

W ostatnich latach wzrasta liczba pacjentów onkologicznych, będących w wieku rozrodczym. Skłania to do myślenia o ochronie płodności jeszcze przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej. Mężczyznom, u których planuje się chemo- lub radioterapię, proponuje się odpowiednie przechowanie nasienia, określane jako kriokonserwacja. Stwarza to szansę na posiadanie potomstwa dzięki zastosowaniu sztucznego zapłodnienia lub metod wspomaganego rozrodu, do których należą zapłodnienie *in vitro*, dojajowodowe przeniesienie gamet, dojajowodowe przeniesienie zygoty i dokomórkowe wstrzyknięcie plemnika. Pionierskim zabiegiem jest przeszczepienie tkanki własnego jądra, pobranej i zamrożonej przed leczeniem. U kobiet skuteczną metodą jest zamrażanie embrionów. Metodą eksperymentalną jest zamrażanie tkanki jajnika lub oocytów przed rozpoczęciem leczenia. Nie wykazano, by przebieg leczenia onkologicznego zwiększało ryzyko patologii płodu. Cięższe, powstałe w wyniku sztucznego zapłodnienia, są z reguły prawidłowe. Dostępne dane, dotyczące kobiet, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi, nie wykazują zwiększonego ryzyka nawrotu choroby. Nie ma więc podstaw, aby pacjentom po leczeniu onkologicznym odradzać posiadanie potomstwa. Ponieważ większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2–3 lat od chwili rozpoznania choroby, rozsądnym postępowaniem jest planowanie macierzyństwa po tym okresie.

Słowa kluczowe: niepłodność, onkologia, kriokonserwacja, wspomaganie rozrodu.

Niepłodność w onkologii – wybrane zagadnienia

Część II. Ochrona funkcji rozrodczych

Oncology and infertility: selected issues

Part II. Preservation of the reproductive function

**Małgorzata Mazur-Roszak, Piotr Tomczak, Maria Litwiniuk,
Janina Markowska**

Klinika Onkologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Jednym z późnych powikłań leczenia nowotworów jest niepłodność. Stały wzrost zachorowalności i postęp w leczeniu częściej pozwalający na uzyskanie trwałego wyleczenia sprawiają, że problem ten dotyczy coraz większej grupy pacjentów.

Metody ograniczania niekorzystnego wpływu terapii onkologicznej na płodność

Stosując radioterapię u dzieci i pacjentów w wieku rozrodczym, należy dążyć do maksymalnej osłony gonad. U kobiet, u których konieczne jest naświetlanie miednicy, można zastosować transpozycję jajników (tzw. ooforoeksję) [1, 2].

Chemioterapia zawsze może doprowadzić do niepłodności, niektóre leki są jednak szczególnie niebezpieczne. U pacjentów pragnących zachować płodność należy unikać stosowania cytostatyków z grupy leków alkilujących.

Zachęcające wyniki opisano w badaniach dotyczących zastosowania analogów GnRH, które – podawane jednocześnie z cytostatykami – mogą zmniejszyć uszkodzenie gonad. Analogi GnRH, działając konkurencyjnie w stosunku do pulsacyjnie i naturalnie wydzielanego GnRH, prowadzą do zaburzenia hormonalnej stymulacji pęcherzyków i sekrecji hormonu luteinizującego, a tym samym hamują follikulogenezę. Prawdopodobnie w ten sposób zmniejszany jest toksyczny efekt cytostatyków na szybko dzielące się komórki germinalne [3].

Wspomaganie rozrodu

W związku z możliwością wyleczenia mężczyzn w wieku rozrodczym, u których stosuje się chemo- lub radioterapię, ważne jest zapewnienie chorym możliwości rozrodu przez pobranie nasienia przed rozpoczęciem leczenia i jego zamrożenie. Pobieranie ejakulatu przeprowadza się kilka razy w poradni andrologicznej, w odstępie 72 godz. Uzyskane próbki nasienia są następnie poddane kriokonserwacji, której czas powinien wynosić minimum 180 dni. Metoda ta polega na doprowadzeniu plemników do stanu głębokiego zamrożenia (w temp. -196°C – płynny azot), w którym nie toczą się żadne procesy metaboliczne. W tym stanie plemniki mogą przebywać teoretycznie przez nieograniczony czas. Przed niekorzystnymi procesami, związanymi z zamrażaniem, plemniki są chronione przez zastosowanie odpowiedniego sposobu mrożenia oraz użycie specjalnych płynów protekcyjnych [4, 5]. Stwarza to szansę na własne dzieci po zakończeniu leczenia onkologicznego – dzięki zastosowaniu inseminacji i innych metod wspomaganego rozrodu (*Assisted Reproductive Technics* – ART) z wykorzystaniem zamrożonego nasienia.

