

Praca stanowi przegląd wiadomości dotyczących czynników prognostycznych w nerwiaku zarodkowym współczulnym i aktualnie osiągniętych wyników leczenia tego nowotworu u dzieci. Szczególnie istotne są współcześnie poznawane markery genetyczne (*del 1p*, *amp N-Myc*, *DDX1*) i molekularne (markery adhezji, angiogenezy, różnicowania i inne powierzchniowe markery, a także receptory cytokin), które pozwalają coraz bardziej precyzyjnie oceniać agresywność nowotworu i dobrać odpowiedni sposób i intensywność terapii. Omówienie różnych grup czynników rokowniczych zostało uzupełnione informacjami o nowych, budzących nadzieje możliwościach terapeutycznych tego nowotworu.

Słowa kluczowe: zwojak zarodkowy współczulny, czynniki prognostyczne, metody terapii

The study presents a review of informations concerning prognostic factors in neuroblastoma and currently discovered possibilities of treatment in this children's neoplasm. Particularly important are currently discovered genetic markers (*del 1p*, *amp N-myc*, *DDX1*) and molecular markers (adhesion, angiogenesis, differentiation markers, other superficial markers and cytokin's receptors) which allow to estimate aggressivity of neoplasm and help to choose adequate outline and proper intensity of therapy. Discussion of various groups of prognostic factors was supplemented by information about the new explored, hopeful methods of treatment that are examined nowadays.

Key words: neuroblastoma, prognostic factors, methods of therapy

Czynniki prognostyczne i nowe możliwości leczenia *neuroblastoma*

Prognostic factors and the new ways of treatment in neuroblastoma

Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

W ostatnich latach zainteresowanie onkologów skupia się wokół możliwości przewidywania reakcji nowotworu na stosowane leczenie, a wiele prac poświęconych jest badaniu czynników prognostycznych w wielu chorobach nowotworowych, w tym także *neuroblastoma*. Zwojak zarodkowy współczulny, tj. *neuroblastoma*, jest drugim co do częstości występowania guzem litym wieku dziecięcego po nowotworach CUN. W wieku niemowlęcym jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem [1, 2].

Neuroblastoma rozwija się z wielokierunkowych prekursorowych komórek cewy nerwowej, które mają zdolność różnicowania się w kierunku neuroblastów, komórek zwojowych i komórek Schwanna (spotykanych także w tkance *neuroblastoma*). Przypuszcza się, że komórki Schwanna naciekają guz, pełniąc rolę pobudzającą rozrost nowotworu przez wydzielanie czynników indukujących ten wzrost [2].

Neuroblastoma może mieć różnorodny przebieg kliniczny. W poszczególnych przypadkach różna jest jego inwazyjność i odpowiedź na leczenie.

Jest sprawą interesującą, że guz ten przejawia inne właściwości biologiczne u niemowląt, niż u dzieci, które przekroczyły 1. rok życia. U większości niemowląt rozsianą postać tej choroby udaje się wyliczyć, stosując umiarkowaną chemioterapię [3, 4], podczas gdy dzieci z tym rozpoznaniem, które przekroczyły 1. rok życia (zwłaszcza w IV stadium choroby) wymagają znacznie bardziej agresywnego postępowania i ostateczne wyniki leczenia są nadal niezadowolające [5].

W niektórych przypadkach *neuroblastoma* (zwłaszcza w wieku niemowlęcym) spotyka się zjawisko samoistnej remisji, zaś u dzieci starszych zachodzić może samoistne dojrzwienie guza od postaci złośliwej, jaką jest *neuroblastoma*, do postaci łagodnej *ganglioneuroma* [1, 6].

Ta różnorodność w zachowaniu guza po-

zostaje nadal niewyjaśniona i jest przedmiotem intensywnych badań genetycznych i molekularnych prowadzonych w ostatnich latach. Współcześnie wzbogaca się dostępne metody diagnostyczno-rokownicze o możliwość przewidywania agresywności procesu nowotworowego u poszczególnych pacjentów oraz identyfikowania resztkowych pozostałości nowotworu. Badania te w konsekwencji mają doprowadzić do poprawienia skuteczności terapii poprzez kwalifikację chorych do odpowiedniej grupy prognostycznej.

