

Multidisciplinárny prístup k liečbe gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov

S. Kiňová, Ľ. Kekeňák, E. Kováčová, M. Koreň

I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

Súhrn: *Úvod:* Gastroenteropankreatické neuroendokrinné tumory (GEP-NET) sú klasifikované na základe hormonálnej produkcie nádorových buniek na funkčné a nefunkčné. Liečba dobre diferencovaných NET-ov zahŕňa chirurgickú resekciu, biologickú liečbu a liečbu rádionuklidmi (PRRT). *Cieľ štúdie:* Analýza terapeutických modalít v skupine pacientov s dobre diferencovanými GEP-NET-mi. *Výsledky:* V časovom období 1. 1. 2005 až 1. 5. 2010 sme na pracovisku sledovali 50 pacientov (19 mužov/31 žien) s dobre diferencovanými gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými tumormi. Primárna lokalizácia bola: žalúdok 6krát, pankreas 9krát, duodenum 1krát, jejunum 4krát, appendix 3krát, ileum 23krát, rektum 4krát. Metastázy sme v čase diagnózy dokázali u 36 pacientov. Karcinoidný syndróm malo 20 pacientov, 4 pacienti mali funkčný tumor pankreasu (2krát s nadprodukciou kalcitonínu, 1krát išlo o gastrinóm, 1krát o inzulínóm). Chirurgická intervencia bola vykonaná u 40 pacientov – resekcia primárneho tumoru a debulkizácia metastáz. U 5 pacientov s pankreatickým tumorom nebola resekcia možná pre inváziu nádorových mäs do okolitých štruktúr. Biologická liečba s dlhodobými analógmi somatostatínu bola indikovaná u 20 pacientov s karcinoidovým syndrómom a u 5 pacientov s funkčným NET pankreasu. Piati pacienti s neresekovateľným neuroendokrinným karcinómom pankreasu boli indikovaní na rádioizotopovú liečbu (PRRT), u 4 pacientov s použitím ⁹⁰Ytrium-DOTA-octreotidu a u 1 pacientky s podaním metajódbenzylguanidínu (MIBG). U všetkých sme po liečbe zaznamenali redukciu masy tumoru. Biologická liečba s analógmi somatostatínu viedla k redukcii symptómov a hormonálnej aktivity a ku stabilizácii ochorenia u 75% pacientov. Počas sledovaného obdobia 5 pacientov zomrelo. *Záver:* Komplexná liečba u pacientov s dobre diferencovanými neuroendokrinnými tumormi tráviaceho traktu vedie k predĺženiu prežívania pacientov ako aj ku zlepšeniu kvality ich života.

Kľúčové slová: gastroenteropatický neuroendokrinný tumor – biologická liečba somatostatínovým analógom – 5-hydroxyindoloctová kyselina – chromogranín A

Gastroenteropatic neuroendocrine tumors: multidisciplinary approach in therapy

Summary: *Introduction:* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) are classified on the basis of hormonal activity of tumor cells to functional and non-functional tumors. Therapy of well differentiated NETs includes surgical procedures, debulking of tumor mass, biotherapy and peptid receptor radionuclide therapy. *Aim of the study:* Analysis of therapeutic modalities in group of patients with well differentiated GEP-NETs. *Results:* In time period from 1. 1. 2005 to 1. 1. 2010 we followed up 50 pts (19 men/31 women) with well differentiated GEP neuroendocrine tumors. Primary localisation was: stomach – 6 times, pancreas – 9 times, duodenum – 1 times, jejunum – 4 times, appendix – 3 times, ileum – 23 times, rectum – 4 times. Metastatic disease was affirmed in time of diagnosis in 36 patients. Carcinoid syndrome had 20 pts, 4 pts with pancreatic tumor had functional tumors (2 times overproduction of calcitonine, 1 times of gastrin, 1 times of insulin). Surgical treatment was performed in 40 pts – resection of primary tumor and debulking of metastases, in 5 pts with pancreatic tumor resection was not possible due to invasion to surrounding tissue and vessels. Biological treatment with long acting somatostatin analogues was indicated in 20 pts with carcinoid syndrome and in 4 pts with functional pancreatic tumors. In 5 pts with non resectable neuroendocrine carcinoma of pancreas peptid radionuclide receptor therapy (PRRT) was indicated: in 4 of them with ⁹⁰Ytrium-DOTA-octreotid and in 1 patient with MIBG. In all pts a reduction of tumor volume was noticed. Biotherapy with somatostatin analogues reduced symptoms of hormonal activities and brought on stabilisation of disease in most of patients. In period of follow up 5 patients died. *Conclusion:* Complex therapy in patients with well differentiated neuroendocrine tumors markedly contributes to prolongation of survival of patients and also to enhancement quality of their life.

