyšší dávkovou intenzitou (3). Do současné doby je znám kauzální vztah mezi alkylačním cytostatikem cyklofosfamidem a sekundárním karcinomem močového měchýře (4). Dále je po alkylačních látkách uváděno vyšší riziko vzniku kostních sarkomů a plicních karcinomů (5). Chemoterapie může také přispívat ke vzniku radiačně indukovaných nádorů, např. tím, že inhibuje reparační pochody po ozáření (5).

Cisplatin je cytostatikum, které dlouhodobě ovlivňuje řadu orgánů. Bylo prokázáno, že určitá hladina cisplatinu může být detekována i po 20 letech od jejího podání. Chemoterapie s cisplatinou je spojena s vaskulární toxicitou, například s Raynaudovým fenoménem, který se objevuje od 10–49 %. Nižší hladina magnezia a zvýšené hladiny aldosteronu a plazmatického reninu mohou přispívat ke kardiovaskulární toxicitě. Také zvýšení hladin lipidů a hypertenze po chemoterapii může být podkladem pro nežádoucí příhody, jako je tromboembolie nebo infarkt myokardu (6). Cisplatin dále způsobuje periferní neuropatie a výpad sluchu pro vysoké tóny, které jsou ireverzibilní. Rizikovým faktorem pro vznik ototoxicity je kumulativní dávka platiny, anamnéza poškození sluchu nebo významná expozice hluku (6).

Plicní toxicita intersticiálního typu je vyjádřena u bleomycinu a je potencována při poškození plic např. radioterapií nebo u kuřáků (7). Chronické postižení se projevuje plicní fibrózou se snížením difuze plynů. Pneumotoxicita má kumulativní charakter s maximální kumulativní dávkou od 160 mg do 300 mg/m².

V souvislosti s etoposidem byly popsány sekundární akutní leukemie s pravidelnou přestavbou 11q23, vzniklé nejméně po třiletém odstupu od léčby tímto inhibitorem topoizomerázy. Riziko sekundárních leukemií výrazně stoupá od dosažení kumulativní dávky etoposidu 2 000 mg/m² (8).

Antracykliny jsou zodpovědné za dávkově závislou kardiotoxicitu. S dávkou současně

používanou pro adjuvantní chemoterapii po operaci prsu má 24 % pacientek asymptomatické snížení funkce levé komory srdeční o 10–20 % (1). Kardiotoxicita byla popsána i po dalších cytostaticích např. po 5 fluorouracilu, paclitaxelu, mitomycinu, ale je méně závažná (2).

Taxany byly zařazeny do léčby poměrně nedávno, a proto není důkaz o dlouhodobém přetrvávání neuropatie nebo jiných pozdních účincích (1).

Pozdní nežádoucí účinky hormonální léčby

Tamoxifen je jedním z mála preparátů se známými pozdními vedlejšími účinky. Patří sem změny vaginální sliznice s možností krvácení a určité riziko vzniku karcinomu endometria, dále změny na rohovce a na retině. Známý je také výskyt osteoporózy při podávání kortikoidů (2). Modernější hormonální léky používané u dlouhodobě přežívajících pacientů ještě nemají dostatečná data o pozdní toxicitě.

Pozdní nežádoucí účinky radioterapie

Pozdní radiační reakce se týkají ozářených tkání a orgánů s pomalým buněčným obratem, jako jsou játra, ledviny, srdce, plíce, centrální nervový systém, svaly, podkoží a jiné (9). V literatuře není jasná definice, od kdy jsou definovány pozdní komplikace, ale většinou se udává nejkratší doba vzniku po 12 měsících od ukončení léčby (7). Ve tkáních s pomalým buněčným obratem

pravděpodobně existuje frakce buněk kmenových a frakce buněk zralých. V případě potřeby mohou zralé buňky proliferovat a nahradit buňky kmenové. K tomu dochází velmi pomalu v řádech týdnů až měsíců po ozáření (9). Pozdní změny bývají těžko ovlivnitelné a významným způsobem ovlivňují stav nemocného.

