Współczesna Onkologia (2002) vol. 6; 9 (597–601)

Rola *tamoksyfenu* u nosicielek mutacji BRCA1 w chemoprewencji dziedzicznego raka piersi

The role of tamoxifen in chemoprevention of inherited breast cancer in BRCA1 mutation carriers

Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Janusz Menkiszak, Tomasz Huzarski, Anna Jakubowska, Oleg Oszurek, Jan Lubiński

Ośrodek Nowotworów Dziedzicznych, Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Występowanie u kobiet mutacji w obrębie genu BRCA1 i/lub BRCA2 związane jest z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika. Badania w grupie nosicielek mutacji BRCA1 i BRCA2 wykazały, że ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika sięga ~80–85 proc. Obserwacje kliniczne wykazujące, że u pacjentek chorych na raka piersi i leczonych tamoksyfenem znacznie rzadziej rozwija się nowotwór w drugiej piersi, aniżeli u pacjentek, które nie przyjmowały tamoksyfenu, silnie przemawiały za tym, że leki antyestrogenowe mogą być użyteczne również w prewencji raka piersi u osób zdrowych. Dalsze badania kliniczne dowiodły, że leki antyestrogenowe, takie jak tamoksyfen mają wpływ na redukcję ryzyka zachorowania na raka piersi nawet o ok. 50 proc. Późniejsze badania kliniczne dotyczące chemoprewencji raka piersi poprzez zastosowanie leków antyestrogenowych zostały przeprowadzone w grupach pacjentek obciążonych skrajnie wysokim ryzykiem rozwoju tego raka, jak np. nosicielki mutacji BRCA1. W pracy przedstawiono i dokonano krytycznej oceny wyników badań nad zastosowaniem tamoksyfenu w prewencji raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem jego wpływu u nosicielek mutacji BRCA1. Wyniki wieloośrodkowego badania przeprowadzonego pod kierunkiem Naroda i wsp. w grupie 593 nosicielek mutacji genu BRCA1 wykazały korzystny wpływ tamoksyfenu na redukcję ryzyka zachorowania na raka piersi.

Słowa kluczowe: dziedziczny rak piersi, mutacje BRCA1 i BRCA 2, tamoksyfen.

Występowanie u kobiet mutacji w obrębie genu BRCA1 i/lub BRCA2 związane jest z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika [1, 2]. Dane literaturowe wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w przypadku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 sięga ~80–85 proc. [2, 3]. Na podstawie 10-letniej obserwacji pacjentek, nosicielek mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2, u których zdiagnozowano raka piersi stwierdzono, że ryzyko wystąpienia raka w obrębie drugiej piersi sięga ok. 35 proc. [4, 5]. Średnia zachorowania na raka piersi w przypadku nosicielstwa mutacji w obrębie genu BRCA1 wynosi ~40 lat, natomiast w przypadku mutacji w genie BRCA2 – ok. 45 lat.

Z doświadczeń naszego ośrodka wynika, że w grupie kolejnych przypadków w polskiej populacji ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek mutacji w genie BRCA1 sięga ok. 50 proc., zaś ryzyko rozwoju raka jajnika – 40 proc.

Charakterystyczną cechą raków BRCA1-zależnych jest ich burzliwy przebieg oraz wysoki stopień zaawansowania morfologicznego (*grading*) już w momencie rozpoznania, toteż w rodzinach z mutacjami tego genu zdecydowanie większe znaczenie ma profilaktyka, aniżeli prowadzenie badań kontrolnych, mających na celu wczesne wykrycie raka. Jedną z form profilaktyki jest chemoprewencja.

Celem tego artykułu jest podsumowanie dotychczas przeprowadzonych badań, które miały na celu określenie roli tamoksyfenu w redukcji ryzyka zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji w obrębie genu BRCA1.

Tamoksyfen jest lekiem wykazującym zarówno właściwości estrogenowe, jak i antyestrogenowe [6, 7]. Ponadto wywiera hamujący wpływ na insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1, indukuje apoptozę, a także jest inhibitorem angiogenezy.

