

Mięsaki i złośliwe mieszane guzy mezodermalne macicy – diagnostyka i ocena rokownicza wybranych parametrów morfologicznych

Sarcomas and malignant mixed mesodermal tumours of the uterus – Diagnosis and prognostic significance of selected morphological parameters

Janusz Ryś¹, Kazimierz Karolewski², Agnieszka Harazin-Lechowska¹, Anna Kruczak¹,
Katarzyna Knapczyk¹, Maria Vogelgesang¹, Katarzyna Mularz¹, Magdalena Rozmus-Piętoń¹,
Agnieszka Stalmach¹, Marta Król¹, Iwona Świątkiewicz¹, Aleksandra Ambicka¹, Paweł Majchrzak¹,
Krzysztof Halaszka¹, Marcin Przewoźnik¹, Waław Wilk¹, Julia Moskal¹, Joanna Wysocka¹,
Wojciech Wysocki³, Paweł Blecharz²

¹Zakład Patomorfologii Nowotworów, ²Klinika Ginekologii Onkologicznej,

³Klinika Chirurgii, Centrum Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Streszczenie

Mięsaki i złośliwe mieszane guzy mezodermalne (MMMT), tzw. mięsakoraki (*carcinosarcoma*), to rzadkie nowotwory macicy, w znacznej mierze o bardzo agresywnym przebiegu klinicznym. Ze względu na rzadkość tych nowotworów, nieznaną ich etiologię a także złożoną charakterystykę molekularną dotychczas nie zdefiniowano w sposób ostateczny czynników prognostycznych odpowiadających za złe rokowanie, ani nie wypracowano optymalnych metod leczenia. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny wartości rokowniczej wybranych parametrów morfologicznych. Na podstawie analizy pierwotnych nowotworów macicy u 43 kobiet (w tym 30 mięsaków oraz 13 guzów typu MMMT) wykazano, że rokowanie zależy od postaci histologicznej nowotworu; najgorsze rokowanie odnotowano w grupie chorych na mięsakoraki oraz mięsaki podścieliskowe o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade endometrial stromal sarcoma*). Wykazano jednocześnie, że obydwa wspomniane nowotwory dotyczą z namiennie starszych grup wiekowych.

Summary

Sarcomas and malignant mixed mesodermal tumours of the uterus (MMMT), also called carcinosarcomas, belong to rare uterine neoplasms usually characterised by very aggressive clinical behaviour. Due to their low incidence, unknown etiology as well as complex molecular characteristics, until now neither prognostic factors responsible for unfavourable prognosis nor optimal treatment methods have been definitely established. This study attempts to determine prognostic significance of selected morphological parameters. Based on the analysis of primary uterine neoplasms in 43 women (including 30 sarcomas and 13 MMMT) it was shown that prognosis is dependent on the histological type of the neoplasm. The worst prognosis was observed in patients with carcinosarcomas and high-grade endometrial stromal sarcomas. Additionally, it was demonstrated that both aforementioned neoplasms occur in significantly older age groups.

Słowa kluczowe: mięsaki macicy, złośliwe mieszane guzy mezodermalne, mięsakorak, mięsaki stromalne, czynniki prognostyczne
Key words: uterine sarcomas, malignant mixed mesodermal tumours, carcinosarcoma, high-grade endometrial stromal sarcoma, prognostic factors

Wstęp

Mięsaki macicy to rzadkie nowotwory stanowiące od 3-7% ogółu złośliwych rozrostów macicy i mniej niż 1% ogółu złośliwych nowotworów narządu rodnego [1, 2]. Pomimo tego odpowiadają one za znaczną część zgonów wśród chorych na nowotwory dróg rodnych [3]. Odsetek 5 letnich przeżyć u chorych na mięsaki trzonu macicy waha się zależnie od stopnia zaawansowania choroby od 75,8%

(w stadium I wg FIGO) do 28,7% (w stadium IV) [4]. W przypadku mięsakoraków odsetki całkowitych przeżyć 5 letnich są jeszcze niższe (10 – 47%) [5]. Ze względu na rzadkość tych nowotworów, nieznaną ich etiologię a także złożoną charakterystykę molekularną dotychczas nie zdefiniowano w sposób ostateczny czynników prognostycznych odpowiadających za złe rokowanie, ani nie wypracowano optymalnych metod leczenia, zwłaszcza leczenia uzupełniającego.