Wśród dotychczas poznanych wskaźników prognostycznych wyodrębnia się:

- ▶ markery kliniczne,
- ▶ markery histologiczne,
- ▶ markery biologiczne [2, 10].

KLINICZNE CZYNNIKI ROKOWNICZE

Tak jak w większości nowotworów, istotnym pojęciem jest stadium zaawansowania tego guza. Obecnie powszechnie przyjęty jest międzynarodowy system określający stadia zaawansowania *neuroblastoma*, z uwzględnieniem stadium IVS dla dzieci poniżej 1. roku życia (tab. 1.).

Jak wspomniano wcześniej, niezwykle ważnym czynnikiem jest wiek chorego, a granicznym wyznacznikiem wiekowym – 1. rok życia.

Niekorzystnymi objawami jest triada objawów opisana przez Coldmana i Evans, tj.:

- ▶ mnogie przerzuty w kościach,
- ▶ wysoki poziom LDH > 1500 j.U,
- ▶ wysoki poziom ferrytyny > 142 mcg/dl w surowicy, która jest produkowana przez część guzów [7, 8].

Korzystnym czynnikiem rokowniczym jest natomiast wczesna (w ciągu 1. miesiąca po podjęciu leczenia) normalizacja poziomu katecholamin w surowicy krwi [9].

HISTOLOGICZNE CZYNNIKI ROKOWNICZE

W 1984 r. Shimada zaproponował histologiczną klasyfikację tego nowotworu, któ-

Tab. 1. Stadia zaawansowania *neuroblastoma* wg Międzynarodowego Systemu Klasyfikacji (INSS)

Stadia zaawansowania <i>neuroblastoma</i> wg Międzynarodowego Systemu Klasyfikacji (INSS)	
I	Guz umiejscowiony, całkowicie wycięty. Węzły chłonne tej samej strony nie są zajęte przez chorobę. Węzły towarzyszące guzowi mogą zawierać komórki nowotworowe, jeśli zostały usunięte.
Ila	Guz umiejscowiony, niecałkowicie wycięty. Węzły chłonne tej samej strony nie są zajęte przez proces nowotworowy.
IIb	Guz umiejscowiony z lub bez całkowitego wycięcia. Węzły chłonne tej samej strony zajęte przez proces nowotworowy, węzły przeciwstronne – wolne od choroby.
III	Nie dający się usunąć guz jednostronny, przekraczający linię pośrodkową z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych lub nie dający się usunąć guz w linii pośrodkowej z obustronnym naciekiem lub zajęciem węzłów chłonnych.
IV	Choroba rozszkana do odległych węzłów chłonnych, szpiku kostnego, warstwy korowej kości, wątroby, skóry lub innych narządów.
Iva	Niemowlę poniżej 1. roku życia. Umiejscowiony guz pierwotny (który stanowiłby normalnie stadium I lub II) z rozszkaniem choroby ograniczonym do skóry, wątroby i/lub szpiku kostnego. Zajęcie szpiku kostnego 10 proc.

Tab. 2. Genetyczne czynniki rokownicze

Genetyczne czynniki rokownicze:
▶ amplifikacja N-myc,
▶ gen DDX1,
▶ ploidia komórkowa,
▶ del 1p36,
▶ inne delecje: del 11 (11q), del 14 (14q), del 17 (17q),
▶ inne aberracje: dodatki chromatyny w chromosomach 6, 7, 17, 18,
▶ geny oporności wielolekowej: MDR, MRP.

ra koresponduje w większości przypadków z przebiegiem klinicznym choroby [10].

Budowa histologiczna określona została jako korzystna lub niekorzystna, w zależności od:

- ▶ stopnia zróżnicowania komórek,
- ▶ obecności i wielkości podłoża,
- ▶ indeksu mitotycznego.