Key words: gastroenteropatic neuroendocrine tumor – biological therapy with somatostatin analoge – 5-hydroxyindolacetic acid – chromogranin A

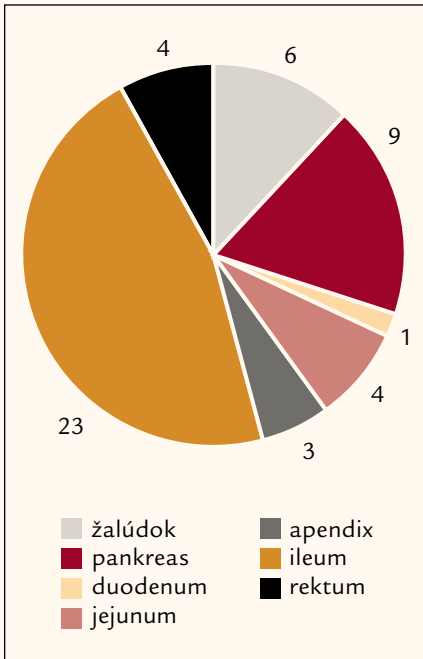
Úvod

Pod pojem neuroendokrinné tumory (NET) tráviaceho traktu zahrňujeme:

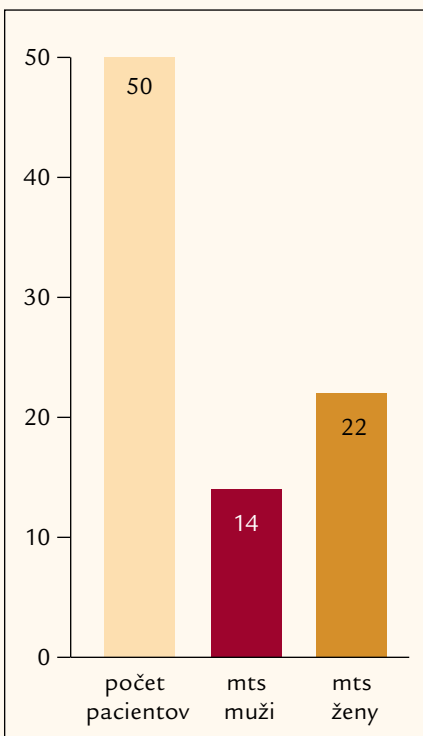
1. neuroendokrinné tumory pankreasu (ostrovčekové nádory),
2. karcinoidné nádory žalúdka a črevného traktu.

V súčasnosti je známych takmer 100 peptidov, ktoré môžu byť produkované týmito nádormi a môžu účinkovať ako klasické hormóny prostredníctvom krvného obehu, avšak môžu mať aj účinok parakrinný, autokrinný a neurokrinný.

Pankreatické endokrinné nádory a karcinoidné nádory majú veľa spoločných cytologických i histologických vlastností. Jednou z nich je ich príslušnosť k tzv. APUD systému. Podľa sme produkcie konkrétneho amínu (peptidu) ich nazývame aj gastrinómy, in-



Graf 1. Primárna lokalizácia NET.



