

# Pneumotoxicita molekulárne cieleňých protinádorových liekov

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Molekulárne cieleňé protinádorové lieky, hlavne monoklonové protilátky, tyrozínkinázové inhibítory a inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin, cieľ rapamycínu u cicavcov), sú používané ako štandard pri viacerých malígnych ochoreniach. Profil ich toxicity sa líši od klasických liečiv používaných v protinádorovej terapii. Pneumotoxicita zapríčinená cieleňými liekmi sa vyskytuje zriedkavejšie v porovnaní s klasickými antineoplastikami, avšak môže byť závažnou, až život ohrozujúcou komplikáciou. Tento prehľad je zameraný na rôzne formy pneumotoxicity súvisiace s molekulárne cieleňými liekmi, ich diagnostiku a liečbu.

**Kľúčové slová:** cieleňá liečba, pneumotoxicita, diagnostika, liečba.

## Pneumotoxicity of molecularly targeted anticancer drugs

Molecularly targeted anticancer drugs mainly monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are used as the standard treatments for several malignant diseases. Their toxicity profiles differ from those seen with the classical antineoplastic agents. Pneumotoxicity caused by targeted agents is less common side effect compared with classical anticancer drugs. However, it may be serious and even life threatening condition. This review deals with different forms of pneumotoxicity associated with the molecularly targeted agents, their diagnosis and treatment.

**Key words:** targeted therapy, pneumotoxicity, diagnosis, treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 21–24

## Úvod

Presná incidencia a prevalencia pneumotoxicity spôsobená protinádorovými liekmi nie je známa. Pri použití štandardných klasických cytostatík sa však odhaduje, že približne u 10 – 20 % onkologicky chorých sa vyskytne niektorá z foriem pľúcnej toxicity (1, 2). Vývoj molekulárne cieleňej liečby priniesol do klinickej praxe lieky, pri ktorých sa okrem špecifických foriem toxicity môže prejavíť aj toxicita vyskytujúca sa pri klasickej liečbe. Medzi ne patrí aj pneumotoxicita, ktorá je až na výnimky pri cieleňých liekoch zriedkavá (3).

Manifestácia jej klinických prejavov je od ľahkých a prehliadnuteľných foriem až po život ohrozujúce stavy, ktoré sa môžu vyskytnúť pri väčšine cieleňých liekov. Pneumotoxicita si preto zasluhuje pozornosť každého onkológa.

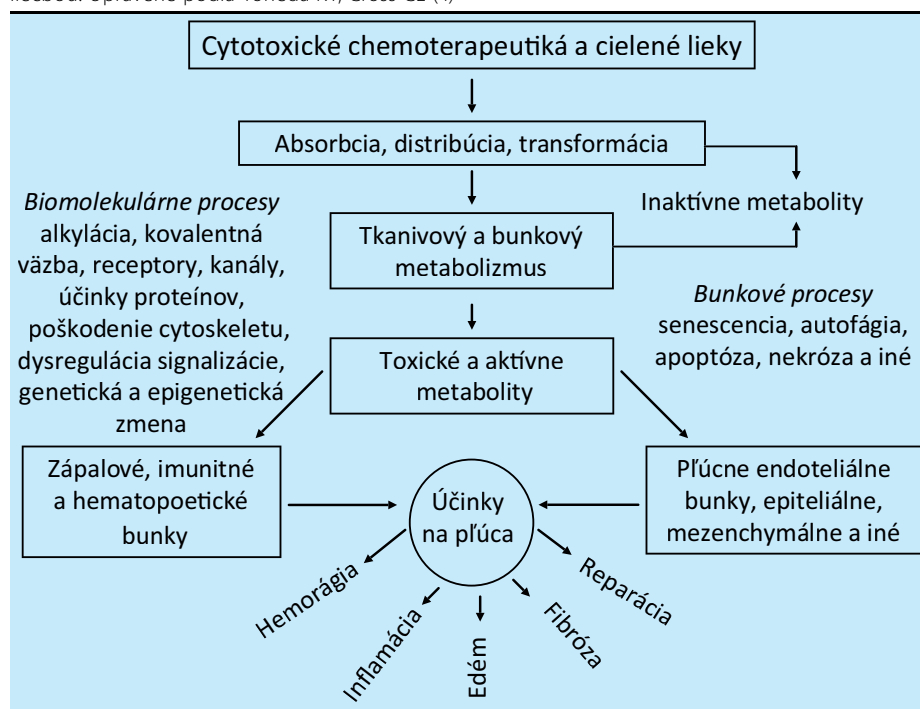
## Klinicko-patologické syndrómy

Cytostatické chemoterapeutiká a cieleňé lieky spôsobujú tri základné klinicko-patologické syndrómy poškodenia pľúc:

- intersticiálnu pneumonitídu a fibrózu,
- hypersenzitívnu pneumonitídu,
- akútnu pneumonitídu s nekardiálnym pľúcny edémom.