Parametry te są oceniane z uwzględnieniem wieku pacjenta. Joshi w 1992 r. wprowadził modyfikację tej klasyfikacji, dodatkowo oceniając obecność w guzie zwągnięć jako markera korzystnej histologii [11]. Ocena ta w znacznym procencie przypadków jest zgodna z innymi poznanymi biologicznymi czynnikami rokowniczymi.

BIOLOGICZNE CZYNNIKI ROKOWNICZE

Złośliwość biologiczna nowotworu zależy od jego zdolności do:

- ▶ proliferacji,
- ▶ inwazji,
- ▶ rozsiewu [12].

Na te możliwości wpływają liczne czynniki wewnątrz- i pozakomórkowe. U podstawy procesu nowotworowego leżą mutacje

genetyczne, które zaburzają równowagę genów supresorowych i onkogenów oraz zmieniają metabolizm komórki, doprowadzając do produkcji nowych białek. Są to:

- ▶ białka receptorowe – obecne na powierzchni błony komórki nowotworowej,
- ▶ białka cytoplazmatyczne – biorące udział w kontroli wzrostu, różnicowania i homeostazy komórki [13].

GENETYCZNE CZYNNIKI PROGNOZTYCZNE (tab. 2.)

W *neuroblastoma* charakterystycznym i wielokrotnie powielonym protoonkogenem jest N-myc. Jego amplifikacja (> 10 kopii) związana jest z gwałtowną progresją guza oraz zwiększoną zdolnością do przerzutowania. Stwierdza się ją u 30 proc. pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, ale także u niektórych dzieci z chorobą zlokalizowaną. Wszystkich tych pacjentów kwalifikuje się obecnie do grupy wysokiego ryzyka [1, 2, 14]. Odkryto także drugi protoonkogen, który koamplifikuje z N-myc – gen DDX1 stymulujący guz do proliferacji i inwazyjności [9].

Zauważona została zależność stopnia złośliwości guza od ploidii komórkowej.

Stwierdzono, że diploidia/tetraploidia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, w przeciwieństwie do hiperploiddii [1]. Niemowlęta z guzami hiperploidalnymi mają bardzo dużą szansę wyleczenia, sięgającą 95 proc. [15].

Uważa się, że w krótkim ramieniu chromosomu 1 jest zlokalizowany gen supresorowy dla NB, stąd delecja tego odcinka jest kolejnym czynnikiem niekorzystnym. Stwierdza się ją w 70-80 proc. guzów diploidalnych [16]. Prawdopodobnie istnieją też i inne geny supresorowe zlokalizowane w innych chromosomach, tj. chromosomach 11, 14, 17 [9]. Delecja długiego ramienia chromosomu 11 kojarzy się z rodzinnym występowaniem NB [2].

W grupie pacjentów wysokiego ryzyka, w tkance nowotworowej *neuroblastoma* znaleziono też inne aberracje w postaci zwiększenia materiału genetycznego w chromosomach 6, 7, 17 i 18 [16].

Oczywiście znalezienie w kariotypie komórek nowotworowych genów oporności wielolekowej (MDR, MPR) kojarzy się z klinicznym ujawnieniem oporności na stosowaną chemioterapię w trakcie aktywnego leczenia i jest powodem wymknięcia się nowotworu spod kontroli terapeutycznej [2].

Badania prowadzone przez Cohna wykazały zależność między N-myc i MDR. Wyssuwana jest koncepcja, że N-myc reguluje ekspresję genu oporności wielolekowej [9].

MOLEKULARNE CZYNNIKI ROKOWNICZE

Wyodrębniono cały szereg prognostycznych markerów molekularnych, które są wynikiem zaburzeń genetycznych, natomiast stanowią materiał łatwiejszy do badania i kontrolowania. Należą do nich:

- ▶ markery powierzchniowe,
- ▶ markery adhezji komórkowej,
- ▶ markery angiogenezy,
- ▶ markery różnicowania i dojrzewania guza,
- ▶ receptory cytokin [2, 9, 17].

Do markerów znajdujących się na powierzchni komórek NB należy glikoproteina P – produkt genu oporności wielolekowej. Ekspresja tego białka wiąże się z ujawnieniem się lekooporności.