Graf 2. Prítomnosť metastáz v čase stanovenia diagnózy.

zulinómy, VIPómy, somatostatínómy atď. Okrem podobných spoločných biochemických vlastností majú aj podobné rastové charakteristiky [1]. Aj napriek tomu, že sú v rôzne vysokom percente malígne (10–90%) a vytvárajú lokálne i vzdialené metastázy, majú podstatne lepšiu prognózu ako

klasické gastrointestinálne karcinómy. Ďalšou spoločnou vlastnosťou je aj schopnosť syntetizovať a vylučovať početné molekulárne markery typické pre neurokrinné bunky (chromograníny, synaptofyzín, neurón špecifickú enolázu a mnohé ďalšie). Podľa prítomnosti klinických prejavov ich delíme na funkčné a nefunkčné. Vo všeobecnosti majú nefunkčné nádory horšiu prognózu. NET-y produkujú peptidy alebo amíny, ktoré účinkujú ako hormóny alebo neurotransmitery. Ich zvýšené hladiny v sére sú zvyčajne zodpovedné za vedľajšie prejavy nádoru, akými môžu byť napr. hnačka, flush alebo bronchokonstrikcia [2]. Karcinoidný syndróm sa môže vyvinúť u 10–18% pacientov s karcinoidným nádorom [3]. Podľa konsenzu Európskej asociácie neuroendokrinných tumorov (ENETS) by sa termín karcinoid mal používať len pre nádory tzv. strednej (midgut) skupiny. Všetky ostatné neuroendokrinné tumory (NET) sa označujú miestom vzniku a podľa hormonálnej produkcie, napr. neuroendokrinný tumor pankreasu s produkciou kalci-tonínu atď [4,5].

Incidencia NET-ov je pomerne nízka. Udáva sa 3–7 prípadov na 100 000 obyvateľov. Pretože množstvo NET-ov je klinicky nemých, dá sa predpokladať, že skutočná incidencia bude podstatne vyššia. **Prevalencia** je najvyššia v 5.–6. dekáde života. Napriek tomu, že karcinoidy sa najčastejšie vyskytujú ako primárne nádory gastrointestinálneho traktu (67,5%), môžu byť nájdené aj v iných lokalitách, ako sú bronchiálny strom a pľúca (25,3%), ovária, testes, týmus a obličky (7,2%) [2]. Metastázy sa šíria do regionálnych lymfatických uzlín a hematogénne najmä do pečene, zriedkavejšie do obličiek, pľúc a kostí.

Etiológia NET-ov nie je doposiaľ presne známa. Vo väčšine prípadov sa vyskytujú sporadicky, s výnimkou malého percenta, keď sú súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie. V súčasnosti existuje ešte málo údajov o familiárnom výskyte.

V štúdií Babovica-Vuksanovica et al bol výskyt karcinoidu u prvostupňových príbuzných v 3,7% sledovaných pacientov. Kumulatívna pravdepodobnosť výskytu karcinoidu u prvostupňového príbuzenstva bola vypočítaná na 1,5% vo veku 80 rokov [6].

Na základe histologického nálezu a proliferatívnej aktivity vyjadrenej indexom Ki67 **klasifikujeme** v súčasnosti neuroendokrinné tumory (NET) nasledovne [7]:

- I. dobre diferencované NE tumory: Ki67 index < 2;
- II. dobre diferencované. NE karcinómy: Ki67 2–5;
- III. zle diferencované NE karcinómy: Ki67 > 15;
- IV. zmiešané endokrinné-exokrinné tumory.

Komplikácie: Medzi komplikácie NET-ov lokalizovaných v tráviacom trakte patrí krvácanie, subileózne stavy, pri torpídnych hnačkách malnutrícia s hydrominérálnym rozvratom. Závažnou komplikáciou je infarcerácia čreva. U pacientov s karcinoidným syndrómom je vážnou komplikáciou skracujúcou prežívanie postihnutie endokardu a chlopní pravého srdca, ktoré vedú k pravostrannému srdcovému zlyhaniu [8,9].

Cieľ štúdie

Cieľom našej štúdie bola analýza terapeutických modalít použitá u 50 pacientov (19 mužov/31 žien) s dobre diferencovaným NE nádorom sledovaných na našom pracovisku v období od 1. 1. 2005 do 31. 5. 2010.