Vo všeobecnosti sa v patofyziológii liekmi indukovanvej pľúcnej toxicity uplatňuje priama cytotoxicita, oxidatívne poškodenie, niektoré cytokíny, abnormálna apoptóza, poškodenie kapilár, imunitné reakcie, narušenie rovnováhy medzi tvorbou kolagénu a ko-

**Obrázok 1.** Zhrnutie časti procesov súvisiacich s pľúcnou toxicitou zapríčinenou protinádorovou liečbou. Upravené podľa Yoneda KY, Cross CE (4)



lagenolýzou (dôsledkom je fibróza) ako aj rovnováhy medzi efektormi a supresorovými bunkami (dôsledkom je hypersenzitívna pneumónia). V podstate ide buď o prejav bunkovej dysfunkcie, ktorá indukuje apoptózu, alebo narušenie bunkových a tkanivových reparačných procesov – obrázok 1 (4, 5).

Pri nekardiálnom pľúcnom edéme sa predpokladá priamy efekt cytostatík na pľúcne endoteliálne bunky vedúci k ich poškodeniu

a indukcií cytokínmi sprostredkovanej zápalovej odpovede. Liekmi indukovaná intersticiálna pneumonitída môže vyústiť do permanentného poškodenia pľúc s fibrózou, kým hypersenzitívna pneumónia a nekardiogénny pľúcny edém sú obyčajne reverzibilné. Okrem týchto základných syndrómov sú známe aj ďalšie prejavy pľúcnej toxicity, vyskytujúcej sa pri liečbe cieleňými liekmi – tabuľka 1 (3).

## Diagnostika

Diagnostika pľúcnej toxicity cielenej liečby je obyčajne komplikovaná. Infekcie, aspirácia, embólia, alveolárna hemorágia, nádorové šírenie, dôsledky rádioterapie, pľúcne prejavy iných ochorení a toxicity iných, neonkologických, liekov môžu mať podobný obraz (2). Navyše situáciu často komplikuje aj liečba inými protinádorovými liekmi vrátane kombinácií predchádzajúcich či nasledujúcich líní cytotoxikovej chemoterapie. Prítomné sú nešpecifické symptómy ako kašeľ, dýchavičnosť, zvýšené telesné teploty, hypoxémia.

V bronchoalveolárnej laváži (BAL) je typická neutrofilia, pri eozinofilnej pneumónii eozinofília. BAL má význam zvlášť pri diagnostike infekcií a pri vylúčení/potvrdení progresie ochorenia. Diagnostika intersticiálnych pľúcnych ochorení (pneumonitída, ako sú hypersenzitívna pneumonitída, nešpecifické intersticiálne pneumonitídy, organizujúca sa pneumonitída, eozinofilná pneumonitída a ďalšie) si, vzhľadom na častot výskytu a diferenciálne diagnostické problémy zasluhuje zvláštnu pozornosť. Najdôležitejšie je na možnosť pneumotoxicity liekov myslieť. Ďalší postup sa riadi prítomnosťou či neprítomnosťou symptómov, stavom pacienta a iničiálnym RTG nálezom. Jeden z možných algoritmov je na obrázku 2 (6).

Otvorená pľúcna biopsia alebo VATS (videoasistovaná torakoskopia) sa pri onkologickom ochorení (s výnimkou kuratívne liečiteľného) nevyužívajú.