Recent years have witnessed an increase in oncological patients at the reproductive age. Consequently, the protection of their fertility has become an important issue. Male patients who are to undergo chemo- or radiotherapy are advised about the possibility of having their sperm preserved (cryopreservation). Frozen sperm may be later used for artificial insemination or fertilization using one of the assisted reproductive technologies such as *in vitro* fertilization, gamete intrafallopian transfer, zygote intrafallopian transfer, or intracytoplasmic injection. A pioneer method here is the transplantation of the patients testis tissue collected and frozen before the treatment. A routine method used in female patients is the cryopreservation of an embryo, while the preservation of oocytes or of the ovarian tissue is still under investigation. There is no evidence of an increased risk of fetal pathology in children of patients who have undergone prior oncological treatment. Most *in vitro* pregnancies are normal. What is more, available data show no indications that pregnancies after oncological treatment lead to an increased risk of a relapse of the disease. The above findings confirm that there are no grounds for discouraging successful oncological patients from having children. However, since most cancer recurrences appear within two to three years after the initial diagnosis, many oncologists suggest that patients should postpone family planning until after the lapse of that period.

Key words: infertility, oncology, cryopreservation, assisted reproductive technologies.

Często stosowaną metodą ART jest zapłodnienie *in vitro* – *in vitro fertilization* (IVF) – w którym plemniki i komórka jajowa są umieszczane poza ustrojem w odpowiednim medium, gdzie dochodzi do zapłodnienia (pierwsze dziecko urodzone w wyniku zapłodnienia IVF przyszło na świat w 1978 r.) [6]. Od tego czasu dzięki zapłodnieniu *in vitro* urodziło się ponad milion dzieci.

Innymi metodami ART są dojajowodowe przeniesienie gamet (*gamete intrafallopian transfer* – GIFT), dojajowodowe przeniesienie zygoty (*zygote intrafallopian transfer* – ZIFT) oraz dokomórkowe wstrzyknięcie plemnika (*intra-cytoplasmic sperm injection* – ICSI). Ta ostatnia jest bardzo specjalistyczną metodą, w której pojedynczy plemnik wstrzykuje się do komórki jajowej pod kontrolą mikroskopu i przy użyciu specjalnych manipulatorów. Technika ta jest alternatywą u pacjentów z małą liczbą plemników, u których nie powiodła się domaciczna inseminacja lub IVF [7].

Jednymi z poznawanych obecnie metod są *Round Spermatic Nuclear Injection* (ROSNI) oraz *Round Spermatic Injection* (ROSI), mające zastosowanie w przypadku zahamowania dojrzewania plemników. Wykorzystuje się w nich niedojrzałe plemniki (spermatydy), które po pobraniu z jąder są wstrzykiwane do komórki jajowej metodą ICSI [8]. Zapłodnienie komórkami prekursorowymi lub niedojrzałymi plemnikami może stwarzać ryzyko zaburzeń rozwojowych, związanych z nieprawidłową funkcją genów warunkujących rozwój somatyczny płodu. Chociaż w 1995 r. opublikowano doniesienie o pierwszej ciąży, a w 1996 r. – o pierwszym porodzie, konieczne są dalsze badania, aby wyjaśnić bezpieczeństwo i skuteczność tych technik [9, 10].

Pionierskie zabiegi wykonywane w *Christie Hospital* (Manchester, Wielka Brytania) stwarzają możliwość odzyskania płodności przez młodych mężczyzn chorych na raka jądra czy chorobę Hodgkina. Ich istotą jest przeszczepienie tkanki własnego jądra, która została pobrana przed leczeniem, zamrożona, a następnie transplantowana po wyzdrowieniu. Planowemu przeszczepowi poddano dotychczas 7 pacjentów i odnotowano już pierwszy sukces, wyrażający się zapoczątkowaniem prawidłowej ciąży [11]. Następnym wyzwaniem staje się zabezpieczenie reprodukcyjnego potencjału chłopców chorych na raka. Obiecującą przesłanką jest tutaj doniesienie o przeprowadzonej na modelu zwierzęcym transplantacji jądrowych komórek macierzystych, uzyskanych z zamrożonego nasienia [12].

