

Otazníky v neoadjuvantní systémové léčbě karcinomu prsu

Renata Neumanová

Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo

Karcinom prsu je morfologicky a geneticky velmi heterogenní onemocnění a k jeho léčbě je nutno přistupovat přísně individuálně. Jednou z možných léčebných strategií je zahájení terapie neoadjuvantní systémovou léčbou. Ta byla původně vyhrazena jen pro lokálně pokročilé formy onemocnění, u kterých byl primární chirurgický výkon kontraindikován, nicméně v posledních letech je možné ji s výhodou použít též u rizikových pacientek s časnějším stadiem onemocnění. Cílem této léčby byla změna inoperabilních tumorů na operabilní, event. konverze radikálních výkonů na výkony prs šetřící a dále předpoklad likvidace mikrometastáz a snaha dosažení lepšího přežití u žen s pokročilejší formou onemocnění. Tato hypotéza však nebyla dosud potvrzena (výsledky NSABP B18 studie). S podáním iniciační systémové léčby a jejím efektem na tumor (zejména primárně operabilní) je však spjata i řada otazníků, které se týkají především výběru vhodných pacientek k tomuto typu léčby, vhodných režimů a indikací následné adjuvantní terapie. V závěru práce jsou shrnuty výhody a nevýhody primárního podání systémové terapie a lze konstatovat, že u správně indikovaných nemocných převyšují benefity nad možnými riziky.

Klíčová slova: karcinom prsu, neoadjuvantní chemoterapie, prediktivní faktory, celkové přežívání, prs šetřící výkony, otazníky v adjuvantní systémové léčbě.

Question marks in neoadjuvant systemic treatment of breast cancer

Being both morphologically and genetically very heterogenous disease, breast cancer requires strictly individual treatment approach. One of possible treatment strategies is to start the therapy with neoadjuvant systemic treatment. This was originally designated only for locally advanced disease, in which primary surgery was excluded, it has been possible to use it also in high risk patients with early stage disease recently. The goal of this treatment was to turn inoperable tumors into operable or convert radical operation into breast saving surgery, to eliminate micrometastases and also to achieve longer survival in women with more advanced disease. This hypothesis hasn't been confirmed yet (NSABP B18 study). There are nevertheless many question marks connected with the administration of initial systemic therapy and its effect on the tumour (mostly primarily operable), dealing with the selection of suitable patients, appropriate chemotherapy regimen and the indication of subsequent adjuvant chemotherapy. At the end of the work there are summarised both advantages and disadvantages of primary systemic treatment administration and it is possible to conclude that in correctly indicated patients the benefits exceed possible risks.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive factors, overall survival, breast conserving surgery, question marks in adjuvant chemotherapy.

Onkologie 2015; 9(2): 70–73

Úvod

Karcinom prsu je v České republice nejčastějším zhoubným nádorem žen. Ročně jím u nás onemocní kolem 120 ze 100 000 žen, což v absolutních číslech znamenalo cca 6600 žen ročně (jedná se o poslední dostupné údaje z roku 2011). Podobná situace je však i v ostatních vyspělých zemích a během roku se na celém světě diagnostikuje několik milionů nových případů. Přestože výskyt karcinomu prsu u žen stále stoupá, úmrtnost na tuto diagnózu se mírně snižuje, viz graf 1 (1).

V posledních letech se výrazně podařilo zlepšit léčebné výsledky tohoto typu nádoru u žen a to jednak díky zvýšenému zachytu v jeho časných stadiích v souvislosti s preventivními prohlídkami a dále díky novým možnostem léčby, které jsou důsledkem výzkumů, týkajících se zejména molekulárně biologických charakteristik nádorů.