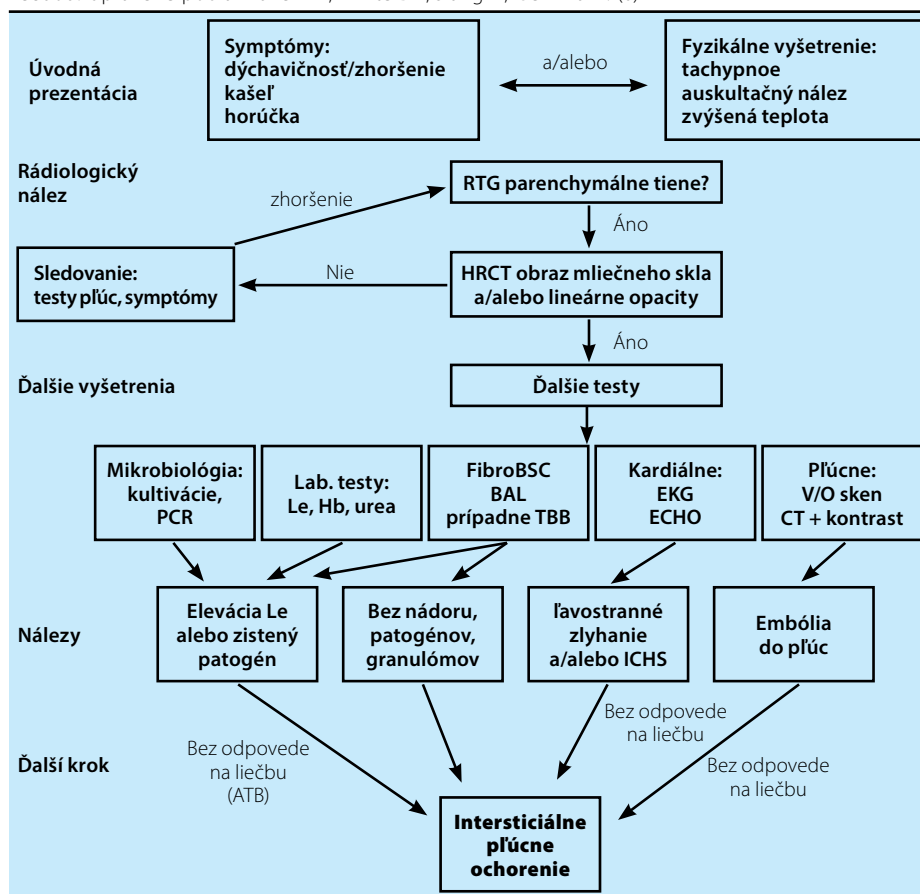
## Pneumotoxicita pri liečbe tyrozínkinázovými inhibítormi

Medzi nízkomolekulárne tyrozínkinázové inhibítory (TKI) blokujúce intracelulárnu tyrozínkinázovú doménu receptora s tyrozínkinázovou aktivitou patria: gefitinib, erlotinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, krizotinib, vemurafenib. Pri liečbe gefitinibom pri pokročilom metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) sa zaznamenal výskytILD (intersticiálneho pľúcneho ochorenia) u 1,3 % pacientov (7). Celkový výskyt u pacientov liečených erlotinibom vo všetkých štúdiách (vrátane nekontrolovaných štúdií a štúdií so súčasným podávaním chemoterapie) je približne 0,6 % (8). Nástup môže byť akútny alebo v priebehu niekoľkých mesiacov, opísaný bol aj fatálny priebeh. Avšak aj EMA (European Medicines Agency) uvádza, že „Časté boli mätúce alebo prispievajúce faktory ako napríklad súčasná alebo predchádzajúca chemoterapia, predchádzajúca rádioterapia, predchádzajúce ochorenie parenchýmu pľúc,

**Tabuľka 1.** Prejavy pľúcnej toxicity a vyvolávajúce ciele lieky. Upravené podľa Barber NA, Ganti AK (3)

Toxicita	Ciele lieky
Pleurálny výpotok	imatinib, dasatinib, gefitinib, bortezumab
Nešpecifické akútne intersticiálne pľúcne ochorenie	gefitinib, erlotinib, krizotinib, ofatumumab
Pneumonitída	gefitinib, erlotinib, krizotinib, imatinib, dasatinib, trastuzumab, everolimus, temsirolimus, sorafenib, sunitinib, rituximab, ofatumumab, talidomid, lenalidomid
Pľúcna fibróza	erlotinib, cetuximab, panitumumab, rituximab
Bronchospazmus	cetuximab, rituximab
Bronchiolitis	cetuximab, bortezumab
Dyspnoe	lapatinib, bevacizumab
Hemoptýzy	bevacizumab
Embolizácia do pľúc	bevacizumab, talidomid, lenalidomid
Difúzna alveolárna hemorágia	rituximab
Organizujúca sa pneumónia	bortezumab, talidomid, lenalidomid
Eozinofilná pneumónia	talidomid, lenalidomid