The carrier state of BRCA1 and/or BRCA2 mutation is a major risk factor in the development of breast and/or ovarian cancer. Studies on BRCA1 and BRCA2 carriers showed that carrier state of these mutations corresponds to 80–85% risk of breast and/or ovarian cancer development. Clinical observations showing that breast cancer patients treated with tamoxifen less frequently develop the second primary tumor in a second breast than non tamoxifen users, strongly suggested that antiestrogenic agents may be also useful in prevention of breast cancer in healthy women. Clinical trials conducted later proved beneficial influence of antiestrogen agents including tamoxifen on the reduction of breast cancer incidence in population of healthy women [The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study (NSABP-P1)]. In this trial the risk reduction was estimated at the level of 50%. A later clinical study concerned antiestrogen agents effect on breast cancer risk reduction in subgroups of patients with an extremely high risk of this neoplasm including BRCA1 mutation carriers. The results of the major trials on tamoxifen use in the prevention of breast cancer including hereditary cases in BRCA1 mutation carriers are presented and critically discussed in this paper. The data of the multicenter trial conducted by Narod and al. obtained in the largest group - 539 BRCA1 mutation carriers - proved positive effect of tamoxifen on breast cancer risk reduction.

Key words: hereditary breast cancer; BRCA1, BRCA 2 mutations; tamoxifen.

Tamoksyfen zarejestrowano w 1973 r. w Wielkiej Brytanii i w 1977 r. w Stanach Zjednoczonych, początkowo jako lek do stosowania u pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem piersi. W miarę upływu czasu wskazania do jego stosowania zostały rozszerzone. W latach 1975–1982 rozpoczęto 19 wieloośrodkowych badań, oceniających przydatność tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym po zastosowaniu leczenia operacyjnego, które wykazały, że tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym wpływa na wydłużenie czasu do nawrotu choroby.

Wykazano, że kobiety, które w przeszłości były leczone z powodu raka piersi mają aż 2–3-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór w obrębie drugiej piersi. W randomizowanych badaniach klinicznych, w których poddawano ocenie tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym, wykazano redukcję zapadalności na raka drugiej piersi o ok. 33 proc. [8–15]. Zarówno przedstawione wyniki, jak i odpowiedni profil bezpieczeństwa leku, oparte na badaniach z udziałem dużej liczby uczestników i długim czasie obserwacji (*follow-up*) spowodowały, że podjęto badania oceniające przydatność tamoksyfenu w chemoprewencji raka piersi.

W 1986 r. rozpoczęto w Wielkiej Brytanii *The Royal Marsden National Health Service Trust Tamoxifen Prevention Trial, a w 1992 roku The Italian Randomized Trial of Tamoxifen Chemoprevention in Hysterectomized Women* we Włoszech i *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study* (NSABP-P1) w Stanach Zjednoczonych [16, 17, 18].

W pracy brytyjskiej i włoskiej nie zbadano nosicielstwa mutacji BRCA1 u uczestniczek próby [17, 18].

Randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane *placebo* badanie *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) zostało przeprowadzone przez *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) pod kierunkiem dr. Bernarda Fishera. Wzięło w nim udział 13 388 kobiet w wieku powyżej 35 lat, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi. Kobiety powyżej 60. roku życia kwalifikowano do grupy ryzyka jedynie na podstawie kryterium wieku. Natomiast młodsze musiały spełniać inne kryteria, by przewidywane w ciągu 5 lat ryzyko rozwoju raka piersi wynosiło co najmniej 1,66 proc. Cechami uwzględnianymi przy obliczaniu ryzyka były:

- liczba krewnych I°, u których wykryto raka piersi;
- czy kobieta rodziła i wiek, w którym urodziła pierwsze dziecko;
- liczba biopsji piersi, szczególnie takich, które wykazywały atypową hiperplazję;
- wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka;
- czy wykryto wcześniej przedinwazyjnego zrazikowego raka piersi (*ca lobulare in situ*).

Powstały model oparty został na modelu Gaila [19], w którym ocena ryzyka oparta jest na czynnikach pozagenetycznych i większość z nich wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka piersi, jak np. DCIS i atypowa przewodowa hiperplazja, które mają podłoże endokrynne. Chociaż w modelu Gaila brana jest pod uwagę liczba krewnych I° dotkniętych nowotworem, to nie uwzględnia się jednak wieku diagnozy, ani towarzyszących nowotworów, takich jak np. rak jajnika, którego pojawienie się w rodzinie zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2.