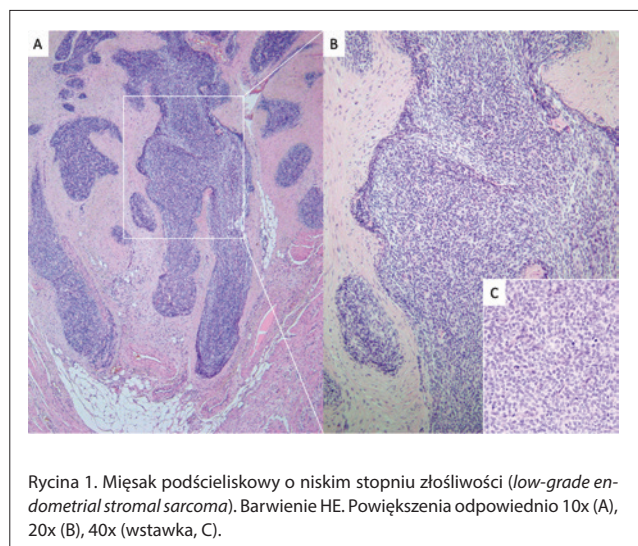
Celem niniejszego opracowania była ocena wartości diagnostycznej i rokowniczej wybranych parametrów morfologicznych i molekularnych u chorych na mięsaki macicy zweryfikowane zgodnie z kryteriami najnowszych wersji klasyfikacji morfologicznej nowotworów mezenchymalnych (WHO 2013) i trzonu macicy (WHO 2014)

Materiał i metody

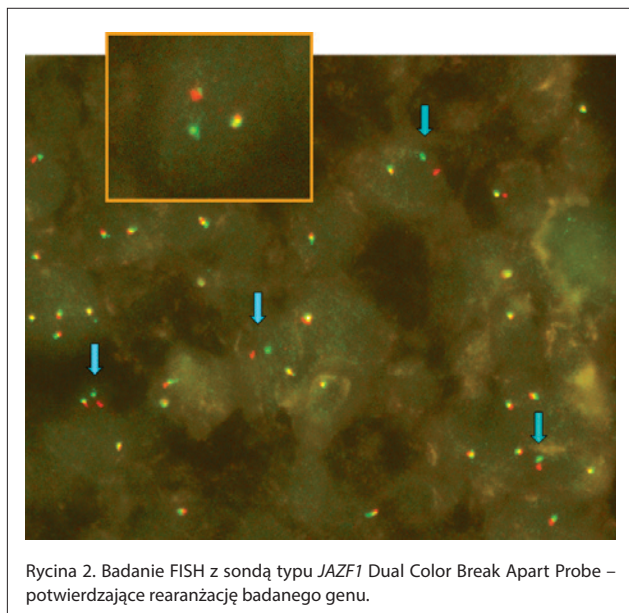
43 złośliwe nowotwory trzonu macicy (w tym 30 mięsaków oraz 13 złośliwych mieszanych guzów mezodermalnych (MMMT; *mixed malignant mesodermal tumor = carcinosarcoma*) zdiagnozowane w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów Centrum Onkologii-Instytutu im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie w latach 2009 – 2016 poddano powtórnej analizie mikroskopowej. W trakcie ponownej oceny histologicznej scharakteryzowano w sposób szczegółowy ich utkanie histologiczne opierając się na najnowszej edycji klasyfikacji nowotworów trzonu macicy [6]. Przy ocenie rodzaju heterologicznej składowej nowotworów mieszanych stosowano kryteria odpowiadające mięsacom tkanek miękkich [7]. Stopień złośliwości składowej mezenchymalnej badanych nowotworów oceniono w oparciu o kryteria typowe dla mięsaków tkanek miękkich, tj. stopień podobieństwa do mezenchymalnych tkanek prawidłowych, indeks mitotyczny oraz rozległość pól martwicy zgodnie z klasyfikacją Coindre-Trojani [7]. Dla każdego z badanych guzów oceniono zaawansowanie miejscowe (rozległość szerzenia się w obrębie ściany trzonu).