**Obrázok 2.** Algoritmus diagnostiky intersticiálnych pľúcnych ochorení vyvolaných protinádorovou liečbou. Upravené podľa Müller NL, White DA, Jiang H, Gemma A. (6)



metastatické ochorenie pľúc alebo pľúcne infekcie“ (8). Je známe, že pľúcna toxicita gefitinibu a erlotinibu je vyššia v ázijskej populácii. Výskyt v Európe či v kaukazoidnej populácii je zriedkavý. Podľa analýzy japonských autorov výskytILD pri liečbe 77 063 pacientov gefitinibom v Japonsku bol 1,56 %, mimo Japonska („zvyšok sveta“) pri liečbe 108 721 pacientov bol výskytILD iba 0,27 % (9). Podľa metaanalýzy zameranej na výskytILD pri liečbe TKI EGFR (spolu 4 932 pacien-

tov, 2 530 liečených gefitinibom, 694 erlotinibom, 1 708 placebom) nebol zistený preukazný rozdiel medzi rizikomILD v skupine liečenej TKI EGFR alebo placebom (10).

Pri liečbe dasatinibom sa často vyskytuje pleuritída (a nezriedka aj ďalšie prejavy retencie tekutín, ako sú ascites, pľúcny edém a perikardiálny výpotok) – približne u 15 % liečených. Ide o exsudát lymfocytárneho typu. Parenchymálne postihnutie pľúc sa vyskytuje u 17,5 % liečených a kombinácia

pleurálneho výpotku a parenchymálneho postihnutia asi u 10 % (2). Nedávna talianska štúdia zameraná na pacientov vo veku 60 rokov a viac zistila výskyt pleuritídy u 30 % liečených, ale iba 8 % bolo klinicky závažnejších, WHO stupňa 3 – 4. Celkovo výskyt pleuritídy neovplyvnil výsledky liečby (11). Pri imatinibe je výskyt pleurálnych výpotkov menej častý, asi u 4 % liečených. V dôsledku retencie tekutín sa vyskytuje pľúcny edém. Známe sú aj reverzibilné intersticiálne pneumonitídy. Pri nilotinibe sa zisťuje pľúcna toxicita veľmi zriedkavo. Pleurálny výpotok je prítomný u menej ako 1 % liečených (12). Pri liečbe lapatinibom sú intersticiálne pľúcne ochorenia menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) (13). Sorafenib a sunitinib pri pľúcnych nádoroch zvyšujú riziko nádorových kavitácií a krvácania (2). V registračných štúdiách krizotinibu bola pozorovaná závažná pneumonitída u 4 (1 %) liečených pacientov (14). Pri liečbe vemurafenibom sa vyskytuje kašeľ, nebol však opísaný žiadny prípad pneumotoxicity (15).

### Pneumotoxicita pri liečbe inhibítormi mTOR

Medzi inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin, cieľ rapamycínu u cicavcov), kľúčovej seríntreonínkinázy so zvýšenou aktivitou pri niektorých nádorových ochoreniach patria analógy rapamycínu sirolimus, temsirolimus a everolimus. Sirolimus používaný ako imunosupresívum spôsobuje časté intersticiálne pľúcne ochorenia (pneumonitídy, bronchiolitis obliterans organizujúcu sa pneumóniu a fibrózu pľúc) a pleurálne výpotky (16). Temsirolimus zapríčiňuje intersticiálnu pneumonitídu vyskytujúcu sa obyčajne do 16 týždňov od začiatku liečby. Rádiologické známky postihnutia pľúc (konsolidácia a opacity mliečneho skla) sa vyskytujú u 36 % liečených, ale symptomatické pneumonitídy iba u 1 – 3 %. Everolimus spôsobuje ľahkú asymptomatickú pneumonitídu ešte o niečo častejšie ako temsirolimus. Prevažne však ide o asymptomatické alebo ľahké pneumonitídy, iba 3,6 % je so symptómami narušujúcimi bežné denné aktivity (3). Zriedkavý je ARDS.