W programie wzięło udział 40 proc. kobiet 35–49-letnich, 30 proc. kobiet 50–59-letnich oraz 30 proc. kobiet w wieku powyżej 60 lat. Kobietom w grupie badanej przez

5 lat podawano tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę (n=6 681), natomiast grupę kontrolną stanowiły kobiety przyjmujące w tym samym czasie *placebo* (n=6 707). Całkowita 3-letnia obserwacji (*follow up*) była możliwy u 80 proc. badanych, zaś 5-letnia u 65 proc.

W wyniku przeprowadzonego badania klinicznego uzyskano 49-procentowy (p<0,00001) spadek zachorowalności na inwazyjnego raka piersi w grupie przyjmującej tamoksyfen (89 zachorowań *vs* 175 w grupie kontrolnej). Podobnie obserwowano mniejszą częstość (o 50 proc., p<0,002) nieinwazyjnego raka piersi w grupie badanej (35 przypadków *vs* 69 w grupie kontrolnej).

W trakcie badania u 320 pacjentek (tamoksyfen 109, *placebo* 211) rozwinął się rak piersi. W 288 przypadkach wykonano testy na obecność mutacji w obrębie genu BRCA1 i BRCA2 (288/320; w 32 przypadkach nie uzyskano DNA) i wykryto 19 mutacji (6,6 proc.) – 8 w BRCA1 i 11 w BRCA2. Z 8 kobiet z wykrytą mutacją w BRCA1, u których rozwinął się rak piersi – 5 należało do grupy otrzymującej tamoksyfen (5/8), a 3 do grupy z *placebo* (RR – 1,67; 95 proc. CI, 0,32–10,7). Natomiast w grupie 11 kobiet z wykrytą mutacją w BRCA2 – 3 należały do grupy otrzymującej tamoksyfen, a 8 do grupy z *placebo* (RR – 0,38; 95 proc. CI, 0,06–1,56).

Zbadana liczba nosicielek mutacji BRCA1 jest tak mała (n=8), że praktycznie nie powinna stanowić podstawy do wyciągania odpowiedzialnych wniosków.

M.C. King i wsp. uważają, że wynikiem oczekiwanym jest brak wpływu tamoksyfenu na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 ze względu na to, że ponad 80 proc. raków piersi u tych pacjentek wykazuje negatywną ekspresję receptora estrogenowego ER(-), a w próbie NSABP-P1 wykazano, że poprzez chemoprewencję tamoksyfenem zmniejszona jest jedynie częstość raków, wykazujących pozytywną ekspresję receptora estrogenowego ER(+). Ponieważ w grupie wszystkich raków piersi ER(-) te, które powstają na bazie mutacji BRCA1 stanowią zaledwie ok. 10–15 proc., przenoszenie wyników uzyskanych na całej grupie raków wykazujących negatywną ekspresję receptora estrogenowego ER(-) na podgrupę guzów zależnych od BRCA1 jest niewątpliwym błędem.

Jedyną opublikowaną pracą oceniającą rolę tamoksyfenu w chemoprewencji raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 na dużym materiale jest badanie wieloośrodkowe, wykonane pod kierunkiem S.A. Naroda [20].

W pracy tej oceniano retrospektywnie wpływ tamoksyfenu na ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego raka piersi u nosicielek mutacji w obrębie genów BRCA1 lub BRCA2.

Analizie poddano 1 243 kobiety z rakiem piersi w wywiadzie, pochodzące z 34 ośrodków w 8 krajach, u których wykryto mutację w jednym z genów BRCA1 lub BRCA2. W badaniu porównano grupę 209 kobiet, u których zdiagnozowano obustronnego raka piersi (grupa badana) z grupą 384 kobiet z jednostronnym rakiem piersi (grupa kontrolna). Obie grupy zostały dobrane pod względem daty urodzenia, okresu, w którym zdiagnozowano raka piersi, rodzaju mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2, miejsca zamieszkania w momencie rozpoznania raka (np. Ameryka Północna, Europa) i czasu obserwacji (*follow-up*). Czas ekspozycji na tamoksyfen w obu grupach został zdefiniowany jako okres przyjmowania leku do czasu wystąpienia raka w obrębie drugiej piersi.

Średni czas pomiędzy pierwszą diagnozą raka piersi, a pojawieniem się raka w obrębie drugiej piersi w przypadkach z obustronnym rakiem wyniósł 6,1 roku, zaś średni czas obserwacji w badaniu (*follow-up)* wyniósł 9,7 lat. Średni okres przyjmowania tamoksyfenu w grupie z obustronnym rakiem piersi wyniósł 3,27 lat (SD 3,01) i 2,67 lat (SD 2,14) w grupie kontrolnej (p=0,4).