Wyniki

Wśród badanych nowotworów najliczniejszą grupę stanowiły mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*), mięsaki podścieliskowe (*stromal sarcoma*) i mięsakoraki (po 13 przypadków), następnymi w kolejności były mięsaki niezróżnicowane (*undifferentiated uterine sarcoma*) (3 przypadki) i pojedynczy gruczolakomięsak (*adenosarcoma*). Wśród mięsaków podścieliskowych w 5 przypadkach utkanie nowotworu cechowało się wysokim stopniem złośliwości histologicznej (*high-grade endometrial stromal sarcoma*), ośmiokrotnie rozpoznano mięsaka podścieliskowego o zróżnicowaniu w stopniu G1 (*low-grade endometrial stromal sarcoma*) (ryc. 1). Mięsaki podścieliskowe o niskim stopniu złośliwości



zdiagnozowano w oparciu o charakterystyczny immunofenotyp komórek nowotworowych oraz wynik badania molekularnego z sondą typu *JAZF1 break apart probe* (ryc. 2). W jednym przypadku rozpoznanie potwierdzono dodatkowo badaniem FISH przy użyciu sond wykrywających gen fuzyjny (*JAZF1-SUZ12*). W sześciu przypadkach złośliwego mieszane guza typu *carcinosarcoma*



wykryto składową heterologicznego mięsaka, w tym pięciokrotnie było to utkanie mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*), a w dwóch przypadkach utkanie chrzęstniakomięsaka (*chondrosarcoma*). Najrzadziej stwierdzanym mięsakiem heterologicznym był niskozróżnicowany mięsak z ogniskowym tworzeniem osteoidu (kostniakomięsak, *osteosarcoma*), obecnością rozproszonych atypowych lipoblastów (*pleomorphic liposarcoma*) bądź nie wykazujący żadnych cech różnicowania zarówno w badaniu histologicznym, jak i w badaniach immunohistochemicznych (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*). Szczegółową

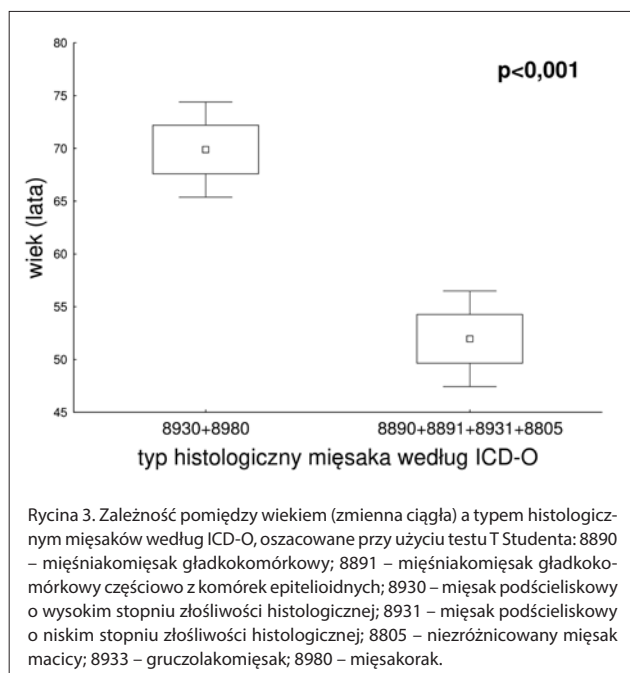


Tabela I. Składowe utkania histologicznego złośliwych mieszanych nowotworów mezodermalnych.

Lp	EC	CCC	UCA	RMS	chondrosa	osteosa	P-Liposa	UPS-like
1	(+)					(+)		(+)
2	(+)			(+)	(+)		(+)	
3			(+)	(+)				
4			(+)					
5	(+)							
6		(+)		(+)				
7		(+)		(+)				
8	(+)							
9	(+)							
10	(+)							
11	(+)							
12	(+)			(+)	(+)			
13	(+)							
No	9	2	2	5	2	1	1	1

Legenda: EC – endometrioid adenocarcinoma, CCC – Clear cell carcinoma, UC – undifferentiated carcinoma, sa – sarcoma, SS-HG – stromal sarcoma-high grade, RMS – rhabdomyosarcoma, P-Liposa – pleomorphic liposarcoma, UPS-like – utkanie o charakterze zbliżonym do undifferentiated pleomorphic sarcoma

Tabela II. Zaawansowanie miejscowe badanych złośliwych nowotworów trzonu macicy.