Typickým pozdním efektem frakcionovaného ozáření je atrofie, která se týká kožního epitelu, výstelky trávicího, dýchacího a močového traktu a žláz. Atrofie se objevuje i v parenchymatózních orgánech, kde může dojít k nekrotázám, metaplaziím, buněčným atypiím až k neoplastickým změnám. Ve stromatu dochází také k nadprodukci kolagenu a závažným změnám charakteru nehomogenní fibrózy a tvorby atypických fibroblastů. Další změny se týkají krevních cév, kde jsou poškozeny zejména endotelie kapilár a sinusů. Častá je dilatace kapilár, která je podkladem teleangiektázií kůže a sliznic. Malé arterie mohou nekrotizovat, ale spíše dochází k fibróze subendotelu nebo adventicie a trombózám. Ve středních arteriích lze pozorovat fibrózu intimy s nahromaděním makrofágů s lipidy a s následnou trombózou, která způsobí kompletní uzávěr cévy. Velké arterie, podobně jako vény, jsou poměrně radiorezistentní (10).

Pozdní komplikace mohou vznikat na podkladě předchozích akutních změn, ale zpravidla vznikají postupně, plíživě bez předchozích klinických změn. Klinicky se pozdní změny v ozářených oblastech manifestují kromě teleangiektázií podkožní fibrózou, sklerózou renálních arteriol a glomerulů, ulcerací, nekrotizací a fibrózou střev, intersticiálním kapilárním poškozením myokardu, venookluzivní trombózou centrálních cév v játrech, plicní intersticiální fibrózou, kostní nekrotizací, teleangiektáziemi a ulcerací sliznice močového měchýře a snížením jeho kapacity (10). Vznik pozdních vedlejších účinků je ovlivněn řadou faktorů, jako je velikost pole a ozařovaný objem, velikost jednotlivé a celkové dávky, frakcionací, celkovým stavem nemocného, ale i místními změnami v ozařované oblasti.

K tomu, abychom snížili riziko zejména trvalých komplikací, je nutné znát toleranční dávky pro jednotlivé orgány a tkáně = nejvyšší dávky záření, které ještě nezpůsobí nevratné změny na orgánech nebo tkáních.

Minimální toleranční dávka (TD 5/5) je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování. Maximální toleranční dávka (TD 50/5) je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek vede u 50 % nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozařování (11).

V tabulce v příloze jsou toleranční dávky záření pro jednotlivé druhy tkání a orgánů. Z tabulky vyplývá, že toleranční dávky některých orgánů jsou výrazně závislé na velikosti ozářeného objemu, např. plicce, ledviny, močový měchýř a jiné. U jiných orgánů jako např. mícha či jícen je objemová závislost malá (11).

Místní pozdní nežádoucí účinky radioterapie

Na kůži se může dle velikosti pole a dávky záření objevit indurace, dále atrofie s omezením tvorby mazu a potu, nepravidelné rozložení pigmentu (nejčastěji depigmentace) a teleangiektazie.

Ozáření horního mediastina a dolní části krku vede k poškození štítné žlázy. Bylo zjištěno, že 20 let po ozáření má 50 % pacientů abnormality funkce štítnice, z toho u 90 % se jednalo o hypothyreoidismus. Největší riziko hypothyreoidismu je v prvních 5 letech po ozáření (12).

V návaznosti na časnou poiradiační pneumonitidu se může rozvinout plicní fibróza s jizevnatými změnami. Důsledkem je omezení dýchacích ploch. Změny na plicích jsou omezeny na ozářenou plochu a jsou poměrně ostře ohraničené na rentgenových snímcích. Jizvení a fibrózní změny v mediastinu mohou vést až k projevům městnatosti v horní polovině těla a k selhání pravého srdce. Na pleure vzniká také jizvení a výrazné srůsty. Na myokardu se objevují pozdní změny ve formě jizev. Mohou vést k poruchám rytmu, k přetížení pravého srdce a nakonec k jeho selhání (10).

Po ozáření mediastina může dojít ke kardiovaskulárním onemocněním, jako je vznik perikardiálního výpotku, kardiomyopatie, poškození koronárních arterií, arytmie a jiných dysfunkcí. Poškození je závislé na dodané dávce záření, ozářeném objemu srdce a je zhoršováno předchozím srdečním onemocněním (12). Kardiovaskulární onemocnění jsou častou příčinou pozdních komplikací, které mohou vést k úmrtí. Riziko poškození stoupá při kombinaci ozáření s chemoterapií (13).

Po ozáření žaludku, duodena, tenkého a tlustého střeva či konečníku dochází s dobou latence několika měsíců k edému, atrofii a malabsorpci. Mezi nejzávažnější komplikace patří vřed s krvácením, eventuálně s proděravěním a následnou peritonitidou. V konečníku se mohou objevit píštěle (7).