W 476 przypadkach wykryto mutację w obrębie genu BRCA1 (168 – grupa badana *vs* 308 – grupa kontrolna) i w 117 przypadkach w genie BRCA2 (41 – grupa badana *vs* 76 – grupa kontrolna). Spośród nosicielek mutacji w genie BRCA1 średnia wieku, w którym zdiagnozowano raka piersi była niższa i wyniosła 38,9 lat, zaś w przypadku mutacji w BRCA2 – 45,2 lat.

Tamoksyfen przyjmowały 64 nosicielki mutacji genu BRCA1 (13 proc.) i 39 nosicielek genu BRCA2 (33 proc.). Protekcyjny efekt działania tamoksyfenu różnił się pomiędzy grupą nosicielek mutacji w genie BRCA1 (OR – 0,38; 95 proc. CI, 0,19-0,74), a BRCA2 (OR – 0,63; 95 proc. CI, 0,2–1,5).

Ponadto zaobserwowano, że protekcyjny efekt tamoksyfenu był nieco wyższy u kobiet zdiagnozowanych w wieku 50 lat i powyżej (OR – 0,39; 0,14–1,08), aniżeli w grupie kobiet poniżej 50. roku życia (OR – 0,47; 0,25–0,88). Najlepszy efekt uzyskano przy podawaniu tamoksyfenu w dawce 20 mg/dobę przez 4 lata.

Protekcyjny efekt tamoksyfenu obserwowano zarówno w podgrupie kobiet poddanych wcześniej zabiegowi usunięcia przydatków (OR – 0,36; 0,07–1,81), jak i z zachowanymi przydatkami (OR – 0,49; 0,28–0,83), a także w grupie kobiet poddanych adjuwantowej chemioterapii (60-procentowa redukcja ryzyka wystąpienia raka w obrębie drugiej piersi).

Przedstawione w badaniu wyniki wskazują, że stosowanie tamoksyfenu u nosicielek mutacji w genach BRCA1, jak i BRCA2 wpływa na ok. 50-procentową redukcję ryzyka zachorowania na raka piersi.

Istnieje wiele innych danych wskazujących na to, że blokowanie aktywności endogennych estrogenów u nosicielek mutacji w genie BRCA1 prowadzi do redukcji ryzyka zachorowania na raka piersi. Przemawiają za tym następujące spostrzeżenia:

1) owariektomia, a w konsekwencji obniżenie poziomu hormonów w okresie przedmenopauzalnym znacząco redukuje ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji w BRCA1 [21];
2) u nosicielek mutacji w BRCA1 i BRCA2 ciąża zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi (wzrost poziomu endogennych estrogenów) [22];
3) Brunett i wsp. [23] zaobserwowali, że palenie tytoniu zmniejsza ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji w BRCA1 i BRCA2; efekt prawdopodobnie związany jest z mechanizmem antyestrogenowym;
4) jedną z funkcji prawidłowego białka BRCA1 wydaje się być hamowanie w obrębie gruczołu piersiowego proliferacji epitelium w czasie ekspozycji na estrogeny [24];
5) tamoksyfen jest w stanie redukować ryzyko raka piersi, dzięki działaniu nie tylko poprzez receptor estrogenowy (wspomniane powyżej) [24]. Ta hipoteza wydaje się być bardzo prawdopodobna, gdyż u kobiet poddanych owariektomii protekcyjny efekt owariektomii i stosowania tamoksyfenu wydaje się być niezależny i addycyjny.

Nie zaobserwowano, aby profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu u nosicielek mutacji w obrębie genów BRCA1 i BRCA2 dłużej niż przez 4 lata był znacząco związany z obniżeniem ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu piersi.

Postuluje się, aby średni czas stosowania tamoksyfenu, który miałby zabezpieczyć pacjentkę-nosicielkę mutacji na co najmniej 10 lat, wynosił 3 lata.

W pracy wykazano niezależny i addycyjny efekt tamoksyfenu z owariektomią w redukcji ryzyka zachorowania na drugi pierwotny nowotwór piersi. Zatem największa ochrona jest możliwa do osiągnięcia dzięki zastosowaniu obu tych metod jednocześnie.