Súbor pacientov

Súbor pacientov tvorilo 19 mužov a 31 žien. Priemerný vek pacientov v čase stanovenia diagnózy bol 58 rokov (najmladší mal 32 rokov, najstarší 65 rokov).

Primárna lokalizácia nádoru bola v žalúdku u 6 pacientov, v duodene 1krát, v pankrease 9krát, v jejunu u 4 pacientov, v apendixe u 3, v ileu u 23 a 4 pacienti mali primárny tumor

Tab. 1. Plazmatické hladiny chromogranínu A (CMG) v skupine pacientov s metastatickým NET-om (A) a v skupine pacientov bez metastáz (B).

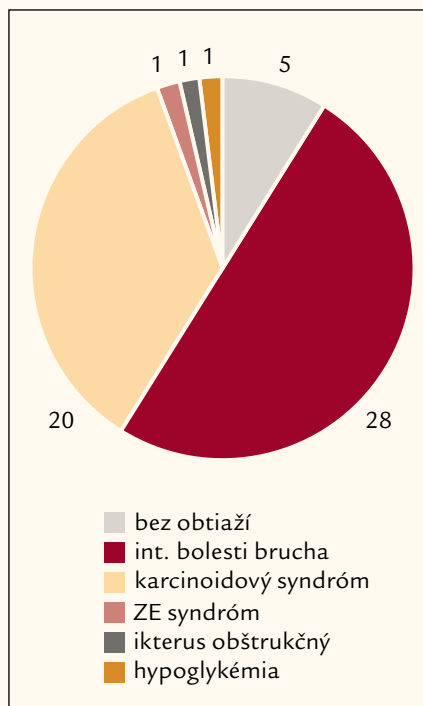
Parameter	A skupina	B skupina
CMG (ng/ml)	232 (133–488) *	42 (39–62)

* $p < 0,01$

lokalizovaný v rekte (graf 1). Metastázy sme v čase diagnózy dokázali u 36 pacientov (v 72%) (graf 2). Na základe histologickej klasifikácie všetci pacienti mali dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor alebo karcinóm s proliferáčnym indexom Ki 67 menej ako 5.

Výsledky

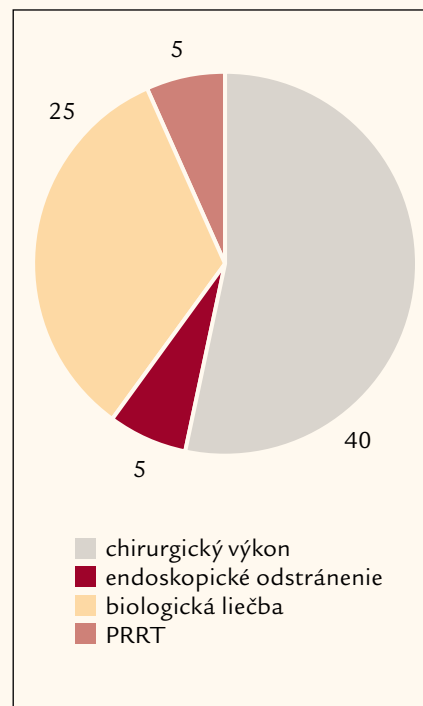
Hladina chromogranínu A bola v skupine pacientov vyššia v porovnaní so skupinou pacientov bez metastáz (tab. 1). V klinickom obraze bol zo špecifických prejavov u 20 pacientov prítomný karcinoidový syndróm, ikterus u 1 pacienta, recidivujúce vredy žalúdka a duodena – Zollinger-Ellisonov syndróm u 1 pacienta, hypoglykémia u 1 pacienta, z nešpecifických prejavov to boli intermitentné bolesti brucha u 28 pacientov. U 5 pacientov nebola prítomná žiadna symptomatológia, metastázy v pečeni boli náhodne objavené pri sonografickom vyšetrení brucha v rámci preventívnej prehliadky (graf 3). Po komplexnom prešetrení pacientov sme indikovali nasledujúcu liečbu (graf 4): u 40 pacientov indikovali chirurgický výkon – resekciu primárneho nádora a v prípade resekovateľných metastáz aj ich resekciu, u 5 pacientov bol nádor odstránený endoskopicky (3krát tumor žalúdka, 2krát tumor rekta). U 6 pacientov s NET-om žalúdka bola 1krát vykonaná totálna gastrektómia, 2krát antrektómia, v 3 prípadoch bol tumor znesený endoskopicky. U 4 pacientov s NET-om pankreasu bola vykonaná parciálna resekcia pankreasu. Pri NET-e rekta u 2 pacientov bol nádor odstránený endoskopicky, u 2 pacien-