### Pneumotoxicita pri liečbe monoklonovými protilátkami

Medzi najčastejšie používané monoklonové protilátky (MAB) pri onkologických ochoreniach patria MAB proti VEGF (vascular endothelial growth factor, rastový faktor cievneho endotelu) – bevacizumab, EGFR respektíve HER rodine receptorov (EGFR/HER1 – cetuximab a panitumumab, HER2 – trastuzumab) a antilymfocytárne MAB – rituximab a ofatumumab.

Liečba bevacizumabom je spojená s rizikom krvácajúcich stavov vrátane hemoptoe. Nedávne alebo aktuálne pľúcne krvácanie ( $> 2,5$  ml červenej krvi) je kontraindikáciou liečby. Riziko je väčšie pri karcinóme pľúc. Najväčšia štúdia pri NSCLC (globálna štúdia fázy IV) ukázala 1 % riziko závažného hemoptoe pri liečbe chemoterapiou a bevacizumabom (17). Liečba cetuximabom a panitumumabom vedie k pľúcnej toxicite zriedkavo. Pneumonitídy, respektíve intersticiálne pľúcne ochorenia, boli pozorované skôr v japonskej, či presnejšie, v ázijskej populácii (18, 19, 20). Pri trastuzumabe je pneumotoxicita veľmi zriedkavá, výskyt pneumonitídy súvisiacej s liečbou je  $< 0,1$  %. Dyspnoe je častejšie dôsledkom kardiálnej toxicity lieku (2). Pri rituximabe boli opísané tri hlavné formy pľúcnej toxicity: intersticiálne pľúcne ochorenie, alveolárna hemorágia, ARDS. Výskyt je udávaný v rozpätí od  $\leq 0,03$  % až po 1 % liečených (20, 21). Pri liečbe ofatumumabom bola v štúdií fázy II opísaná fatálna intersticiálna pneumonitída, podľa autorov však išlo o vírusovú pneumonitídu (22).

### Pneumotoxicita pri iných cieľných liekoch

Do tejto skupiny je možné zaradiť bortezomib – proteazómový inhibítory, talidomid a lenalidomid – inhibítory produkcie tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF alfa) s antiangiogénnymi a ďalšími antitumoróznymi a imunomodulačnými účinkami. Pri liečbe bortezomibom boli opísané pneumonitída, intersticiálna pneumónia, pľúcna infiltrácia a syndróm akútneho respiračného zlyhania (ARDS) (23). Pľúcne komplikácie boli častejšie v japonskej populácii. Talidomid a podobne lenalidomid vedú k zvýšenému riziku pneumotoxicity (u  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  liečených) – intersticiálnej choroby pľúc a zvlášť pľúcnej embólie (24).

### Liečba pľúcnej toxicity vyvolanej cieľnými liekmi

Terapia liekmi indukovanvej pľúcnej toxicity závisí od jej klinickej závažnosti. Symptomatická liečba zahŕňa antitusiká, bronchodilatanciá, antibiotiká, kortikosteroidy, najčastejšie orálne, napríklad prednison 1 mg/1 kg hmotnosti pacienta s postupnou detrakciou, zriedkavejšie a pri ľahších formách je možné použiť inhalačné kortikosteroidy (2, 25). Pri klinicky závažnejších prípadoch je nutné ukončenie liečby vyvolávajúcim liekom. Zmienku si zasluhujú niektoré špecifické situácie pri liečbe cieľnými liekmi. Pri pleuritíde v dôsledku dasatinibu dochádza po prerušení liečby k úprave pleuritídy a je možné

pokračovanie v liečbe nižšou dávkou. Prvá epizóda pneumonitídy pri imatinibe po jej zvládnutí nevyklučuje ďalšiu liečbu imatinibom so zníženou dávkou (2). Everolimus vyvoláva pneumonitídy v širokom spektre závažnosti a odporúčania na ich liečbu boli podrobne publikované (3).

### Záver

Pneumotoxicita pri liečbe cieľnými liekmi nie je celkom presne charakterizovaná a je komplikovaná inou, súčasnou či predchádzajúcou alebo nasledujúcou, protinádorovou liečbou. Diagnostika je postavená na základe vylúčenia iných vyvolávajúcich príčin.