Játra patří mezi středně radiosenzitivní orgány. Po ozáření jater dochází k zániku jemných vén na lobulární úrovni s následnou degenerací parenchymu, s jizvením a může se vyvinout ascites. Po ozáření pankreatu může dojít k úbytku parenchymu s enzymovou nedostatečností.

V ledvinách vývoj pokračuje přes chronické změny na glomerulech a tubulech až ke svráštělé ledvině a anurii. Přítomná bývá hypertenze, proteinurie a pokles clearance kreatininu. Zjizvením retroperitoneálního prostoru dojde ke stenóze ureterů a vývoji hydronefrózy. Stěna močového měchýře se v závislosti na ozářeném objemu a dávce může jizvit, což může vést ke vzniku svráštělého měchýře s maximální kapacitou do 50 ml, s občasným krvácením nebo vznikem vředů.

Snížení spermatogeneze se objevuje i při dobře provedené ozařovací technice se stíněním varlat, protože varlata obdrží dávku větší než 1 Gy. Vyšší dávky vedou k dočasné nebo trvalé sterilitě. Nejvíce radiosenzitivní jsou u mužů spermatogonie, které jsou zničeny jednotlivou dávkou 0,15 Gy. Spermatocyty jsou odolnější a zahynou po dávce 2 Gy, dávka 5–6 Gy zlikviduje spermatidy a spermie (10).

Na větších cévách dochází ke ztlustění stěny cévy, jizvení a postupnému uzávěru cévy.

Velmi pozdní nežádoucí účinky záření

Vznikají po dlouhé době často i po desítkách let. Jde o vznik neúmyslné „unintended“ morbidoty, která není dávkově závislá.

Genetické změny

Jsou popisovány hlavně u mladých pacientů ozařovaných pro vyléčitelné onemocnění, jako je maligní lymfogranulom, maligní lymfom a testikulární nádory. Před uvažováním založením rodiny je vždy doporučováno provést genetické vyšetření.

Indukce sekundární malignity

Vznik sekundárních nádorů je považován za závažnou komplikaci onkologické léčby, protože je příčinou nejen morbidoty, ale především mortality.

Na základě údajů z 9 nádorových registrů poskytl SEER Program (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results) data o více než 2 milionech nemocných s nádory. Bylo zjištěno, že přežívající pacienti mají obecně o 14 % vyšší riziko vzniku nové malignity, než je očekáváno v běžné populaci ($O/E = 1,14$, 95 % $CI=1,14-1,15$) (14). Bez ohledu na jejich příčinu tvoří sekundární nádory šestou nejčastější skupinu malignit po karcinomech kůže, prostaty, prsu, plic a kolorekta (5, 15).

Boice publikoval, že stačí jedna expozice záření, aby se po mnoha letech zvýšila incidence zhoubných nádorů. Tyto radiačně indukované nádory nelze odlišit od ostatních nádorů, protože neexistuje žádný znak unikátního radiogenního nádoru (16).

Tabulka 1. Toleranční dávky normálních orgánů (v Gy) s CI = 95 % odvozených z dat Emami, et al. a dalších výzkumů sumarizovaných v práci Kehwar, 2006