Obecność na błonie komórek NB transmembranowego białka Fas, czyli CD-95, które stymuluje apoptozę komórek, jest korzystnym czynnikiem rokowniczym.

Podobnie korzystnym czynnikiem jest ekspresja receptora somatostatyny typu 2. Somatostatyna, działając na komórki nowotworowe, może także indukować apoptozę oraz hamować wzrost guza i angiogenezę [17]. Ekspresja receptorów kwasu retinoinowego (RAR) pozwala na wielokierunkowe działanie kwasu retinoinowego hamujące rozrost guza [9, 18, 19].

Ważną rolę w hamowaniu inwazji i rozsiewu odgrywają komórki cząsteczki ad-

Tab. 3. Nowe strategie terapeutyczne

Nowe strategie terapeutyczne:
▶ hamowanie angiogenezy (np. fumagillina, somatostatyna, inhibitory metaloproteaz),
▶ hamowanie lekooporności (np. inhibitory kalmoduliny, nitroimidazole, cyklosporyna),
▶ analogi witaminy A (kwas 13 cis retinoinowy),
▶ terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> – przeciwciała monoklonalne z cytokinami (np. z IL-2), – radioterapia celowana (MIBG),
▶ metody inżynierii genetycznej, transdukcja komórek guza genami immunostymulującymi (np. adenowirusy-IL-2).

hezyjne. Nieprawidłowa budowa lub brak ekspresji tych cząsteczek powodują utratę spójności komórek nowotworowych z macierzą międzykomórkową i ułatwiają ich oderwanie się od guza pierwotnego [17]. Do takich cząsteczek należy m.in. CD44-glikoproteina, która występuje w rozmaitych wariantach, a pewne mutacje tej glikoproteiny (np. v. 6) są charakterystyczne dla fenotypu przerzutowego [17].

Dużą grupę powierzchniowych receptorów adhezyjnych stanowią integryny, odpowiedzialne za interakcję między komórkami a macierzą pozakomórkową. Wśród cząsteczek adhezyjnych wymienia się także zależne od jonów wapnia kadheryny, do których należą cząsteczki N-CAM występujące na powierzchni komórek pochodzenia neuralnego, a więc i na komórkach *neuroblastoma*. [17, 12].

Kolejną grupę markerów molekularnych stanowią cząsteczki wpływające na angiogenezę. Bez możliwości tworzenia naczyń, nowotwór mógłby osiągać nieznaczne rozmiary dochodzące do objętości 1 mm³, a więc rozwój guza jest ściśle związany z angiogenezą. Rozwój naczyń w *neuroblastoma* indukują liczne czynniki uwalniane przez komórki tego nowotworu. Ich wysoka aktywność jest wskaźnikiem agresywności guza [20]. Należą do nich:

- ▶ metaloproteazy i aktywatory plazminogenu – są to enzymy o właściwościach proteolitycznych, a ich rola polega na rozpuszczaniu błony podstawowej naczyń, od których ma być zapoczątkowana angiogeneza,
- ▶ liczne rozpuszczalne czynniki angiogeniczne wpływające na rozrost i migrację komórek endotelium oraz budowę nowych naczyń, jak: BFGF – *basic fibroblast GF*, VEGF – *vascular endothelial GF*, TGF (alfa i beta) – *transforming GF*, EGF – *epidermal GF*, TNF – *tumor necrosis factor*.

Prócz oznaczenia ww. czynników wartościowych, markerem prognozy jest także badanie gęstości mikronaczyń w guzie (przy pomocy znakowanych przeciwciał przeciw endotelium) [17].

Kolejną grupą markerów molekularnych są czynniki różnicowania i dojrzewania guza. Należą do niej substancje o działaniu neurotroficznym, które aktywują specyficzne receptory. Od ich obecności oraz od

ekspresji odpowiednich dla tych substancji receptorów na komórkach nowotworowych zależy zdolność tkanki nowotworowej do dojrzewania [17]. Są to:

- ▶ neurotrofyny (NGF – czynnik wzrostu nerwów, GDNF – neurotrofyny pochodzenia mózgowego, EGF – epidermalny czynnik wzrostu) działające na receptory Trk typu A [21, 22, 23],
- ▶ specyficzne przeciwciała IgM anty NB – działające na receptory dla przeciwciał NB,
- ▶ białka rodziny retinoblastoma pRB, p107, p130, receptory dla białek rodziny retinoblastoma,
- ▶ endoteliny działające na receptory dla endotelin [17].