Rozległość nacieku nowotworowego	LSA	LG-ESS	HG-ESS	USS	MMMT
Poniżej połowy grubości ściany trzonu	1	5	1	0	0
Powyżej połowy grubości ściany trzonu	12	1	1	2	9
Nacieki w obrębie przymacicz	0	1	3	0	2
Przerzuty odległe w chwili rozpoznania	0	1	0	0	0
Brak danych – badano jedynie wyskrobiny	0	0	0	1	2
Ogółem	13	8	5	3	13

Legenda: LSA – leiomyosarcoma, ESS – endometrial stromal sarcoma USS – undifferentiated stromal sarcoma, LG – low grade, HG – high grade, MMMT – złośliwy mieszany guz mezodermalny (carcinosarcoma).

W tabeli nie uwzględniono 1 przypadku adenosarcoma.

charakterystykę histologiczną nowotworów mesodermalnych, włącznie z występującym w tych nowotworach składnikiem mezenchymalnym przedstawiono w tabeli I.

Ze względu na stopień zróżnicowania składowej mezenchymalnej, badane nowotwory podzielono na dwie grupy:

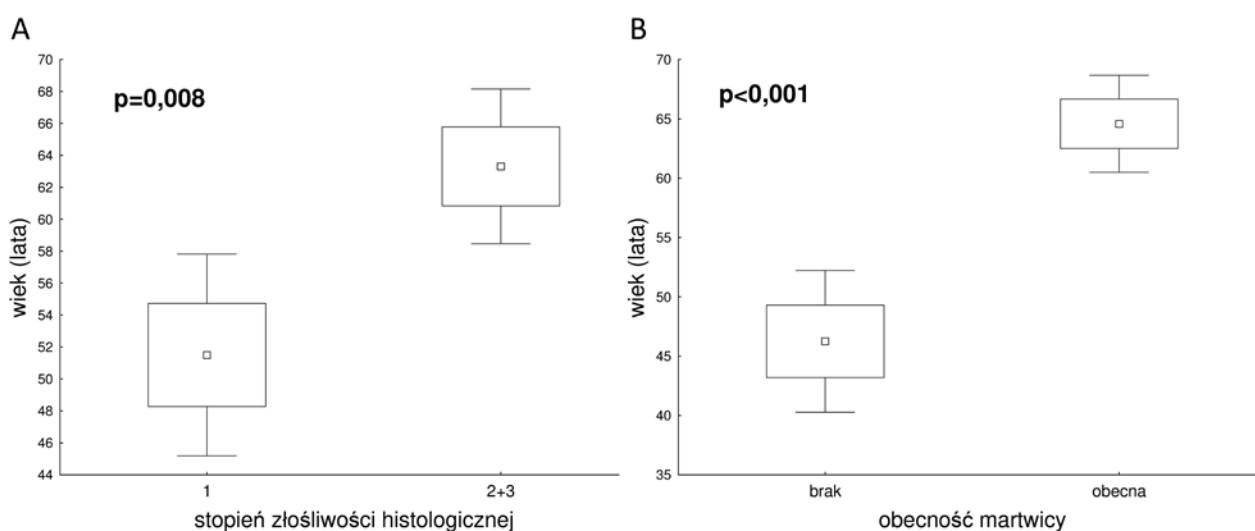
- mięsaki o niskim stopniu złośliwości (G1) (14 przypadków) w tym 6 mięsakomięśniaków gładkokomórkowych i siedem

Wyróżniono trzy grupy guzów ze względu na rozległość szerszenia się nacieku nowotworowego w obrębie ściany trzonu macicy i ewentualne przejście na tkanki otoczenia: naciekanie do połowy grubości ściany trzonu macicy (17,5% przypadków), naciekanie prawie pełnej grubości ściany trzonu (65% przypadków), zajęcie przymacicz (15%). Szczegółowe dane na temat zaawansowania badanych nowotworów zestawiono w tabeli II.

mięsaków podścieliskowych (*low-grade stromal sarcoma*),

- mięsaki o wysokim stopniu złośliwości (G2 lub G3) (29 przypadków), w tym 6 mięsaków podścieliskowych (*high-grade endometrial stromal sarcoma*), trzy mięsaki niezróżnicowane. Do nowotworów o wysokim stopniu złośliwości zaliczono również wszystkie złośliwe nowotwory mieszane.

Opisane dwie grupy nowotworów różniły się statystycznie indeksem proliferacyjnym (liczba figur podziału w pierwszej grupie nie przekraczała 5 w 10 dużych polach widzenia, natomiast w guzach o wysokim stopniu złośliwości wahała się od 8-60 (średnia 25,7, mediana 25) oraz obecnością ognisk martwicy.