Orgán	TD5/5 (1/3)	CI 95 %	TD5/5 (2/3)	CI 95 %	TD5/5 (3/3)	CI 95 %
Ledviny	43,9	41,3–46,5	27,0	24,4–29,6	17,1	14,5–19,7
Mozek	59,9	55,3–61,7	51,4	48,21–54,64	47,3	44,03–50,46
Mozkový kmen	59,2	56,1–62,3	55,2	52,05–58,26	52,8	49,67–55,89
Ucho (str, ext)	30,0	29,9–30	30,0	29,99–30	30,0	29,99–30
Ucho (str, ext)	57,3	54,7–59,9	56,4	53,85–58,98	55,9	53,33–58,46
Ezofagus	59,1	57,3–60,9	57,8	56,05–59,98	57,1	55,3–58,83
Srdce	59,9	58,2–61,6	44,5	42,88–46,19	35,5	33,88–37,20
Močový měchýř	59,4	54,7–64,1	57,1	52,41–61,79	55,8	51,06–60,44
Laryng (nekróza chrupavky)	77,9	76,5–79,3	71,6	70,19–72,96	67,9	66,49–69,26
Laryng (edém)	41,1	37,1–44,9	55,7	51,78–59,60	64,3	60,34–68,17
Játra	44,7	42,5–46,9	34,2	31,94–36,37	28,0	25,75–30,18
Plíce	29,9	21,5–38,3	14,7	6,269–23,10	5,8	- 2,65–14,19
Kůže – telangiektázie	48,5	47,51–49,58	48,5	47,51–49,58	48,5	47,51–49,58
Kůže – nekróza	60,8	58,48–63,20	56,0	53,61–58,33	53,1	50,76–55,48
Tenké střevo	48,2	45,77–50,56	45,8	43,36–48,14	44,3	41,94–46,73
Tlusté střevo	55,0	54,0–56,0	48,7	48,0–49,0	45,0	44,0–46,0
Mícha	47,8	44,45–51,07	47,4	44,13–50,75	46,9	43,58–50,19
Žaludek	58,3	56,10–60,55	51,0	48,81–53,26	46,8	44,55–49,00
Temporomandibulární spoj & mandibula	60,5	57,75–63,27	60,3	57,56–63,08	60,2	57,44–62,96
Cauda equina	58,7	47,06–70,25	58,7	47,06–70,25	58,7	47,06–70,25
Brachiální plexus	61,1	59,70–62,48	58,7	57,27–60,06	57,3	55,86–58,64
Hlava femuru	51,6	41,56–61,66	51,6	41,56–61,66	51,6	41,56–61,66
Oko – čočka	6,8	4,29–9,23	6,8	4,294–9,229	6,8	4,294–9,229
Optický nerv	49,3	46,06–52,62	49,3	46,06–52,62	49,3	46,06–52,62
Optický kříž	49,5	37,54–61,54	49,5	37,54–61,54	49,5	37,54–61,54
Oko sítnice	44,7	43,04–46,29	44,7	43,04–46,29	44,7	43,04–46,29
Rektum	58,6	55,15–61,97	55,7	52,32–59,14	54,1	50,66–57,49
Žebra	52,2	49,78–54,69	52,2	49,78–54,69	52,2	49,78–54,69
Příušní žláza	26,4	9,74–43,02	26,1	9,501–42,78	26,0	9,364–42,65

Jsou známé dvě fáze vzniku duplicity. První fáze je časná, hned v prvních letech po ozáření s vrcholem kolem 3. roku, kdy se objevují hlavně hematologické malignity, především akutní leukemie. Potom se riziko vzniku leukemie snižuje na úroveň běžné populace. Riziko vzniku akutní leukemie je vyšší při nízkých dávkách radiace přibližně do 4 Gy než při vysokých dávkách, které se aplikují při léčbě maligních nádorů. Tento fenomén je vztažen k úmrtí nebo inaktivaci potenciálních leukemických buněk vyššími dávkami záření (16). Ve druhé pozdní fázi jsou diagnostikovány solidní nádory, které se výjimečně objevují před 10 rokem po expozici (15).

Věk v době expozice záření ovlivňuje vznik sekundárních nádorů. Příkladem může být vyšší riziko vzniku radiací indukovaného nádoru prsu

u mladých žen. Nejvyšší riziko bylo zaznamenáno u dívek, které byly exponovány radiací v dětství nebo pubertě (17). Stejný trend byl také pozorován u pacientek ozařovaných pro maligní lymfogranulom. Ve věku 40 let a výše již vyšší riziko vzniku sekundárního nádoru prsu nebylo zjištěno. Stejně jako u nádorů prsu hraje nízký věk při expozici záření důležitou roli při vzniku indukovaných nádorů plic, štítné žlázy, kostních sarkomů a gastrointestinálních tumorů (17).

Riziko vzniku duplicitních solidních nádorů se zvyšuje lineárně se stoupající dávkou, jak bylo prokázáno opět u žen ozařovaných pro maligní lymfogranulom technikou „mantle field“, u kterých se objevil tumor prsu. Ženy s mediánem dávky 42 Gy měly 8x vyšší výskyt duplicitního nádoru prsu než ženy s mediánem dávky méně než 4 Gy (5, 18). Také riziko vzniku nádorů plic

a štítné žlázy se zvyšuje se stoupající dávkou ozáření. U plic je popisováno vyšší riziko vzniku malignity u dlouhodobých kuřáků. Předpokládá se, že radiace působí jako účinný promotor buněčných abnormalit, které byly iniciovány kouřením (18).