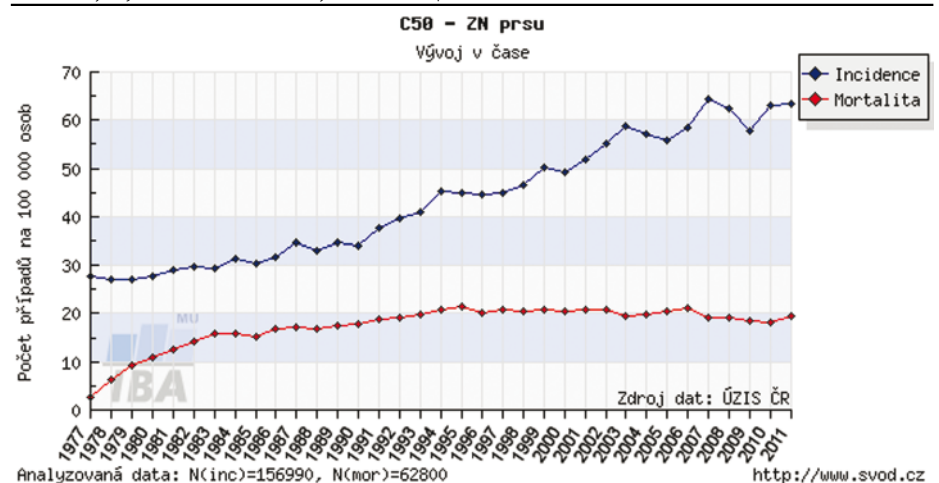
Stat'

Karcinom prsu je morfologicky a geneticky velmi heterogenní onemocnění (tzv. onemocnění

sta tváří) a jeho současné dělení na podskupiny podle klinicko-patologických parametrů není dostatečným vodítkem pro volbu léčebné strategie. Molekulární klasifikace nám pomáhá rozlišit nádory stejného histologického obrazu, které však mohou mít odlišnou biologickou charakteris-

tiku a díky tomu budou pravděpodobně i různě odpovídat na léčbu (2). K léčbě karcinomu prsu je tedy nutné přistupovat přísně individuálně. Neodmyslitelnou roli při vytváření základní léčebné strategie mají v dnešní době indikační komise, tvořené týmy odborníků, kteří se na léčbě podíle-

Graf 1. Vývoj incidence a mortality karcinomu prsu



Tabulka 1. Chemoterapie lokálně pokročilých karcinomů prsu

Studie	N	PR (%)	CR (%)	pCR (%)
Swain et al. ⁽¹¹⁾	76	44	49	30
Perloff et al. ⁽¹²⁾	113	55	22	NR
Hortobagyi et al. ⁽¹³⁾	174	71	17	8
Bonadonna et al. ⁽¹⁴⁾	165	60	17	4
Jacquillat et al. ⁽¹⁵⁾	98	45	30	NR
Pierce et al. ⁽¹⁶⁾	107	NR	49	29
Schwartz et al. ⁽¹⁷⁾	189	NR	85 (CR + PR)	10

CR – kompletní regrese; PR – parciální regrese; pCR – patologická kompletní regrese; NR – neudáno

Tabulka 2. Výsledky studie NOAH

Parametr	HER2-positive			HER2-negative (N = 99)
	CT + H (N = 117)	CT alone (N = 118)	HR, p value	
5-yr EFS (%)	57,5	43,3	0,64; 0,016	60,5
5-yr EFS in pCR (%)	86,5	54,8	0,29; 0,008	85,9
5-yr OS (%)	73,5	62,9	0,66; 0,055	76,4
5-yr BCSS (%)	77,4	63,9	0,59; 0,023	78,6

EFS – event free survival; OS – overall survival; BCSS – breast cancer specific survival; HR – hazard ration

jí. Jedná se zejména o diagnostiku, histopatologii, chirurgii, radiační a klinické onkologii.

Jednou z možných léčebných strategií je zahájení terapie neoadjuvantní systémovou léčbou. Ta byla původně vyhrazena jen pro inflamatorní karcinomy a lokálně pokročilé formy onemocnění, u kterých byl primární chirurgický výkon kontraindikován, a to nejen v případech technicky inoperabilního nádoru. Hlavním důvodem je fakt, že tato primární (indukční) chemoterapie může konvertovat i nádory technicky inoperabilní na operabilní a nebo (v některých případech) může vést k významné regresi lokálně pokročilého nádoru, která následně umožní prs šetřící výkon.