Na možné prejavy pľúcnej toxicity pri protinádorovej liečbe by sme mali v klinickej praxi myslieť a ak to je možné, diagnostikovať ich a liečiť čo najskôr.

### Literatúra

1. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol*. 2006; 17(3): 372–379.
2. Guntur VP, Dhand R. Pulmonary toxicity of chemotherapeutic agents. In: Perry MC, Doll DC, Freter CE, eds. *Perry's Chemotherapy source book*. 5th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 206–214.
3. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol*. 2011; 6(4) 235–243.
4. Yoneda KY, Cross CE. The pulmonary toxicity of anticancer agents. In: Yost SG, ed. *Encyclopedia of toxicology*. Vol. 8. Toxicology of the respiratory system. 2nd ed. Elsevier Science; 2010: 477–510.
5. Charpidou AG, Gkiozos I, Tsimpoukis S, et al. Therapy-induced toxicity of the lungs: an overview. *Anticancer Res*. 2009; 29(2): 631–639.
6. Müller NL, White DA, Jiang H, et al. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *Br. J. Cancer* 2004; 91(Suppl. 2): 24–30.
7. Iressa. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human\\_med\\_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.
8. Tarceva. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human\\_med\\_001077.jsp#product-info](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human_med_001077.jsp#product-info)>.
9. Tsuboi M, Le Chevalier T. Interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Med Oncol*. 2006; 23(2): 161–170.
10. Dahabreh IJ, Economopoulos KP. No evidence of an association between EGFR inhibitor treatment and interstitial lung disease in patients with advanced lung cancer. *Eur J Cancer* 2007; 5(Suppl 4): 381–382.
11. Latagliata R, Breccia M, Fava C, et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol*. 2012 [Epub ahead of print].
12. Chakraborty K, Bossaer J, Patel R, et al. Successful treatment of nilotinib-induced pleural effusion with prednisone. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 [Epub ahead of print].
13. Tyverb. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>>

curl=pages/medicines/human/medicines/000795/human\_med\_001120.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info>.

**14.** Xalkori. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human\\_med\\_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.

**15.** Vemurafenib [online]. Dostupné na: <<http://www.pneumotox.com/search/results/50fe871f71a97/>>.

**16.** Rapamune. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000273/human\\_med\\_001010.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000273/human_med_001010.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.

**17.** Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8): 733–740.

**18.** Erbitux. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/>

human\_med\_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info>.

**19.** Vectibix. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000741/human\\_med\\_001128.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000741/human_med_001128.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.

**20.** Kang HJ, Park JS, Kim DW, et al. Adverse pulmonary reactions associated with the use of monoclonal antibodies in cancer patients. *Respir Med.* 2012; 106(3): 443–550.

**21.** Zayen A, Rais H, Rifi H, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology* 2011; 87(5 – 6): 318–320.

**22.** Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008; 111(3):1094–1100.

**23.** Velcade. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human\\_med\\_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.

**24.** Thalidomide Celgene. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000823/human\\_med\\_001090.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000823/human_med_001090.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info)>.

**25.** Beržinec P. Pneumotoxickosť po protinádorovej liečbe. In: Jurga ML a kol. *Klinická a radiačná onkológia II.* 1. vyd. Martin, Slovakia: Osveta; 2010: 1440–1448.

**doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.**

Onkologické oddelenie, Špecializovaná

nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Výučbová základňa SZU

Kláštorská 134, 949 88 Nitra

[berzinec@snzobor.sk](mailto:berzinec@snzobor.sk)



Viac informácií nájdete na

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)

Slovenská lekárska spoločnosť  
Slovenská onkologická spoločnosť  
Sekcia pre ca mammae (SEKCAMA)

## 18. CELOŠTÁTNA PRACOVNÁ KONFERENCIA SEKCAMA

25. – 26. 4. 2013

Holiday Inn Bratislava

### Tematické zamerania:

- Patológia
- Chemoterapia
- Rádiológia
- Chirurgia
- Variá
- Case reports

### Kontaktná adresa:

**doc. MUDr. Vladimír BELLA, PhD.,**  
Mamologické oddelenie,  
Onkologický ústav sv. Alžbety,  
Heydukova 10, 821 50 Bratislava,  
tel. 02/59249 608, fax 54772601,  
e-mail: [vbella@ousa.sk](mailto:vbella@ousa.sk)