Rycina 4. Zależność pomiędzy wiekiem (zmienna ciągła) a: (A) stopniem złośliwości histologicznej i (B) martwicą, oszacowane przy użyciu testu T Studenta.

Tabela III. Zależność pomiędzy typem histologicznym mięsaka według ICD-O a obecnością martwicy oceniona testem χ^2 Pearsona.

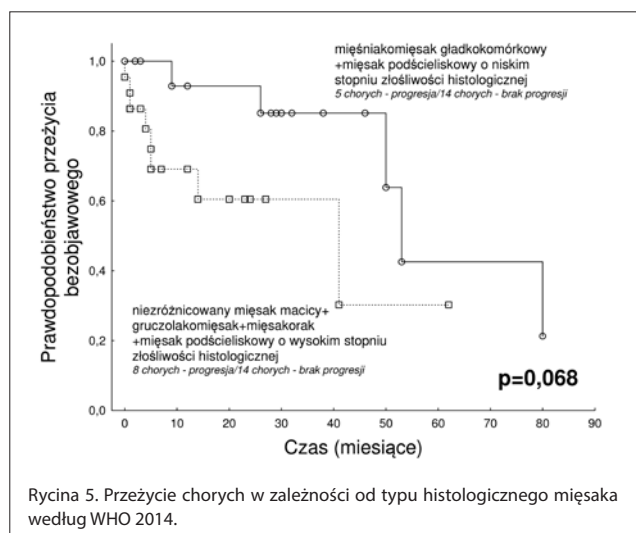
Typ histologiczny wg ICD-O	Brak martwicy	Martwica
8890: mięśniakomięsak gładkokomórkowy	5	7
8891: mięśniakomięsak gładkokomórkowy częściowo z komórek epителиoidnych	0	1
8930: mięsak podścieliskowy o wysokim stopniu złośliwości histologicznej	0	5
8931: mięsak podścieliskowy o niskim stopniu złośliwości histologicznej	6	2
8805: niezróżnicowany mięsak macicy	0	3
8933: gruczolakomięsak	1	0
8980: mięsakorak, złośliwy mieszany guz mezodermalny (MMMT)	0	13

p=0,002

Stwierdzono zależność pomiędzy typem histologicznym nowotworu ocenionym według klasyfikacji WHO 2014 a wiekiem chorych (p=0,001) (ryc. 3). Średnia wieku chorych na mięsaka podścieliskowego o wysokim stopniu złośliwości (*high grade ESS*) i nowotworu o typie MMMT wynosiła 70 lat; wiek wspomnianej grupy chorych wahał się w granicach od 50 – 89 lat. Wiek chorych na pozostałe postaci mięsaka macicy wynosił średnio 52 lata i wahał się od 32 do 72 lat. Wiek chorych korelował również ze stopniem histologicznej złośliwości nowotworu (p= 0,008) (ryc. 4A) oraz obecnością martwicy (p < 0,001) (ryc. 4B).

We wszystkich mięsakorakach (MMMT), mięsakach podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości histologicznej i niezróżnicowanych mięsakach macicy wykazano obecność ognisk martwicy (p=0,002 z testu χ^2 Pearsona). Z kolei brak martwicy z dużą częstością stwierdzano w mięsakach mięśniowych gładkokomórkowych (*leiomyosarcoma*) (5/12 przypadków) oraz mięsakach podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości histologicznej (6/8 przypadków) (p=0,002 z testu χ^2 Pearsona) (tab. III).

Analiza przeżyć (wg Kaplana-Meiera i testem *log-rank*) wykazała większe prawdopodobieństwo przeżycia bezobjawowego w grupie chorych na mięśniakomięsaka gładkokomórkowego lub mięsaka podścieliskowego (*low-grade ESS*) w porównaniu do chorych na niezróżnicowanego mięsaka macicy, gruczolakomięsaka, mięsakoraka lub mięsaka podścieliskowego o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade ESS*) (p=0,068, na granicy istotności statystycznej; ryc. 5). Zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia chorych na mięsaki z obecnością martwicy niż u chorych



Rycina 5. Przeżycie chorych w zależności od typu histologicznego mięsaka według WHO 2014.

na mięsaki bez martwicy, jednakże różnica nie była istotna statystycznie (p=0,124). Stopień złośliwości histologicznej i stopień zaawansowania mięsaka nie miały wpływu na przeżycie chorych (odpowiednio: p=0,276 i p=0,617).