Wzrost cytokin endogennych i nadmiernej ekspresja ich receptorów błonowych może spowodować przekształcenie normalnej, prawidłowej proliferacji i nasilić proteolityczny rozkład macierzy pozakomórkowej, stwarzając warunki do inwazji [17].

LECZENIE NEUROBLASTOMA

Poszukiwanie biologicznych czynników w *neuroblastoma*, poprzez coraz głębsze rozumienie patogenezy nowotworu pociąga za sobą odkrywanie nowych możliwości terapeutycznych. Obecnie powszechnie przyjęte jest kompleksowe leczenie NB, które obejmuje:

- ▶ wstępną chemioterapię indukcyjną,
- ▶ zabieg operacyjny – polegający na usunięciu guza pierwotnego,
- ▶ chemioterapię uzupełniającą,
- ▶ nieobligatoryjnie radioterapię nałożę po guzie i ewentualne ogniska metastatyczne.

Agresywność stosowanego leczenia dostosowana jest do odpowiednich grup niskiego i wysokiego ryzyka w zależności od wybranych czynników rokowniczych. Wyniki tej terapii są w grupie pacjentów wysokiego ryzyka niezadowalające. Dane na temat wyleczalności *neuroblastoma* w IV stadium zaawansowania różnią się znacznie. W większości, wieloletnie przeżycia dotychczas 10-30 proc. pacjentów.

W Polsce stosowane są obecnie 2 protokoły leczenia: TOKIO i warszawski [24, 25]. Wyniki leczenia wg tych protokołów są porównywalne. Po 3 latach od zakończenia leczenia żyje ok. 30 proc. chorych ze stwierdzonym IV stadium choroby nowotworowej.

Kaneka opublikował w 1999 r. wyniki leczenia *neuroblastoma* w Japonii, gdzie pacjentów z IV stadium zaawansowania klinicznego leczono, stosując wielolekową chemioterapię konwencjonalną, bądź też megaterapię z autologicznym przeszczepem szpiku. Niezależnie od wybranej metody leczenia, 10-letnie przeżycia osiągnęło ok. 30 proc. chorych, jednak czas przeżycia chorych leczonych megaterapią z autologicznym przeszczepem szpiku był dłuższy w porównaniu do grupy chorych leczonych chemioterapią konwencjonalną [26]. W różnych ośrodkach na świecie podejmowane są obecnie próby stosowania megaterapii z autologicznym przeszczepem szpiku. Ladenstein, lecząc tą metodą dzieci z *neuroblastoma* w IV stadium zaawansowania, uzyskał po 2 latach przeżycia wolne od choroby u 43 proc. chorych [27], a Valteau-Couanet i wsp., lecząc niemowlęta z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, uzyskał po 5 latach przeżycia wolne od choroby u 63 proc. [28].

Strategie terapii planowane w najbliższej przyszłości mają obejmować:

- ▶ szerokie badania randomizacyjne oceniające efektywność megaterapii,
- ▶ poszukiwanie nowych alternatywnych metod leczenia pozwalających zastąpić agresywną megaterapię poprzez:
- ▶ identyfikację nowych leków skutecznych w tym nowotworze,
- ▶ uzupełniające metody biologiczne, które mają wyeliminować *chorobę resztkową*.

Nowe kierunki leczenia przedstawiono w tab. 3. [9].