Se zvyšujícím se počtem dlouhodobě přežívajících onkologických pacientů se stává řešení pozdních nežádoucích účinků onkologické léčby důležitým faktorem i s ohledem na ekonomické náklady. Při aplikaci chemoterapie je třeba dodržovat kromě dávkové intenzity i stanovené kumulativní dávky pro jednotlivá cytostatika. Při ozařování je nutné využít všech poznatků z oblasti radiobiologie, včetně využívání LQ modelu ke kalkulaci zejména pozdní toxicity. Při plánování léčby je třeba stanovit vhodný frakcionační režim, výši jednotlivé a celkové dávky a zhodnotit dávkové objemové histogramy. Nezbytnou součástí práce je i zpětné vyhodnocování výsledků onkologické léčby a její toxicity.

V posledních 15 letech je snaha zlepšit pochopení molekulárního mechanismu poškození po onkologické léčbě. Mezi mnoha zkoumanými cytokiny a růstovými faktory se zdá, že nejdůležitější roli hraje transformující růstový faktor (TGF) -beta1, který je zvýšeně exprimován v místě poškození po onkologické léčbě a je zodpovědný za vznik pozdního poškození tkáně (19).

Tím, že se onkologická léčba stává více efektivní, stává se realitou, že výběr léčby „na míru“ je veden více s ohledem na pozdní toxicitu než pouze na délku přežívání (20).

Literatura

1. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol* 2011; 50(2): 187–193.

2. Klener P. Klinická onkologie, 1. vydání, Galén 2002: 213–276.

3. Smith RE, Bryant J, Delicillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1195.

4. Ganz PA, et al. Late effects of cancer in adult survivors: What are they and what is the oncologist's role in follow-up and prevention? *Am Soc Clin Oncol* 2005: 724–730.

5. Travis LB. Therapy-associated solid tumors. *Acta oncologica* 2002; 41: 323–333.

6. Vaughn DJ, Gignac GA, Meadows AT. Long-term medical care of testicular cancer survivors. *Ann Intern Med* 2002; 136: 463–470.

7. Boyer M, Raghavan D. Toxicity of treatment of germ cell tumors. *Seminars in Oncology* 1992; 19: 128–142.

8. Adam Z, Vorlíček J, Táborská E, et al. Protinádorová chemoterapie. In Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J. Obecná onkologie a podpůrná léčba, 1. vydání, Grada Publishing 2003: 295–355.

9. Petera J, Odrážka K, Zounar M, et al. Účinek záření na zdravé tkáně. In. Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie, 1. vydání, Galén 2007: 29–33.

10. Jurga L, et al. Klinická onkológia a rádioterapia, 1. vydání, Slovak Academic Press s.r.o. 2000: 274–307.
11. Jurga L, et al. Klinická a radiační onkológia, 1. vydání, Osve-ta Martin 2010: 406–409.
12. Ng A, Constine LS, Advani R, Das P, Flowers C, Friedberg J, Hodgson DC, Schwartz CL, Wilder RB, Wilson LD, Yunes MJ. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. Curr Probl Cancer 2010; 34(3): 211–227.
13. Fraumeni JF, Curtis RE, Edwards BK, Tucker MA. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. J Natl Cancer Inst 2007.
14. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2011; 154(1): 23–31. doi: 10.1111/j.1365–2141.2011.08713.x. Epub 2011 May 3.
15. Zablotska LB, Matasar MJ, Neugut AI. Second malignancies after radiation treatment and chemotherapy for primary cancers. In: Chang AE. Oncology, An Evidence-Based Approach, Springer Science + business Media, Inc 2006: 1929–1940.
16. Boice JD. Cancer following medical irradiation. Cancer 1981; 47: 1081–1090.
17. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol 2002; 20: 3484–3494.
18. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2003; 95(13): 971.
19. Anscher MS. Targeting the TGF-beta1 pathway to prevent normal tissue injury after cancer therapy. Oncologist 2010; 15(4): 350–359.
20. Ganz PA. Harnessing personalized medicine to prevent late effects. Lancet 2010; 11(1): 7–8.

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2012

MUDr. Hana Šíffnerová, Ph.D.

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice
Boženy Němcové 54, 370 87 České Budějovice
siffnerova@nemcb.cz