Dalším důvodem použití této strategie byl předpoklad likvidace mikrometastáz a snaha dosažení lepšího přežití u žen s pokročilejší formou onemocnění. Tato hypotéza však nebyla dosud potvrzena a zatím proběhnuvší a uzavřené studie (jednou z největších byla studie NSABP B18) dokládají skutečnost, že u žen s operabilním tumorem prsu je rozdíl v dlouhodobém přežití (doba bez nemoci – disease free survival- DFS i celkové přežívání – overall survival – OS) po neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapii nesignifikantní (3). Závěry potvrdila i následná metaanalýza (4).

Určitou kontroverzí bylo (po 9 letech sledování) zjištění navýšení rizika lokální rekurence (LR) u žen, které podstoupily neoadjuvantní terapii oproti pacientkám, kterým byla chemoterapie podána adjuvantně (15,9% vs. 9,9% v 9 letech). Nicméně toto vyšší riziko LR bylo zaznamenáno zejména u těch žen, které byly primárně indikovány k mastektomii a vzhledem k regresi po neoad-

juvantní léčbě byl u nich následně proveden prs zachovný výkon ve srovnání se skupinou, u které byla záchovná operace v plánu již primárně.

Nesporným přínosem použití primární systémové léčby je možnost rychlého vyhodnocení efektu podané terapie, která nám umožňuje hodnotit senzitivitu různých typů nádorů na podanou terapii (2). Zatímco hodnocení výsledku efektu adjuvantní terapie je možné řádově v letech, v případě neoadjuvance jsme schopni hodnotit výsledky „prakticky okamžitě“, tj. v řádu několika málo měsíců (4–6 měsíců). Další výhodou časně podané systémové léčby je dobrá distribuce léku do nádoru, díky intaktnímu cévnímu zásobení (5).

Klinické hodnocení změny velikosti nádoru a taktéž hodnocení efektu léčby v průběhu terapie pomocí UZ může pomoci zjistit rezistentní typy nádorů k dané léčbě a uchránit tak ženu před zbytečnými nežádoucími účinky této terapie. Nicméně v těchto případech pak podání neoadjuvantní chemoterapie znamená odklad chirurgického výkonu.

V průběhu let se tento léčebný algoritmus postupně dostává i do léčby méně pokročilých, operabilních tumorů, s nepříznivou biologickou charakteristikou (zejména vysoký grade, vysoký proliferativní index, HER2-pozitivita) (6).

Neoadjuvantní systémová terapie je léčbou první volby u lokálně pokročilých stadií IIIA, IIIB, IIIC a inflamatorních karcinomů, nicméně může být zvažována i u nemocných v klinickém stadiu IIA a IIB (7).

S podáním iniciační systémové léčby a jejím efektem na tumor (zejména primárně operabilní) je však spjata i řada otázek, které se týkají především následujících oblastí:

Které ženy a s jakým typem tumoru budou nejvíce profitovat z primárního podání systémové léčby?

Po podání předoperační chemoterapie bylo v klinických studiích dosahováno 49–93% objektivních léčebných odpovědí. Při použití chemoterapie s antracykliny a taxany je u neselektovaných pacientek dosahováno 4–30% patologických kompletních regresí (pCR) (2, 8). Viz tabulka 1 (2).

Nejlepším prediktivním markerem odpovědi na chemoterapii je negativita hormonálních receptorů. U těchto typů nádorů lze neoadjuvantní chemoterapií dosáhnout až 40% pCR. Na základě výsledků některých klinických studií lze horší odpověď neoadjuvantní chemoterapie předpokládat u lobulárního invazivního karcinomu ve srovnání s non-lobulárními invazivními karcinomy. Lobulární karcinomy jsou naopak citlivější na hormonální léčbu (9).

Hlavními adepty na neoadjuvantní chemoterapii jsou tedy ženy, jejichž nádor vykazuje primárně špatné prognostické faktory a nepříznivé biologické parametry např. nízké nebo negativní estrogenové (ER) a progesteronové (PR) receptory, nádory s vysokým gradem, non-lobulární invazivní karcinomy, karcinomy s vysokou proliferací, typ luminal B, nádory HER2 pozitivní nebo triple negativní (8, 9).