U kobiet metodą umożliwiającą pomyślną reprodukcję po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej jest zamrażanie embriionów, które przeprowadza się przed podjęciem terapii onkologicznej [1, 13]. Metoda ta wymaga stymulacji jajników z następowym zastosowaniem zapłodnienia *in vitro*. Możliwe też – ale mniej skuteczne – jest IVF bez stymulacji jajników. W przypadkach nieodwracalnego uszkodzenia jajników skuteczną metodą jest IVF z wykorzystaniem oocytów dawcy [2].

Do nowych, eksperymentalnych metod należy przechowywanie żeńskich gamet poprzez zamrażanie tkanek jajnika lub samych oocytów przed rozpoczęciem leczenia. Tkanka korowa jajnika zawiera setki lub tysiące pierwotnych pęcherzyków z niedojrzałymi oocytami, które potencjalnie mogą być użyte do sztucznego zapłodnienia [3]. Dojrzałe żeńskie oocyty są nadzwyczaj wrażliwe na wszelkie techniki i manipulacje z powodu ich dużych rozmiarów i zawartości wody, która przy zamrażaniu ulega krystalizacji. Podczas rozmrożenia prowadzi to do uszkodzenia komórki i układu chromosomów. Z tego względu techniki z użyciem zamrożonych komórek jajowych rzadko kończą się powodzeniem [14]. Dlatego cały czas prowadzone są intensywne badania nad udoskonalaniem procesu zamrażania oocytów [15, 16].

W przyszłości, w ochronie funkcji rozrodczych u kobiet poddanych leczeniu cytostatykami, może mieć zastosowanie zamrażanie i transplantacja tka-

nek jajnika [1, 13, 17, 18]. Metoda ta składa się z trzech etapów: laparoskopowego pobrania tkanek jajnika przed rozpoczęciem leczenia, powolnego zamrażania w medium z środkiem kriochronnym i szybkiego rozmrażania po określonym czasie z następową autotransplantacją orto- lub heterotopową [19]. Pierwszy sukces powrotu funkcji jajnika po zastosowaniu reimplantacji zamrożonych pasków z kory usuniętego wcześniej narządu odnotowano w 1994 r. u owcy [20]. W roku 2001 opisano autotransplantację miedniczną zamrożonej tkanki jajnika, która doprowadziła u jednej z pacjentek do owulacji [21]. W 2004 r. pacjentka, leczona 7 lat wcześniej z powodu choroby Hodgkina, urodziła dziecko po ortotopowej transplantacji zamrożonej tkanki jajnika [22].

Kolejnym zagadnieniem będącym obecnie w fazie eksperymentalnych badań, jest próba zamrażania całego ludzkiego jajnika przed rozpoczęciem leczenia nowotworu. Wstępne wyniki prospektywnych badań oceniających jakość parametrów rozmrożonego jajnika są obiecujące. Trwają prace zmierzające do opracowania procedur procesu autotransplantacji oraz przygotowania do przeprowadzenia pierwszego w historii przeszczepu całego jajnika [23, 24].

Zapewnienie płodności u pacjentów onkologicznych jest tym bardziej pożądane, że nie wykazano, by przebieg leczenia onkologicznego zwiększał ryzyko patologii płodu. Cięża powstałe w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego przebiegają z reguły prawidłowo. Do dzisiaj nie potwierdzono częstszego występowania problemów rozwojowych wśród dzieci poczętych z zamrożonych zarodków, ale potrzebne są dalsze badania. W metaanalizie obejmującej łącznie ponad 5 tys. dzieci wykazano, że odsetek dużych wrodzonych wad u dzieci poczętych za pomocą ICSI był podobny do liczby wad u dzieci poczętych naturalnie lub za pomocą konwencjonalnej metody IVF [25].

Nasuwa się jednak pytanie, czy działania mające zastosowanie w ochronie funkcji rozrodczych i leczeniu niepłodności, a także ciąża, same w sobie nie zwiększają ryzyka nawrotu lub indukcji nowotworu. Te obawy dotyczą przede wszystkim raka piersi – nowotworu, w którego rozwoju hormony płciowe odgrywają znaczną rolę. Dostępne dane dotyczące kobiet, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi, nie potwierdzają zwiększania ryzyka nawrotu choroby. Niektóre badania retrospektywne wskazywały wręcz na poprawę przeżycia w tej grupie pacjentek [26]. Badania retrospektywne mogą być obarczone błędem i dlatego podejmowane są badania populacyjne. W badaniu fińskim posłużono się narodowymi rejestrami urodzin, aborcji i raka piersi. W ten sposób zidentyfikowano grupę pacjentek, które urodziły dzieci po leczeniu raka piersi, i nie stwierdzono, by ciąża ujemnie wpływała na przeżycia tych chorych [27]. Dwa podobne badania, szwedzkie i duńskie, również nie wykazały, by ciąża zwiększała ryzyko nawrotu choroby [28, 29].