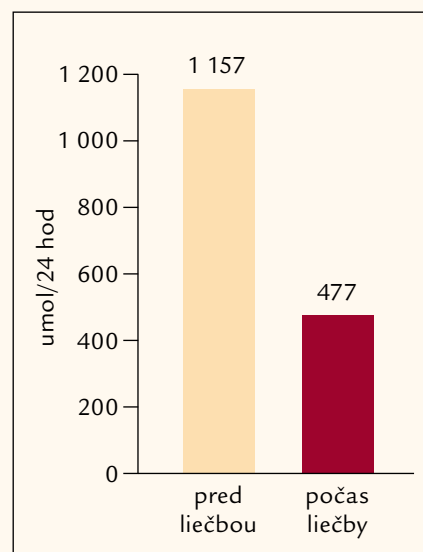
Graf 3. Klinické prejavy nádoru.

tov bola vykonaná parciálna resekcia rekta. U ďalších pacientov s karcinoidom bola vykonaná parciálna resekcia duodena 1krát, jejuna 4krát, apendektómia 3krát, parciálna resekcia ilea 16krát, u 7 pacientov pravostraná hemikolektómia.

Biologickú liečbu dlhodobo účinným analógom somatostatínu sme indikovali u 25 pacientov. U 11 sme podávali Sandostatin LAR 20 mg, u 2 Sandostatin LAR 30 mg i. m. 1krát za 28 dní, u 7 pacientov Somatuline Autogel 60 mg, u 2 Somatuline Autogel 90 mg a u 2 Somatuline Autogel 120 mg i. m. 1krát za 28 dní. Počas liečby došlo k zmierneniu prejavov karcinoidového syndrómu u pacientov s NET-om tráviacej trubice, ako aj k ústupu hnačiek u pacienta s nádorom pankreasu produkujúcim kalcitonín a k zmierneniu hypoglykémie u pacienta s inzulínómom. Podobne sme zaznamenali aj pokles metabolickej aktivity vyjadrenej množstvom kyseliny 5-hydroxyindoloctovej v 24-hodinovom moči (graf 5). Pred terapiou dosahoval median hodnôt 1 157 $\mu\text{mol}/24$ hod, počas liečby došlo k poklesu na hodnoty 471 $\mu\text{mol}/24$ hod. U 5 pacientov s neuroendokrinným dobre diferencovaným karcinómom pankreasu vzhľadom na rozsah nádoru nebolo možné indikovať chirurgický výkon. U jedného pacienta nádor spôsobil obštrukciu ductus choledochus a ikterus, čo vyžadovalo opakované zavedenie stentu do žľozodu. Ostatní 4 pacienti pociťovali dyskomfort spôsobený tlakom nádoru na okolie. Vzhľadom na skutočnosť, že u všetkých išlo o dobre diferencovaný nádor, kde chemoterapia nie je účinná, indikovali sme lokálnu



Graf 4. Typ indikovanej liečby u pacientov s NET.