Jakou iniciační systémovou léčbu použít a jak dlouho ji podávat?

V současné době neexistuje jediný režim neoadjuvantní chemoterapie, který by bylo možno označit za všeobecně přijatý standard. Neoadjuvantní chemoterapie karcinomu prsu by však měla být (je-li to možné) založena na kombinaci antracyklinů a taxanů, optimálnější se jeví podání v sekvenčním režimu. Doporučuje se podat nejméně 6 cyklů chemoterapie v rozmezí 4 až 6 měsíců. Chemoterapie má být ukončena před operací. Optimální doba vyhodnocení léčebné odpovědi je za 6–9 týdnů po zahájení léčby (10).

U nádorů s vysokou proliferativní aktivitou, pokud to dovoluje celkový stav nemocné, je možné zvolit i dose dense režimy (11). U triple negativních tumorů se jeví jako účinná intenzivnější chemoterapie s deriváty platiny (12). V případě nádorů s vysokou expresí HER-2 je dnes již standardem přidání trastuzumabu k běžné chemoterapii, což dle výsledků studií zvýšilo četnost pCR na 40–60% (13). Významným potvrzením účinnosti a bezpečnosti podání neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s Herceptinem jsou výsledky klinické studie fáze III NOAH (Neoadjuvant Herceptin) (14).

V této mezinárodní, multicentrické, nezasepené, randomizované studii fáze III byly paci-

entky s lokálně pokročilým nebo inflamatorním karcinomem prsu randomizované v poměru 1 : 1 na léčbu CHT + Herceptin následovanou adjuvantním podáním Herceptinu ($n = 115$) a nebo s podáním samotné CHT ($n = 112$). Paralelní kohorta 99 srovnatelných pacientek s HER2-negativním onemocněním byla léčena stejným chemoterapeutickým režimem. Tento neoadjuvantní chemoterapeutický režim obsahoval doxorubicin, paklitaxel, cyklofosamid, metotrexát a 5-fluorouracil. Primárním cílem studie bylo porovnání přežívání bez známek nemoci (event free survival – EFS), které bylo definované jako čas od randomizace do rekurence nebo progresu onemocnění (lokální, regionální, vzdálené nebo kontralaterální) nebo smrti z jakékoliv příčiny (15).

Ve studii byla během mediánu sledování 5,4 let potvrzena prospěšnost trastuzumabu v EFS. Četnost pCR u HER2-dependentních karcinomů byla 43 % v rameni s trastuzumabem a 23 % v rameni se samostatnou chemoterapií ($p = 0,02$). Pětileté EFS bylo signifikantně vyšší u nemocných léčených trastuzumabem ve srovnání se samotnou chemoterapií (57,5 % vs. 43,3 %; HR 0,64; $p = 0,016$). U žen, které dosáhly pCR byly 5leté rozdíly v EFS ještě významnější (86,5 % vs. 54,8, HR 0,29; $p = 0,008$). Zlepšení celkové doby přežití (overall survival – OS) po 3 letech nebylo statisticky signifikantní (85,3 % vs. 80,4%; HR 0,65; $p = 0,18$), nicméně po 5 letech je i v parametru celkového přežívání patrný trend k celkovému zlepšení (73,5 % vs. 62,9 %, HR 0,66; $p = 0,023$) (16). Viz tabulka 2 (16).

Změny v ejekční frakci levé komory (LVEF) byly minimální ($u > 95$ % nemocných byly zaznamenány projevy kardiální toxicity stupně 0 nebo 1), v rameni s trastuzumabem byly zaznamenány u 2 nemocných nežádoucí projevy kardiotoxicity vyššího stupně.