Pojawiają się również doniesienia, w których zwraca się uwagę na konieczność indywidualnego podejścia terapeutycznego u chorych z nowotworami jajnika o granicznej złośliwości (NJGZ). NJGZ występują często u młodych, bezdzietnych kobiet, które wyrażają chęć urodzenia dzieci w przy-

szłości. W grupie 42 pacjentek ze średnią wieku 28 lat (16–42 lata), leczonych pierwotnie oszczędzająco z powodu NJGZ, określono odsetek ciąż zakończonych porodem, częstość występowania nawrotu choroby zasadniczej oraz przeżycie chorych. Stwierdzono znaczną częstość ciąż po leczeniu oszczędzającym (23,8 proc.), przy równocześnie małej częstości wznów (4,8 proc.). Przeprowadzona analiza uzasadnia stosowanie mniej radykalnych technik operacyjnych u młodych kobiet, pragnących potomstwa. Autorzy podkreślają jednocześnie, że warunkiem takiego postępowania jest możliwość wieloletniej obserwacji pacjentek i regularne przeprowadzanie badań ginekologicznych i ultrasonograficznych [30].

Kolejnym problemem jest możliwość indukowania powstawania nowotworu w wyniku leczenia niepłodności. Wątpliwości próbowano wyjaśnić w badaniu brytyjskim [31], w którym wzięto udział ok. 5,5 tys. kobiet. U 75 proc. z nich przeprowadzono kilkunastoletnią stymulację jajników. Oceniono następnie całkowitą liczbę zachorowań na raka (118 kobiet, w tym 55 – rak piersi, 4 – rak trzonu macicy, 6 – rak jajnika), która nie była większa niż u kobiet niestosujących stymulacji jajeczkowania. Powyższe dane pokazują, że leczenie bezpłodności z zastosowaniem stymulacji jajników nie zwiększa ryzyka raka piersi, macicy i jajnika.

Nie ma danych, które wskazują na wzrost ryzyka wrodzonych anomalii u dzieci pacjentów, którzy w przeszłości przebyli chemioterapię [32]. Jest to kolejny argument przemawiający za tym, by wszystkim pacjentom z planowanym leczeniem przeciwnowotworowym, które może wywołać bezpłodność, oferować możliwość oddania nasienia do banku.

Powyższe doniesienia pokazują, że postęp w leczeniu niepłodności wywołanej terapią onkologiczną jest efektem rozwoju różnych technik leczenia. Niezależnie od problemów technicznych metody te niosą z sobą pewne problemy natury psychologicznej.

Próbą pokazania tych problemów było badanie przeprowadzone w USA, w którym ok. 283 pacjentów poddano ocenie emocjonalnego podejścia do posiadania potomstwa po przebyciu choroby nowotworowej. W analizowanej grupie 35 proc. badanych miało przed leczeniem jedno dziecko. Ten odsetek zwiększył się o 11 proc. po leczeniu. Chęć posiadania dzieci w przyszłości zadeklarowało 76 proc. badanych. Mimo że prawie 50 proc. badanych podejrzewało u siebie osłabienie płodności, tylko 6 proc. poddało się leczeniu. Przyczyną tego była obawa, że prowadzone wcześniej leczenie onkologiczne może wpływać na stan zdrowia poczętych dzieci. Dodatkowo co piąta kobieta uważała, że ciąża mogłaby doprowadzić do nawrotu choroby [33]. Wskazuje to, że pacjenci po przebyciu choroby nowotworowej deklarują chęć posiadania potomstwa w przyszłości, ale duża komponenta lękowa ogranicza ich motywację do podjęcia działań w tym kierunku.

W ostatnich latach w onkologii notuje się stały wzrost liczby pacjentów będących w wieku rozrodczym. Najnowsze trendy zmierzają więc do zapewnienia chorym możli-

wości rozrodu poprzez wdrożenie działań już przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej. U mężczyzn przed przystąpieniem do leczenia należy rozważyć pobranie nasienia, a w każdym przypadku powinno się poinformować chorego o takiej możliwości.

U kobiet zabiegiem, który umożliwi późniejsze macierzyństwo, jest zamrażanie embrionów. Być może w przyszłości będzie można zalecać zamrażanie oocytów. Jednak kriokonserwacja oocytów nie jest jeszcze zabiegiem na tyle skutecznym, aby można ją było zalecać dla zachowania komórek jajowych w celu przeprowadzenia klasycznych technik wspomaganego rozrodu.