Graf 5. Vylučovanie 5-HIAA v moči.

vaným karcinómom pankreasu vzhľadom na rozsah nádoru nebolo možné indikovať chirurgický výkon. U jedného pacienta nádor spôsobil obštrukciu ductus choledochus a ikterus, čo vyžadovalo opakované zavedenie stentu do žľozodu. Ostatní 4 pacienti pociťovali dyskomfort spôsobený tlakom nádoru na okolie. Vzhľadom na skutočnosť, že u všetkých išlo o dobre diferencovaný nádor, kde chemoterapia nie je účinná, indikovali sme lokálnu

liečbu rádionuklidom tzv. peptid receptor radionuclide therapy (PRRT). U 3 pacientov bol podaný ^{90}Y -DOTA-TOC, u 1 pacientky ^{177}Lu -DOTA-TATOC u 1 pacientky ^{131}I -MIBEG. Pacienti absolvovali 2–3 cykly uvedenej liečby. U všetkých sme zaregistrovali zmenšenie nádorovej masy. Pacient s obštrukčným ikterom už 2 roky nevyžadoval zavedenie stentu do ductus choledochus. Počas sledovaného obdobia zomrelo 5 pacientov. U všetkých išlo o pokročilé metastazujúce ochorenie už v čase stanovenia diagnózy s ťažkým karcinoidovým syndrómom a postihnutím endokardu pravého srdca.

Diskusia

Liečbu GEP NET-ov delíme na liečbu základného ochorenia, čiže **antitumoróznú liečbu**, a na liečbu ovplyvňujúcu symptómy vyvolané tumorom – **symptomatickú liečbu**. Podobne ako pri iných solídnych nádorových ochoreniach je v prípade neuroendokrinného tumoru na prvom mieste snaha o odstránenie – resekciu tumoru, a pokiaľ je to možné, aj o resekciu metastáz. Vzhľadom na metabolickú aktivitu primárneho nádora ako aj jeho metastáz, aj v pokročilých štádiách ochorenia je snaha o zmenšenie – debulking nádorovej masy. Rozsah chirurgického výkonu je vzhľadom na rozdielnu prognózu závislý od primárnej lokalizácie tumoru [10–12].

V našom súbore sme indikovali operačný výkon aj u pacientov s metastázami a karcinoidovým syndrómom práve z dôvodu docieľiť zmenšenie nádorovej masy, a tým aj zmiernenie príznakov navodených produkciou hormonálne účinných peptidov. Odstránením primárneho tumoru predchádzame aj komplikáciám, ktoré by sa neskôr mohli objaviť ako napr. ileus, infarcerácia čreva alebo krvácanie.

Pri postihnutí chlopni pravého srdca pri karcinoidnom syndrómom sa odporúča náhrada postihnutej chlopne. Postihnutie srdca je totiž nepriaznivým prognostickým faktorom [13]. Z nášho súboru sa nám nepodarilo docieľiť in-

dikáciu kardiochirurgického výkonu vzhľadom na početné metastatické postihnutie pečene. Význam transplantácie pečene pri metastatickom karcinoidom zatiaľ nie je objasnený. Vzhľadom na nedostatok darcov pacienti s metastatickým postihnutím pečene pri NET-e nie sú zatiaľ u nás zaraďovaní do transplantáčného programu. Racionálne zdôvodnenie liečby neuroendokrinných nádorov GIT-u analógi somatostatínu vychádza zo skutočnosti, že symptómy sprevádzajúce pokročilý karcinoid sú vyvolané sekréciou peptidov a amínov tumoróznymi bunkami. Somatostatín a jeho analógy suprimujú vylučovanie týchto mediátorov z nádoru a súčasne znižujú ich účinok v cieľových tkanivách [1,3,5,7]. Tým možno vysvetliť skutočnosť, že ústup symptómov je výraznejší než stupeň supresie uvoľňovania peptidov a mediátorov. Pri malígnom karcinoidnom syndrómom dochádza pri liečbe somatostatínom k zmierneniu až ku vymiznutiu symptómov [9]. Aj v našom súbore sme počas liečby analógi somatostatínu zaznamenali zmiernenie prejavov hormonálnej nadprodukcie – zmiernenie flushu, hnačiek, bronchospazmu ako aj spomalenie poškodenia endokardu. Práve oddialenie poškodenia chlopni pravého srdca považujeme za dôležitý faktor vedúci k predĺženiu prežívania pacientov. Ťažká pravostranná srdcová nedostatočnosť môže viesť k úmrtiu pacienta.