Dyskusja

Zgodnie z ostatnią edycją klasyfikacji WHO [6] do grupy mięsaków trzonu macicy zaliczane są nowotwory o typie mięsaków mięśniowych gładkokomórkowych (LMS; *leiomyosarcoma*), mięsaki podścieliska (ESS; *endometrial stromal sarcoma*), niezróżnicowane mięsaki macicy (UUS; *undifferentiated uterine sarcoma*) oraz gruczolakomięsaki (*adenosarcoma*). Mięsaki macicy należą do nowotworów rzadkich. Według danych rejestru pochodzącego z krajów skandynawskich współczynnik zachorowania (IR; *incidence rate*) wynosi w przypadku LMS i ESS, odpowiednio 0,4 oraz 0,3 na 100 000 kobiet [3]. Wyjątkowo w obrębie macicy rozwijają się także inne postacie mięsaków charakterystycznych dla tkanek miękkich, takie jak: *rhabdomyosarcoma*, *angiosarcoma*, *osteosarcoma*, *chondrosarcoma*, *liposarcoma*, *myxofibrosarcoma* czy PEComa.

Począwszy do roku 2014 do mięsaków tkanek miękkich nie zalicza się już złośliwego mieszanego nowotworu mezodermalnego (MMMT; *malignant mixed mesodermal tumor*, *malignant mixed mullerian tumors*), który aktualnie uznawany jest za odmianę metaplastycznego raka słuźówki trzonu macicy. Wynika to ze sposobu szerzenia się MMMT oraz faktu, że komórki składowej imitującej mięsaka wykazują te same zmiany molekularne (aberracje chromosomowe, zmiany o charakterze utraty heterozygotyczności – LOH, mutacje genów *P53* i *KRAS* oraz mechanizm inaktywacji chromosomu X), jakie obserwuje się w komórkach komponentu rakowego. Za nabłonkowym charakterem rozrostów o typie MMMT przemawiają również wyniki badań immunofenotypowych; komórki tego guza wykazują równocześnie ko-ekspresję cytokeratyn i wimentyny. Pomimo tego, w związku z niezwykle agresywnym charakterem MMMT i rokowaniem znacznie gorszym w porównaniu z rakiem trzonu macicy, złośliwy mieszany nowotwór mezodermalny jest uznawany za odrębną jednostkę kliniczno-morfologiczną [1]. Kwestią otwartą jest pochodzenie składowej o utkaniu heterologicznym, tj. typowym dla mięsaka mięśniowego prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*), a także chrzęstniako- lub kostniakomięsaka.

Większość zachorowań na mięsaki macicy występuje w 50-70 roku życia; złośliwe nowotwory mezenchymalne macicy dotyczą głównie kobiet w okresie pomenopauzalnym. Jak wykazano w niniejszej pracy, średnia wieku chorych jest różna dla nowotworów o odmiennym utkaniu histologicznym. Znamiennie starsze (średnia wieku 70 lat) są chore na mięsaka stromalnego o wysokim stopniu złośliwości i nowotworu o typie *carcinosarcoma*; średnia

wieku chorych na pozostałe mięsaki macicy w badanej grupie chorych wynosiła 50 lat. Obserwacje te pokrywają się w większości z danymi z piśmiennictwa. Również w innych doniesieniach stwierdzono znamienne różnicę wieku chorych zależnie od postaci histologicznej; najstarszą grupę chorych stanowiły z reguły chore na MMMT [8]; średnia wieku tych chorych w doniesieniach z piśmiennictwa waha się w granicach od 65 – 66,5 lat [9, 10].

Objawy choroby nie są charakterystyczne: powiększenie obwodu brzucha, dolegliwości bólowe, krwawienie z dróg rodnych, a w badaniach obrazowych powiększenie macicy. Badaniem obrazowym z wyboru jest badanie ultrasonograficzne, a w następnej kolejności rezonans magnetyczny (MRI) [1].