Neoadjuvantní hormonální léčbu lze zvažovat u pacientek, u kterých není indikována neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie a u kterých lze očekávat odpověď na hormonální léčbu (nádory s pozitivními ER a PR, s nízkým gradem, s nízkou proliferací, lobulární invazivní karcinom) (17). Cílem je minimalizace zbytečné toxicity u žen, u kterých nepředpokládáme dostatečnou léčebnou odpověď na chemoterapii. Pro příznivý profil nežádoucích účinků je tato léčba vhodná pro starší nemocné a nemocné s intolerancí chemoterapie. Zlepšení výsledků primární hormonální léčby lze dosáhnout zařazením selektivních inhibitorů aromatáz. Při kratším trvání hormonální léčby je počet pCR nízký (< 5 %). Nedosažení pCR v případě neoadjuvantní hormonální terapie však nelze interpretovat jako rezistenci k hormonální léčbě (9).

Existuje však jen málo klinických studií, které by v neoadjuvantní indikaci porovnávaly chemoterapii a hormonální léčbu. Velké retrospektivní vyhodnocení 1 731 nemocných léčených primární chemoterapií prokázalo signifikantně nižší pCR u nemocných s hormonálně dependentními nádory (8 % vs. 24 %; $p = 0,0001$).

Jaká je definice kompletní patologické odpovědi?

Definice pCR, tak jak byla uváděná v různých klinických studiích, nebyla zcela uniformní, což může být vysvětlením pro poměrně značné rozdíly ve výsledcích těchto hodnocení. Sjednocení definice pCR se tedy jeví velmi potřebné. Podle nejvíce užívané definice pCR znamená nepřítomnost reziduí buněk invazivního karcinomu jak v prsu, tak v lymfatických uzlinách (18). Klinická kompletní regrese (cCR) nemusí vždy korelovat s pCR a u téměř jedné třetiny nemocných s cCR jsou zjištěna patologická rezidua při chirurgickém výkonu.

Přítomnost nebo absence reziduí duktálního karcinoma in situ (DCIS) po předoperační léčbě nemá vliv na dlouhodobý interval bez aktivity choroby ani celkovou dobu přežití. Naopak přítomnost jakýchkoliv reziduí v lymfatických uzlinách je spojena s horší prognózou a proto tento reziduální nález pCR vylučuje.

Které faktory jsou při hodnocení efektu léčby rozhodující pro následnou prognózu nemocných?

Pro adjuvantní léčbu je nejvýznamnějším cílem prodloužení celkové doby přežití. V adjuvantní léčbě předpovídá zlepšení DFS též zlepšení celkové doby přežití. Při předoperační léčbě je významným prognostickým faktorem pCR (18).

V současné době máme k dispozici přesvědčivá data, která ukazují, že patologická kompletní odpověď je tím nejsilnějším prognostickým faktorem u nemocných po neoadjuvantní chemoterapii. U nemocných, u kterých je dosaženo patologické kompletní odpovědi, onemocnění relabuje významně méně než u nemocných, u kterých nebylo kompletní patologické odpovědi (pCR) dosaženo. Nemocné s reziduálním nádorem po neoadjuvantní chemoterapii mají zvýšené riziko recidivy a úmrtí na základní onemocnění a to včetně hormonálně dependentních karcinomů.

Zvlášť výrazný rozdíl je patrný u pacientek s triple negativními nádory (TNBC), u kterých při dosažení pCR onemocnění téměř nerelabuje, zatímco pokud k pCR nedojde, pohybuje se jejich dlouhodobé přežití okolo 50 %.

Faktory spojené s větší pravděpodobností pCR jsou velikost nádoru, histologický a molekulární

subtyp (duktální $>$ lobulární), (bazaloidní nebo HER-2 subtyp $>$ luminální), stav exprese hormonálních receptorů (ER negativní $>$ ER pozitivní) a stupeň vyzrállosti nádoru – grade (vysoký $>$ nízký).

Podávat ještě adjuvantní systémovou terapii?

Standardním postupem po kompletním chirurgickém odstranění nádorového rezidua po indukční chemoterapii je pooperační radio-terapie a adjuvantní hormonální nebo cílená biologická léčba podle biologického profilu nádoru. Pokračování v chemoterapii po neoadjuvantní léčbě není běžně doporučováno a není podpořeno klinickými daty.