Vzhľadom na nízku efektívnosť cytostatickej liečby a s prihliadnutím k jej nežiadúcim účinkom sa má dnes cytostatická liečba indikovať iba v pokročilých fázach ochorenia, keď dôjde ku zlyhaniu alternatívnych liečebných postupov, alebo pokiaľ ide histologicky o anaplastické a málo diferencované neuroendokrinné karcinómy. Používa sa kombinácia etoposid, ifosfamid a cis platina, alebo 5-fluorouracyl a streptozotocín [1,4,5,7]. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s inhibítormi tyrozínkinázy alebo m-tor inhibítormi. Ich miesto v liečbe dobre diferencovaných gastroenteropankrea-

tických tumorov bude známe po ich ukončení.

Rádionuklidová terapia

PRRT (peptid receptor radionuclide therapy): väčšina neuroendokrinných tumorov exprimuje somatostatínové receptory, zvlášť 2. typu. To umožňuje naviazať izotop ytria alebo lutécia na oktretoid: ^{90}Y -DOTA-oktretoid, ^{177}Lu -DOTA-octreotate. Rádiofarmakum sa vychytáva cielene v mieste nádoru. Liečba vedie k symptomatickému zlepšeniu u pacientov s pokročilým ochorením [15]. Aj u našich pacientov sme po 2–3 cykloch liečby zaznamenali mierne zmenšenie nádorovej masy a zmiernenie útlakových prejavov okolitých orgánov. Dvaja pacienti sú zatiaľ 24 mesiacov od ukončenia liečby bez progresie. U ostatných ide ešte o krátky časový interval na zhodnotenie dĺžky remisie. Najnovšie dáta uvádzajú kompletnú alebo parciálnu odpoveď u 28 % pacientov, medián pre progresiu viac ako 38 mesiacov pre lutécium. Túto liečbu poskytuje len niekoľko pracovísk v Európe.

Záver

Dobre diferencované NET tráviaceho traktu patria medzi pomaly rastúce nádory, vo všeobecnosti s dobrým 5-ročným prežívaním pacientov, napriek tomu treba vynaložiť všetko úsilie na použitie definitívnej alebo paliatívnej chirurgickej i medikamentózne liečby pacienta. V čase stanovenia diagnózy má 12,9 % pacientov prítomné metastázy. Objavenie sa karcinoidného syndrómu v klinickom obraze znamená prítomnosť vzdialených metastáz v pečeni alebo v retroperitoneu, ktoré sa spájajú so zlou prognózou. Pri prítomnosti pečenných metastáz prežíva bez adekvátnej terapie 5 rokov 30–40 % pacientov. To je dôvod, pre ktorý treba v manažovaní pacientov s NET-om využiť všetky dostupné liečebné modalities.

Literatúra

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–868.

2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
3. Kiňová S, Ďuriš I, Kováčová E et al. Výskyt karcinoidného syndrómu u pacientov s karcinoidom. *Vnitř Lék* 2004; 50: 131–137.
4. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ et al. Well differentiated pancreatic non-functioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 196–211.
5. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al. Well differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 183–188.
6. Babovic-Vuksanovic D, Constantinou CL, Rubin J et al. Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 715–719.
7. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.
8. Connolly HM, Schaff HV, Mullany CJ et al. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): I51–I56.
9. Møller JE, Connolly HM, Rubin J et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1005–1015.
10. Falconi M, Bettini R, Scarpa A et al. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2): S101–S103.
11. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31–39.
12. Louthan O. Neuroendokrinní tumory appendixu. *Vnitř Lék* 2009; 55: 1051–1055.
13. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003; 97: 1609–1615.
14. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762.
15. Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM et al. Poorly differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 40–46.

doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.
www.fnspsba.sk
e-mail: sonakinova@hotmail.com

Doručeno do redakce: 5. 7. 2010

www.csgh.info