Ostateczne rozpoznanie mięsaka i jego podtypu histologicznego stawiane jest w oparciu o badanie mikroskopowe wycinków pobranych z guza. Nadmienić należy, że w części przypadków nie tylko samo badanie histologiczne, ale również dodatkowe badania immunohistochemiczne nie pozwalają na postawienie rozpoznania. Dotyczy to części mięsaków stromalnych, zarówno o niskim (LG-ESS) jak i wysokim stopniu złośliwości (HG-ESS). W pierwszym przypadku podstawą rozpoznania jest badanie molekularne na obecność jednego z genów fuzyjnych: *JAZF1-SUZ12 (JJAZ1)*, *JAZF1-PHF1* lub *PHF1-EPC1* powstałych w wyniku translokacji pomiędzy chromosomami, odpowiednio: t(7;17)(p15;q21), t(6;7)(p21;p15) oraz t(6;10)(p21;p11) [11]. W drugim przypadku różnicowanie pomiędzy HG-ESS i niezróżnicowanym mięsakiem macicy opiera się na stwierdzeniu genu fuzyjnego *YWHAE-FAM22 (NUTM2AB)* [t(10;17)(q22;p13)] w komórkach mięsaka stromalnego [11, 12]. Właściwe rozpoznanie mikroskopowej postaci guza ma podstawowe znaczenie, gdyż postać histologiczna nowotworu znamienne koreluje z wynikami przeżyć całkowitych i bezobjawowych [13, 14]. Prognostyczne znaczenie utkania histologicznego mięsaka trzonu macicy potwierdzono również w niniejszym badaniu. Stwierdzono, że odsetek przeżyć bezobjawowych u chorych na mięsaka podścieliskowego o wysokim stopniu złośliwości oraz na złośliwy mieszany nowotwór mesodermalny (MMMT) jest znacznie niższy od pozostałych postaci histologicznych mięsaka macicy.

Wnioski

1. Najczęstsza grupę mięsaków trzonu macicy stanowią mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*) oraz mięsaki podścieliskowe (*endometrial stromal sarcoma*)
2. Zdecydowana większość mięsaków trzonu macicy (65%) ma charakter rozlanego nacieku, który obejmuje prawie pełny przekrój ściany trzonu macicy.
3. Mięsaki o niskim i wysokim stopniu złośliwości różnią się znamienne indeksem proliferacyjnym, stopniem atypii komórek oraz obecnością ognisk martwicy.
4. Mięsaki podścieliskowe o wysokim stopniu złośliwości oraz mieszane nowotwory mezodermalne (MMMT), a także nowotwory z obecnością ognisk martwicy znamienne częściej dotyczą chorych w starszych grupach wiekowych.
5. Rokowanie u chorych na mięsaki trzonu macicy zależy od postaci histologicznej guza.

Piśmiennictwo

1. Wen KC, Horng HC, Wang PH, et al. Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group. Uterine sarcoma Part I-Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(4): 463-71.
2. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 31; 9: 597-606
3. Chern JY, Boyd LR, Blank SV. Uterine Sarcomas: The Latest Approaches for These Rare but Potentially Deadly Tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2017; 31(3): 229-36).
4. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-11.
5. Zhu J, Wen H, Bi R, Wu X. Clinicopathological characteristics, treatment and outcomes in uterine carcinosarcoma and grade 3 endometrial cancer patients: a comparative study. *J Gynecol Oncol* 2016; 27(2): e18.
6. Kurmann RJ, Carcangiu ML, Hierrington CS, Young RH (eds). WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, IARC, Lyon 2014.
7. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Metens F (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Lyon, 2013.
8. Potikul C, Tangjitgamol S, Khunnarong J, et al. Uterine Sarcoma: Clinical Presentation, Treatment and Survival Outcomes in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(4): 1759-67.
9. Grasso S, Loizzi V, Minicucci V, et al. Malignant Mixed Müllerian Tumour of the Uterus: Analysis of 44 Cases *Oncology* 2017; 92(4): 197-204.
10. Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, et al. Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(1): 168-76.
11. Yen MS, Chen JR, Wang PH, et al. Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group: Uterine sarcoma part III-Targeted therapy: The Taiwan Association of Gynecology (TAG) systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55(5): 625-634.
12. Hanley KZ, Birdsong GG, Mosunjac MB1. Recent Developments in Surgical Pathology of the Uterine Corpus. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(4): 528-541.
13. Burghaus S, Halmen S, Gass P, et al. Outcome and prognosis in uterine sarcoma and malignant mixed Mullerian tumor. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(2): 343-351
14. Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, et al. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1257-66.

Autor do korespondencji:

prof. dr hab. Janusz Ryś
Zakład Patomorfologii Nowotworów
Centrum Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
31-115 Kraków, ul Garncarska 11
e-mail: z5rys@cyf-kr-edu.pl

Otrzymano: 16.12.2017

Akceptacja do druku: 08.01.2018

Konflikt interesów: nie zgłoszono