Závěr

Výhodou předoperační systémové léčby je zejména časné zahájení systémové léčby, z čehož plyne i lepší dostupnost cytostatik při intaktním cévním zásobení a možnost bezprostředního zhodnocení léčebné odpovědi. Primární chemoterapie je účinnější u hormonálně independentních nádorů, které vykazují nízkou nebo žádnou expresi hormonálních receptorů, mají vyšší grade, vysokou expresi Ki67 a v případě, že se jedná o typ luminal B nebo non-lobulární typ tumoru.

Další výhodou je event. zmenšení nádoru (down-staging), které může vést k operabilitě primárně inoperabilních nádorů nebo k prs zachovným výkonům u nádorů, které by jinak byly indikovány k mastektomii. Stupeň dosažené objektivní léčebné odpovědi je klinickým prediktorem dlouhodobého léčebného výsledku a to zejména při dosažení kompletní patologicky ověřené regrese (pCR).

Neoadjuvantní chemoterapie je tolerována stejně jako chemoterapie adjuvantní a nezvyšuje výskyt pooperačních komplikací.

Určitou nevýhodou je fakt, že zatím žádná studie neprokázala, že by předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie zlepšila dlouhodobé léčebné výsledky v parametrech srovnávacích DFS a OS. Prs zachovný výkon při primární indikaci mastektomie, provedený po indukční chemoterapii, je spojen s mírným zvýšením rizika lokální recidivy.

Souhrnem lze říci, že u správně indikovaných pacientek – v běžné klinické praxi – převyšují výhody neoadjuvantní terapie nad jejími nevýhodami.

Literatura

1. <http://www.svod.cz>.
2. PETRUŽELKA, L., Indukční (neoadjuvantní) chemoterapie u operabilních karcinomů prsu – pro a proti. <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/indukcni-neoadjuvantni-chemoterapie-u-operabilnich-karcinomu-prsu-pro-a-proti-450140>

3. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483–2493.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA, et al. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97(3).
5. Van der Hage JA, Van de Velde CJH, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 4224–4237.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res*, 2005; 11: 8715–8721.
7. Harris LN, Kaelin CM, Bellon JR, et al. Preoperative therapy for operable breast cancer. In HARRIS, JR., LIPPMAN, MC., MORROW, M., et al. *Diseases of the breast*. 4rd ed, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 929–943.
8. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastase following primary chemotherapy. *Clin Oncol*, 2005; 23: 9304–9311.
9. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *Clin Oncol*, 2006; 24(7): 1037–1044.
10. Karcinom prsu MOÚ. <https://www.mou.cz/6-karcinom-prsu/>.
11. By Marc L, Citron, Donald A, Berry, et.al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741, 2003 by American Society of Clinical Oncology. 0732–183X/03/2108–1431.
12. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis, <http://www.science.gov/topicpages/p/platinum-based+doublet+chemotherapy.html>.
13. PubMed Central.
14. Takada M, Ishiguro H, Nagai S, et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May; 145 (1): 143–53. doi: 10.1007/s10549-014-2907-9. Epub 2014 Mar 30.
15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. 31st San Antonio Breast Symposium; San Antonio, TX, USA; 2008; 31.
16. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010; 375(9712): 377–384.
17. Meeting: 2013 ASCO Annual Meeting, Abstracts Number 503 by L. Gianni Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. Citation: *J Clin Oncol* 31, 2013; (suppl; abstr 503), <http://meetinglibrary.asco.org/content/112777-132>.
18. Dixon JM. Neoadjuvant Endocrine Therapy. ASCO educational book, 2009.
19. Minckwitz VG, Untch M, Blohmer JE, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796–1804.

Článek přijat redakcí: 27. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2015

MUDr. Renata Neumanová, Ph.D., MBA

Oddělení radiační a klinické onkologie

Nemocnice Znojmo

MUDr. Jana Janského 2675/11, 669 02 Znojmo

renata.neumanova@nemzn.cz