Próby hamowania angiogenezy są realizowane poprzez stosowanie fumagilliny, somatostatyny czy też metaloproteinaz [9]. Trwają poszukiwania leków hamujących lekooporność. Dotychczas badane środki tej grupy, jak: blokery kanału wapniowego, inhibitory kalmoduliny, nitroimidazole, czy też cyklosporyna, wykazują zbyt silne działania uboczne [29]. Duże nadzieje wiąże się z pochodnymi kwasu retinoinowego, zwłaszcza w leczeniu *choroby resztkowej*, ze względu na wielokierunkowe działanie tego leku, hamujące rozrost nowotworu, nasilające apoptozę, a także indukujące dojrzewanie komórek *neuroblastoma* [30].

Podejmowane są próby stosowania terapii celowanej poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w połączeniu z izotopem Jodu (J131) lub z cytokinami, np. IL-2 [9]. Trwają badania kliniczne z zastosowaniem MIBG w tzw. radioterapii celowanej [31]. Wreszcie próbuje się wykorzystać metody inżynierii genetycznej, stosując transdukcję komórek *neuroblastoma* genami immunostymulującymi (np. adenowirusy z IL-2) [9].

Metody te znajdują się w stadium badań przedklinicznych lub w I fazie badań klinicznych. Poszukiwanie biologicznych czynników prognostycznych *neuroblastoma* poprzez coraz głębsze rozumienie patogenezy nowotworu pociąga za sobą jednocześnie odkry-

wanie nowych możliwości terapeutycznych. Przyszłość pokaże, które z tych metod okażą się najbardziej skuteczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Brodeur GM, Castleberry RP. *Neuroblastoma. W: Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo A, Poplack DG (red.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 761-97.
2. Katzenstein HM, Cohn SL. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 43-51.
3. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. *Cancer* 1971; 27: 374-8.
4. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, et al. *Cancer* 1980; 45: 833-9.
5. Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM. *Cancer* 1993; 71: 3173-81.
6. Pritchard J, Hickman JA. *Lancet* 1994; 344: 869-70.
7. Coldmann AJ, Fryer CJM, Elwood JM, et al. *Cancer* 1980; 46: 896-903.
8. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al. *Cancer* 1987; 59: 1853-9.
9. Drożyńska E. *Onkol Pol* 1998; 3-4: 171-3.
10. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 405-16.
11. Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G. *Cancer* 1992; 69: 1921-31.
12. Sasaki H, Yoshida K, Ikeda E, et al. *Cancer* 1998; 82: 1921-31.
13. Weinberg R. *Scientific American* 1996; 275: 62-70.
14. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-77.
15. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ. *J Clin Oncol* 1991; 9: 581-91.
16. Maris JM, White PS, Beltinger CP. *Cancer Res* 1995; 55: 4664-9.
17. Lindblom A, Linder S. *Crit Rev Oncol/Hemat* 1996; 24: 71-96.
18. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA. *Nature* 1990; 345: 224-9.
19. Parkinson DR, Smith MA, Cheson BD. *Sem Oncol* 1992; 19: 734-41.
20. Szala S, Radzikowski Cz. *Nowotwory* 1997; 47: 1-19.
21. Niewiadomska G, Małecki M. *Kosmos* 1998; 47: 21-32.
22. Nakagawara A, Arima-Nakagawara, Scavarda NJ, et al. *N Engl J Med* 1993; 328: 847-53.
23. Eggert A, Ikegaki N, Kisselbach K, et al. *Med Ped Oncol* 1999; 33: 166.
24. Grześkowiak-Melanowska J, Armata J, Bogusławska-Jaworska J. *Ped Pol Supl* 1996; 9: 137-46.
25. Perek D, Dembowska B, Więskowska J, et al. *Med Ped Oncol* 1998; 31: 346.
26. Kaneko M, Tsushida Y, Uchino J, et al. *J Ped Hem/Oncol* 1999; 21: 190-7.
27. Ladenstein R, Urban C, Fiuk FM, et al. *Med Ped Oncol* 1998; 35: 264.
28. Valteau-Couanet D, Benhamon E, Vassal G, et al. *Med Ped Oncol* 1998; 35: 256.
29. Steward DJ, Cripps MCh, Goel R, et al. *Cancer Chem Pharm* 1997; 41: 1-8.
30. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. *New Engl J Med* 1999; 341: 1165-73.
31. Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, et al. *Cancer* 1991; 67: 922-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska**
Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk