

Przerzuty nowotworowe do kości – obraz kliniczny i leczenie

- Przerzuty do kości stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji rozsiewu choroby nowotworowej. Ich obecność pogarsza rokowanie, może być nawet pośrednią lub bezpośrednią przyczyną śmierci. Odpowiednio dobrana terapia pozwala na uzyskanie zmniejszenia dolegliwości fizycznych, zapobiega zdarzeniom kostnym i poprawia jakość życia chorych



**lek.
Jolanta Langowska¹**



**dr hab. n. med.
Monika Rucińska^{1,2}**

¹Centrum Opieki Paliatywnej w Olsztynie

²Klinika Medycyny Paliatywnej i Psychoonkologii, Katedra Onkologii Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Kości stanowią obecnie trzecią (po wątrobie i płucach) co do częstości lokalizację wszystkich zmian przerzutowych u pacjentów z nowotworami. Wynika to z naturalnego przebiegu choroby nowotworowej oraz ze stosunkowo mniejszej penetracji cytostatyków do kości niż do innych tkanek. U części chorych układ kostny jest jedyną lokalizacją przerzutów. Przerzuty do kości stwierdzane są klinicznie u 30-70% pacjentów z nowotworami, w badaniu autopsyjnym obecne są nawet u 80% z nich.

Przerzuty do kości najczęściej rozwijają się w przebiegu:

- szpiczaka mnogiego
- raka piersi
- raka gruczołu krokowego
- raka płuca
- raka pęcherza moczowego
- raka nerki
- raka tarczycy
- czerniaka.

Zmiany przerzutowe w kościach najczęściej są mnogie. Izolowane przerzuty do kości rozpoznaje się tylko w 10% przypadków (głównie w przebiegu raka płuca, tarczycy, nerki).

Najczęściej lokalizują się w:

- kręgach
- kościach miednicy
- kościach długich (udowa, ramienna)
- kościach czaszki
- żebrach
- mostku.

Patofizjologia

Do rozsiewu nowotworu do kości dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną, rzadziej przez bezpośrednie naciekanie struktur kostnych przez nowotwór, sporadycznie drogą układu limfatycznego. W początkowej fazie ogniska przerzutowe rozwijają się w części gąbczastej, a następnie obejmują kość zbitą.

Mechanizm indukcji procesu osteolizy w miejscu przerzutu jest związany z bezpośrednią adhezją komórek nowotworowych do kości oraz uwalnianiem przez nie związków stymulujących aktywność osteoklastów. W prawidłowych warunkach fizjologiczna przebudowa kości opiera się na równowadze procesów tworzenia i resorpcji kości zależnej od kościotwórczego i kościogubnego działania osteoklastów. Mniej więcej 10-15% masy kostnej jest stale w trakcie przebudowy. Równowaga ta ulega zachwianiu na skutek zagnieżdżenia się i dalszego namnażania komórek nowotworowych w kości. Czynność osteoklastów i osteoblastów regulowana jest przez wiele mediatorów i dzięki aktywacji odpowiednich receptorów. Bierze w tym udział układ RANK/RANKL – RANK (receptor activator for nuclear factor κ B) znajduje się na prekursorach i dojrzałych osteoklastach, natomiast RANKL (receptor activator for nuclear factor κ B ligand) jest ligandem osteoprotegeryny (OPG) obecnym na powierzchni osteoblastów. Czynnik RANKL aktywuje osteoblasty, wiążąc się z receptorem RANK na osteoklastach. Proces ten równocześnie indukuje aktywność osteoklastów. Z drugiej strony osteoblasty regulują aktywność osteoklastów poprzez produkowaną przez siebie OPG. W prawidłowych warunkach

osteoprotegeryna, wiążąc się z RANKL, ogranicza jego biodostępność i hamuje dalszą aktywację RANK, a tym samym osteoklastów. Komórki nowotworowe produkują RANKL, który po połączeniu z receptorami RANK zlokalizowanymi na powierzchni osteoklastów zapoczątkowuje ich proliferację, dojrzewanie i nadmierną aktywność uszkadzającą kość. Oprócz tego komórki nowotworowe nasilają rekrutację aktywowanych limfocytów T, które także produkują RANKL. Na jego ekspresję wpływają też cytokiny: interleukiny 1, 6 i 11 (IL-1, IL-6, IL-11), czynnik martwicy guza (TNF- α – tumor necrosis factor- α), glikokortykosteroidy, parathormon, witamina D₃. Interleukiny i TNF- α mogą być wydzielane przez komórki nowotworowe. Uwalniane z komórek nowotworowych białko parathormonopodobne (PTHrP – parathyroid hormone-related peptide) bezpośrednio stymuluje różnicowanie i aktywację osteoklastów.

Osteoblasty i komórki macierzy kostnej uwalniają też wiele mediatorów stymulujących komórki nowotworowe do osiedlania się w kości, np. IL-1, TNF- α , integryny i chemokiny. Komórki zarówno zrębu kości, jak i nowotworowe produkują też czynniki wzrostowe, np. transformujący czynnik wzrostu (TGF- β – transforming growth factor- β) i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF – insulin-like growth factor), które stymulują podziały i hamują apoptozę komórek nowotworowych oraz zwrótnie aktywizują komórki nowotworowe do produkcji czynników, takich jak PTHrP, prostaglandyna E2 czy IL-11. Czynniki te stymulują z kolei resorpcję kości w mechanizmie aktywacji układu RANK/RANKL.

Pewną rolę w rozwoju przerzutów w kościach odgrywa też wytwarzany przez makrofagi czynnik wzrostu ich kolonii (M-CSF – macrophage-colony stimulator factor), przyspieszający dojrzewanie osteoklastów i tym samym aktywizujący osteolizę. Makrofagi i monocyty stymulowane przez komórki nowotworowe wydzielają IL-6, która sama pobudza osteolizę, wzmacnia też osteolityczne właściwości IL-1, TNF i limfotoksyny.

Przerzuty nowotworowe do kości mogą mieć charakter:

- osteolityczny – przewaga procesów bezpośredniej lub pośredniej aktywacji osteoklastów, co prowadzi do ubytku masy kostnej w miejscu przerzutu (głównie w przebiegu szpiczaka, raka piersi, płuca, tarczycy)
- osteoblastyczny – zwiększona aktywność osteoblastów, co prowadzi do przyrostu nieprawidłowej masy kostnej w miejscu przerzutu (głównie w przebiegu raka gruczołu krokowego, piersi)
- mieszany z obecnością ognisk zarówno litycznych, jak i blastycznych (w przebiegu raka piersi, raka płuca).

Niezależnie, czy są to przerzuty osteolityczne, osteoblastyczne, czy mieszane, uszkodzeniu ulega prawidłowa struktura kości, dochodzi do osłabienia ich stabilności i odporności mechanicznej, a w efekcie do wystąpienia złamań patologicznych ze wszystkimi negatywnymi tego konsekwencjami.

Obraz kliniczny

Objawami klinicznymi przerzutów nowotworowych do kości są:

- ból
- patologiczne złamanie
- hiperkalcemia

PACJENT W TRAKCIE LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

- supresja szpiku
- objawy neurologiczne.

Ból jest najczęstszym objawem klinicznym przerzutów do kości, a jego charakter i nasilenie zależą od lokalizacji oraz rodzaju i wielkości ognisk przerzutowych. Wyprzedza on często pojawienie się zmian widocznych w badaniach radiologicznych. Przerzuty do obciążanych osiowo kości długich wcześniej manifestują się bólem w przeciwieństwie do zmian przerzutowych w kościach płaskich, które przez długi czas mogą nie objawiać się bólem aż do wystąpienia złamania patologicznego. Tylko ok. 30% pacjentów z przerzutami do kości nie zgłasza dolegliwości bólowych.

Ból kostny w chorobie nowotworowej ma charakter mieszanego receptorowo-neuropatyczny. Receptory bólowe są zlokalizowane w okostnej, a ich drażnienie przez prostaglandyny oraz cytokiny prozapalne (produkowane przez komórki zarówno nowotworowe, jak i układu immunologicznego) powoduje ból. Pod wpływem cytokin może dochodzić do patologicznego rozkrzewiania nerwów, co sprawia, że ból kostny szybko nabiera komponenty neuropatycznej. Poza tym włókna nerwowe unerwiające kość mogą też ulegać mechanicznemu drażnieniu lub uszkodzeniu w wyniku niszczenia kości na drodze naciekania okostnej, destrukcji beleczek kostnych, zwiększenia ciśnienia wewnątrzkościowego, powstawania naprężeń mechanicznych, co także prowadzi do bólu o charakterze neuropatycznym.

Ból kostny ma zazwyczaj charakter:

- głęboki
- zlokalizowany
- początkowo napadowy, później stały
- samoistny
- nasilający się podczas ruchu
- nasilający się w nocy
- nasilający się pod wpływem ciepła
- ograniczający ruchomość.

W badaniu fizykalnym stwierdza się:

- bolesność uciskową
- wzmożone, bolesne napięcie mięśniowe
- ograniczenie ruchomości
- czasami obrzęk.

Złamania patologiczne są najpoważniejszymi powikłaniami przerzutów do kości. Powstają one pod wpływem błahego urazu, nacisku lub napięcia mięśniowego, które nie powodują uszkodzenia w przypadku kości niezmięnionej chorobowo. Występują u mniej więcej 5-15% pacjentów z przerzutami do kości. W ponad 50% przypadków dotyczą kości udowej, ramiennej, kręgow, kości łonowej.

Czynnikami ryzyka złamań patologicznych są:

- przerzuty lityczne
- nacieki obejmujący ponad 2/3 warstwy korowej kości
- lokalizacja nacieku w miejscu narażonym na występowanie dużych obciążeń, np. szyjka kości udowej.

Złamania patologiczne zwiększają dolegliwości bólowe i powodują znaczne ograniczenie ruchomości kończyn.

Groźnym powikłaniem jest kompresja rdzenia kręgowego spowodowana uszkodzeniem kręgu, zmniejszeniem jego wysokości, wpukaniem się kręgu w kierunku rdzenia kręgowego.

Ograniczenie ruchomości i długotrwałe pozostawanie w pozycji przymusowej – siedzącej lub leżącej, prowadzą do zaniku mięśni, powstawania odleżyn, zakażenia układu moczowego, oddechowego, uniemożliwiają uczestnictwo w życiu społecznym i rodzinnym, a nawet samowystarczalność w codziennych czynnościach, co prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia.

Hiperkalcemię rozpoznaje się w przypadku zwiększenia stężenia wapnia w surowicy krwi $>2,75$ mmol/l. Przerzuty do kości są jej najczęstszą przyczyną u chorych na nowotwory. Zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi występuje u ok. 10-20% pacjentów z przerzutami do kości. Najczęściej ma to miejsce u chorych na szpiczaka, raka piersi, płuca, nerki. Zwiększenie stężenia wapnia jest następstwem zwiększonej resorpcji kostnej i uwalniania wapnia, jego zmniejszonego wydzielania w dystalnych odcinkach kanalików nerkowych oraz jego zwiększonej reabsorpcji w proksymalnych odcinkach kanalików nerkowych.

Objawy kliniczne hiperkalcemii są niecharakterystyczne – może ona przebiegać również bezobjawowo. Do najczęstszych symptomów należą:

- brak apetytu
- bóle brzucha
- nudności, wymioty
- zaparcia
- wielomocz
- odwodnienie
- tachykardia
- wzrost ciśnienia tętniczego
- bóle głowy
- osłabienie siły mięśniowej
- ogólne osłabienie, zmęczenie
- splątanie
- senność.

Objawy supresji szpiku kostnego dotyczą wszystkich linii układu krwiotwórczego.

Objawy neurologiczne, takie jak mielopatia, niedowłady, porażenia, mogą rozwijać się w wyniku:

- zniszczenia warstwy korowej trzonu kręgu i nacieku na tkanki przykręgosłupowe
- nacieku na przyległe nerwy rdzeniowe
- złamania patologicznego kręgu
- niestabilności kręgosłupa
- ucisku rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych przez masę guza w trzonie kręgu lub przez złamane fragmenty kręgu i przesunięty dysk.

Diagnostyka

Charakterystyczny obraz kliniczny sprawia, że rozpoznawanie wstępne rozsiewu do kości można ustalić na podstawie dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego.

PACJENT W TRAKCIE LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

Konieczne jest jednak potwierdzenie w badaniach obrazowych. W tym celu wykorzystuje się:

- badanie rentgenowskie
- scyntyografię kości
- tomografię komputerową
- rezonans magnetyczny
- pozytonową tomografię emisyjną.

Zazwyczaj nie ma konieczności potwierdzania rozpoznania badaniem histopatologicznym, chociaż w przypadku leczenia operacyjnego zmian przerzutowych w kościach wskazane jest pobranie materiału do badania histopatologicznego.

Leczenie

Celem leczenia jest miejscowa kontrola guza, zapobieganie powstawaniu kolejnych przerzutów, zachowanie lub przywrócenie funkcji kości, zmniejszenie liczby tzw. zdarzeń (powikłań) kostnych i wydłużenie czasu do ich powstania oraz zniesienie lub złagodzenie dolegliwości bólowych związanych z obecnością przerzutów w kości. Leczenie pacjentów z przerzutami do kości powinno być postępowaniem wielodyscyplinarnym, a decyzje o jego rodzaju i sekwencji powinny być podejmowane przez zespół wielodyscyplinarny.

Leczenie związane z przerzutami do kości dzieli się na systemowe i miejscowe.

W terapii systemowej wykorzystuje się:

- cytostatyki i leki celowane oraz hormonoterapie
- radioterapię
- leczenie chirurgiczne
- leki modyfikujące metabolizm kostny
- działania zmniejszające hiperkalcemię
- leczenie przeciwbólowe.

Cytostatyki i leki celowane oraz hormonoterapia stosowane są jako paliatywne leczenie onkologiczne, którego celem jest zatrzymanie postępu choroby, dalszych uszkodzeń kości i związanych z tym powikłań oraz wydłużenie życia.

Radioterapia jest z powodzeniem stosowana w przerzutach do kości jako leczenie przeciwbólowe, stabilizujące kości i bezpośrednio niszczące komórki nowotworowe.

Wskazaniami do napromieniania są:

- ból
- ucisk lub zagrożenie uciskiem rdzenia kręgowego
- złamanie patologiczne lub zagrażające złamanie.

Radioterapia prowadzi do zmniejszenia wielkości zmian nowotworowych w kościach, zahamowania wydzielania mediatorów zapalnych, bezpośredniego zahamowania aktywności osteoklastów. Pozytywny efekt przeciwbólowy obserwuje się u ponad 80% napromienianych chorych, niezależnie od typu histologicznego i punktu wyjścia nowotworu. Całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych obserwuje się u blisko 40% pacjentów. Największa skuteczność radioterapii ma miejsce u chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego oraz w przypadku przerzutów do kości długich i kręgosłupa. Wykorzystuje się różne schematy frakcjonowania

dawk, jednak najczęściej stosowane są pojedyncze frakcje – u wybranych pacjentów leczenie trwa 4-5 dni.

Generalnie nie wykazano znamienne korzystniejszego wpływu radioterapii frakcjonowanej niż radioterapii pojedynczą dawką. Złagodzenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych ma miejsce po kilku dniach od napromieniania (5-14 dni). W przypadku mnogich przerzutów do kości możliwe jest tzw. napromienianie połowy ciała (HBI – hemibody irradiation). Odpowiednio górną lub dolną część napromienia się pojedynczą dawką. Dobry efekt przeciwbólowy uzyskuje się u blisko 75% chorych. Ze względu na dużą objętość różnych tkanek w obszarze napromienianym leczenie to obciążone jest licznymi powikłaniami i wymaga odpowiedniego przygotowania oraz zastosowania działań minimalizujących ewentualne działania uboczne. Alternatywą dla HBI, głównie u chorych ze zmianami o charakterze osteosklerotycznym i mieszanym, jest dożylne zastosowanie radioizotopów (stront, samar). Zmniejszenie dolegliwości bólowych obserwuje się u 70-80% pacjentów otrzymujących izotopy promieniotwórcze. Terapia powoduje jednak wiele uciążliwych powikłań, związanych m.in. z uszkodzeniem szpiku, co znacznie ogranicza możliwości wykorzystania tej metody.

Możliwe jest też stosowanie dichlorku radu (Ra^{223}) u pacjentów z przerzutami raka gruczołu krokowego do kości, co nie tylko istotnie wydłuża czas do pierwszego zdarzenia kostnego, lecz także poprawia czas całkowitego przeżycia pacjentów.

Postępowanie chirurgiczne powinno być zawsze brane pod uwagę, o ile występuje:

- znaczne ryzyko wystąpienia złamania patologicznego kości długich
- złamanie patologiczne kości długich
- uszkodzenie kręgow wymagające stabilizacji i/lub odbarczenia ucisku rdzenia kręgowego.

W przypadku złamań patologicznych rutynowe unieruchomienie kończyny w gipsie rzadko okazuje się postępowaniem skutecznym, ponieważ nie prowadzi do zrostu, a utrudnia pielęgnację i przyspiesza występowanie powikłań ogólnoustrojowych. Leczenia chirurgicznego wymaga 10-20% chorych z przerzutami do kości. Stabilizacja złamań patologicznych zmniejsza nasilenie bólu, pozwala na uniknięcie zaników mięśniowych i przywrócenie sprawności ruchowej, zmniejsza liczbę powikłań zatorowo-zakrzepowych, ostatecznie poprawiając jakość życia chorego. Jeżeli jest to możliwe, usuwa się ognisko przerzutowe, kość stabilizuje się protezą lub wstawieniem odpowiednich prętów śródszpikowych. Profilaktyczne leczenie ortopedyczne wskazane jest w przypadku zajęcia >50% części korowej kości długiej, co bezpośrednio zagraża złamaniem. Pacjenci po leczeniu operacyjnym poddawani są zwykle następowej radioterapii i odpowiedniej rehabilitacji. W przypadku istnienia przeciwwskazań medycznych do wykonania zespolenia wewnętrznego oraz u chorych w okresie terminalnym możliwe jest wykonanie stabilizacji zewnętrznej. Wskazaniem do operacji neurochirurgicznej jest ucisk rdzenia kręgowego spowodowany złamaniem kręgu. Po chirurgicznym odbarczeniu zazwyczaj konieczna jest następowa radioterapia.

PACJENT W TRAKCIE LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

Leki wpływające na czynność osteoklastów

Bisfosfoniany (dwufosfoniany) są syntetycznymi analogami pochodnych kwasu pirofosforowego. Wskazaniami do ich stosowania są:

- przerzuty z przewagą procesów litycznych
- ból spowodowany przerzutami do kości
- hiperkalcemia.

Mechanizm działania bisfosfonianów polega przede wszystkim na pośrednim hamowaniu aktywności osteoklastów w wyniku zapobiegania uwalnianiu cytokin z podścieliska. Poza tym bisfosfoniany działają bezpośrednio na osteoklasty, hamując aktywność kościogubną osteoklastów, powstawanie dojrzających osteoklastów z komórek prekursorowych oraz indukowanie apoptozy osteoklastów. Bisfosfoniany zmniejszają adhezję komórek nowotworowych do tkanki kostnej i ich wpływ na równowagę między aktywnością osteoblastów a osteoklastów.

Niestety znamienne korzystne efekty ich działania obserwowane są jedynie w przypadku przerzutów do kości w przebiegu raka piersi i gruczołu krokowego. U chorych na raka piersi z przerzutami do kości bisfosfoniany w znamienny sposób zmniejszają częstość powikłań (zdarzeń) kostnych: złamań patologicznych, kompresji rdzenia, epizodów hiperkalcemii, konieczności leczenia operacyjnego złamań lub zastosowania radioterapii. Zmniejszenie nasilenia bólu kostnego obserwuje się u 60-75% pacjentów leczonych bisfosfonianami. Dochodzi też do nieznacznej poprawy jakości życia. Podobnie w przebiegu raka gruczołu krokowego z obecnością przerzutów do kości stosowanie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko zdarzeń kostnych. U chorych na inne nowotwory lite nie wykazano wpływu bisfosfonianów na występowanie zdarzeń kostnych.

Denozumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 charakteryzujące się wysokim powinowactwem do RANKL, co wpływa na interakcję RANK/RANKL, hamując powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów oraz zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Lek może też zapobiegać inwazji tkanki kostnej przez komórki nowotworowe.

Wskazaniem do stosowania denozumabu jest zapobieganie powikłaniom kostnym. U pacjentów z rakiem zarówno piersi, jak i gruczołu krokowego z przerzutami do kości obserwowano po zastosowaniu denozumabu zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń kostnych, znamienne opóźnienie momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, bez wpływu na wydłużenie i jakość życia.

Farmaceutyki wpływające na metabolizm kości mogą prowadzić do hipokalcemii. Dlatego też stężenie wapnia w surowicy krwi powinno być regularnie monitorowane, a deficyt witaminy D uzupełniany doustną suplementacją.

ABSTRACT

Bony metastases – clinical presentation and treatment

Bones are among the most common sites of metastatic tumours. The presence of metastases has an adverse prognostic effect and may even be an indirect or direct cause of death. Bony metastases are also one of the most common causes of pain in patients with advanced cancer. Complications such as limited mobility, pathological fractures or hypercalcaemia significantly compromise function and everyday functioning and adversely affect patients' quality of life. Bony metastases may also be a social problem as they negatively affect the emotional state of both the patients and their families or carers, making it impossible to fulfill particular functions in the family and in society and thus disrupting family and social lives. Appropriate therapy serves to alleviate the physical symptoms, prevent bony events and improve patients' quality of life.

Leczenie hiperkalcemii

W przypadku stwierdzenia hiperkalcemii w przebiegu przerzutów do kości poleca się:

- nawodnienie dożylnie
- wymuszoną diurezę
- ograniczenie podaży wapnia i witaminy D
- bisfosfoniany
- glikokortykosteroidy.

Terapia przeciwbólowa jest nieodzownym elementem leczenia chorych z przerzutami do kości. Farmakoterapia bólu oparta jest na trójstopniowej drabinie analgetycznej wg wytycznych World Health Organization (WHO). W przypadku bólu o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Przy bardziej nasilonych dolegliwościach wskazane jest zastosowanie słabych lub silnych opioidów. Kortykosteroidoterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku kompresji rdzenia kręgowego. Ze względu na długi czas działania oraz brak efektu mineralokortykotropowego najczęściej stosowany jest deksametazon. Z powodu częstego współistnienia komponenty neuropatycznej bólu kostnego polecana jest terapia wspomagająca nakierowana na łagodzenie tego typu bólu (leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe) i zmniejszająca napięcie mięśni szkieletowych.

Podsumowanie

Przerzuty do kości stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji rozsiewu choroby nowotworowej. Ich obecność pogarsza rokowanie, może być nawet pośrednią lub bezpośrednią przyczyną śmierci. Przerzuty do kości są także jedną z najczęstszych przyczyn bólu w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. Powikłania, takie jak ograniczenie mobilności, złamania patologiczne, hiperkalcemia, w istotny sposób upośledzają stopień sprawności, utrudniają normalne funkcjonowanie i niekorzystnie wpływają na jakość życia chorych. Przerzuty do kości mogą być również problemem psycho-społecznym, wpływają bowiem negatywnie na stan psychiczny nie tylko samych pacjentów, lecz także ich rodzin i opiekunów, uniemożliwiają pełnienie odpowiednich funkcji rodzinnych i społecznych, a tym samym zaburzają życie rodzinne i społeczne. Odpowiednio dobrana terapia pozwala na uzyskanie zmniejszenia dolegliwości fizycznych, zapobiega zdarzeniom kostnym i poprawia jakość życia chorych.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Monika Rucińska
Klinika Medycyny Paliatywnej i Psychoonkologii,
Katedra Onkologii, Collegium Medicum,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
e-mail: monika.rucinska@uwm.edu.pl

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Zalecane piśmiennictwo na str. 13