Biorąc pod uwagę, że u nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 krzywa penetracji ryzyka rozwoju raka piersi wznosi się stromo ku górze od 35. roku życia i osiąga szczyt pomiędzy 40. a 50. rokiem życia – chemoprewencja powinna być rozpoczęta 10 lat przed planowanym wystąpieniem choroby. Zatem wydaje się słuszne, że powinna być rozpoczęta w wieku 35–40 lat.

W 1998 r. w Stanach Zjednoczonych FDA (*Food and Drug Administration*) zarejestrowała tamoksyfen jako lek przeznaczony do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka raka piersi u kobiet z grupy wysokiego ryzyka.

PIŚMIENNICTWO

1. Ford D, Easton DF, Peto J. *Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence.* Am J Hum Genet 1995; 57: 1457-62.
2. Ford D, Easton DF, Stratton MR, et al. *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families.* Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89.
3. Easton DF, Ford DT, Stratton M, et al. *Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutation carriers.* Am J Hum Genet 1995; 56: 265-71.
4. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, et al. *Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1.* Lancet 1998; 251: 316-21.
5. Robson M, Gilewki T, Haas B, et al. *BRCA-associated breast cancer in young women.* J Clin Oncol 1998; 16: 1642-9.
6. Jordan VC, Naylor KE, DIX CJ, et al. *Anti-oestrogen action in experimental breast cancer.* Recent Results Cancer Res 1980; 71: 30-44.
7. Colletta AA, Benson JR, Baum N. *Alternative mechanisms of action of anti-oestrogen.* Breast Cancer Res Treat 1994; 31: 5-9.
8. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast canncer: overview of the ranndomised trials.* Lancet 1998; 351: 1451-67.
9. *Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (NATO). Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer.* Br J Cancer 1988; 57: 608-11.
10. Cuzick J, Baum M. *Tamoxifen and contralateral breast cancer.* Lancet 1985; ii: 282.
11. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. *Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancers with chemotherapy and/or endocrine therapy.* Semin Oncol 1991; 18: 515-24.
12. Fisher B, Redmond C. *New perspective on cancer of the contralateral breast: a marker for assessing tamoxifen as a preventing agent.* J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1278-80.
13. Creaseman WT. *Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis and treatment.* Sem Oncol 1997; 24: 140-50.
14. McMahon B. *Overview of studies on endometrial cancer and other types of cancer in humans: perspectives of an epidemiologist.* Sem Oncol 1997; 24: 122-39.
15. Forbes JF. *The control of breast cancer: the role of tamoxifen.* Semin Oncol 1997; 24: 5-19.
16. MC King, Wieand SW, Hale K, et al. *Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial.* JAMA 2001; 286: 2251-6.
17. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. *Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital*

tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98-101.
18. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. *Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women.* Lancet 1998; 352: 93-7.
19. Gail MH, Brinton LAA, Byar DP, et al. *Projecting individualised probabilities of developing breast cancer for white who are being examined annualy.* J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879-86.
20. Narod S. A., Brunet JS, Ghadirian P, et al. *Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study.* Lancet 2000; 356: 1876-81.
21. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. *Reduction in breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers.* J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1475-9.
22. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. *Pregnancy and risk of early onset breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2.* Lancet 1999; 354: 1846-50.
23. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, et al. *The effect of smoking on breast cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 carriers.* J Natl Cancer Inst 1998; 90: 761-5.
24. Fan S, Wahnn J, Yuan R, et al. *BRCA1 inhibition of estrogen receptor signalling in transfected cells.* Science 1999; 284: 1354-6.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr med. Tomasz Byrski
Ośrodek Nowotworów Dziedzicznych
ul. Połabska 4
70-115 Szczecin
tel. (091) 466 15 32
e-mail: tomekbyr@poczta.onet.pl

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

PORADNIA LECZENIA BÓLU

(Zespół Poradni Specjalistycznych)

Samodzielnego Publicznego

Szpitala Klinicznego nr 2

60-355 Poznań

ul. Przybyszewskiego 49,

wejście E

tel. (061) 869 17 45

lub 869 12 44

świadczy usługi w ramach umowy

z Wielkopolską Regionalną

Kasą Chorych

w zakresie:

– bólu ostrego,

– bólu przewlekłego,

w tym bólu nowotworowego

Przyjęcia:

poniedziałek 10.00–14.30

wtorek 13.00–17.00

czwartek 8.00–12.30