Postęp w dziedzinie terapii chorób nowotworowych poprawia wyniki leczenia, ale jednocześnie zobowiązuje do głębszego spojrzenia na egzystencjalne potrzeby pacjenta. Funkcje rozrodcze są nieodzownym elementem dającym poczucie wartości, dlatego też nie powinno się o nich zapominać.

Piśmiennictwo

- Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Hum Reprod* 2004; 19 (3): 477-80.
- Schröder AK, Dietrich K, Ludwig M. Strategies for preventing chemotherapy – and radiotherapy – induced gonadal damage. *Am J Cancer* 2004; 3 (2): 97-117.
- Kan M, Oktay K, Goldstein M, Rosenwaks Z. Current options for fertility preservation for patients undergoing treatment for malignancy. *Am Soc Clin Oncol* 2001; 291-4.
- Skrzypczak J, Jędrzejczak P, Kurpisz M, Szymanowski K. Niepłodność. W: Ginekologia. Słomko Z (red.). PZWL, Warszawa 1997; 598-658.
- Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipschutz LL. Gonadal Dysfunction. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vincent T. de Vita (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 2923-36.
- Grochowski D. Assisted reproductive medicine in the next age. *Ginekol Pol* 2001; 72: 36-43.
- Steirteghem A, Bonduelle M, Liebaers I, Devroey P. Children born after assisted reproductive technology. *Am J Perinatol* 2002; 19: 59-65.
- Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I. Ooplasmic injections of rabbit round spermatid nuclei or intact round spermatids from fresh, cryopreserved and cryostored samples. *Hum Reprod* 1999; 14: 1506-15.
- Benkhalifa M, Kahraman S, Biricik A. Cytogenetic abnormalities and the failure of development after round spermatid injections. *Fertil Steril* 2004; 81: 1283-8.
- Tesarik J, Mendoza C, Greco E. In-vitro maturation of immature human male germ cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166: 45-50.
- Stephenson J. Testicular transplants offer fertility lifeline. *Lancet Oncol* 2002; 3: 131.
- Tournaye H, Goossens E, Verheyen G, et al. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (6): 525-32.
- Poirot C, Martelli H, Lichtblau I, et al. Female fertility preservation before sterilizing treatment: contribution of ovarian tissue cryopreservation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31 (8): 717-23.
- Aubard Y, Piver P, Cogni Y. Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in sheep. *Hum Reprod* 1999; 14: 2149-54.
- Amorim CA, Goncalves PBD, Figueiredo JR. Cryopreservation of oocytes from pre-antral follicles. *Hum Reprod Update* 2003; 9 (2): 119-29.
- van der Elst J. Oocyte freezing: here to stay? *Hum Reprod Update* 2003; 9 (5): 463-70.
- Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837-40.
- Tryde Schmidt KL, Yding Andersen C, Starup J, et al. Orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to a woman cured of cancer – follicular growth, steroid production and oocyte retrieval. *Reprod Biomed Online* 2004; 8 (4): 448-53.
- Aubard Y, Poirot C, Piver P. Cryopreservation of ovarian tissue. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30 (5): 358-66.
- Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at –196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9 (4): 597-603.
- Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 526-34.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10.
- Martinez-Madrid B, Dolmans MM, Van Langendonck A. Freezing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril* 2004; 82 (5): 1390-94.
- Bedaiwy MA, Falcone T. Ovarian tissue banking for cancer patients: reduction of post-transplantation ischaemic injury: intact ovary freezing and transplantation. *Hum Reprod* 2004; 19 (6): 1242-4.
- Steirteghem A. Twenty years of in vitro fertilization: realization and questions for the future. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63: 193-240.
- Harvey JC, Rosen PP, Ashikari H. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 723-5.
- Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "Healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 818-23.
- Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 430-34.
- Kroman N, Jensen MB, Melbye M. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment. *Lancet* 1997; 350: 319-22.
- Olszewska H, Łapińska-Szumczyk S, Kobierski J, Stukan M, Emerich J. Fertility of women after conservative operation for borderline ovarian tumors. *Ginekol Pol* 2004; 75: 533-7.
- Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002; 17: 2209-13.
- Tournaye H. Storing reproduction for oncological patients: some points for discussion. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 133-6.
- Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999; 86: 697-709.

Adres do korespondencji

lek. **Małgorzata Mazur-Roszak**
 Oddział Chemioterapii
 Klinika Onkologii
 Akademia Medyczna
 ul. Łąkowa 1/2
 61-878 Poznań
 tel. +48 61 854 90 19
 faks +48 61 854 90 72
 e-mail: malgorzata.roszak@oncology.am.poznan.pl