

Adjuvantní chemoterapie u vysoce rizikového karcinomu endometria

Renata Soumarová^{1, 2, 3}, Markéta Těžká¹, Dana Vráblová¹, Lenka Teglová¹,
Pavel Bartoš⁴, Martin Trhlík⁴, Robert Bučko⁴

¹Oddělení radioterapie a onkologie, Nemocnice Nový Jičín a.s. a Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

³Onkologické oddělení, Vzdělávací a výzkumný institut Agel o.p.s., Nemocnice Nový Jičín a.s.

⁴Oddělení gynekologie, Nemocnice Nový Jičín a.s. a Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

Zlatým standardem léčby karcinomu endometria je chirurgická léčba. Adjuvantní radioterapie ve formě brachyterapie či zevní radioterapie je indikována u středně a vysoce rizikového karcinomu, kde snižuje zejména výskyt lokoregionální recidivy. U vysoce rizikového karcinomu jsou však pacientky ohroženy i generalizací onemocnění, což je důvodem pro zvažování zařazení adjuvantní chemoterapie do léčebného schématu. Chemoterapie může být použita současně s radioterapií jako konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenčně po skončení radioterapie. Článek popisuje výsledky prací, které použily adjuvantní chemoterapii. Výsledky nejsou zatím zcela jednoznačné, na závěry velkých studií stále čekáme. Přesto u vysoce rizikového karcinomu endometria již dnes v klinické praxi zvažujeme použití chemoterapie.

Klíčová slova: vysoce rizikový karcinom endometria, adjuvantní chemoterapie, chemoradioterapie.

Adjuvant chemotherapy in high-risk endometrial carcinoma

Surgical treatment is the gold standard for treating endometrial carcinoma. Adjuvant radiotherapy in the form of brachytherapy or external radiotherapy is indicated in moderate and high-risk carcinoma where it particularly reduces the rate of locoregional recurrence. In high-risk carcinoma, however, patients are also at risk of disease generalization, which is the reason for considering the inclusion of adjuvant chemotherapy in the treatment regimen. Chemotherapy can be used concomitantly with radiotherapy as concomitant chemoradiotherapy or sequentially after radiotherapy termination. The article describes the results of papers that have utilized adjuvant chemotherapy. The results have not been entirely unequivocal so far, and the conclusions of large studies are yet to be published. Still, in high-risk endometrial carcinoma, the use of chemotherapy is currently taken into consideration in the clinical practice.

Key words: high-risk endometrial carcinoma, adjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy.

Onkologie 2015; 9(4): 199–201

Úvod

Karcinom endometria je nejčastěji se vyskytujícím gynekologickým nádorem. Jeho incidence v ČR byla v roce 2012 35,3 žen na 100 000, každoročně se tedy jedná zhruba o 1 887 nových případů a jejich počet neustále roste. Ve stadiu I a II je zachyceno asi 72,5 % případů (1).

Primární léčbou nemetastatického onemocnění je radikální chirurgický výkon, jehož rozsah se řídí pokročilostí onemocnění. Indikace následné adjuvantní léčby vychází ze stadia dle FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology), a dle rozdělení do tří skupin dle přítomnosti rizikových faktorů (nízké, střední a vysoké). Dvě velké randomizované studie (PORTEC a GOG) potvrdily přínos adjuvantní radioterapie (RT) u časných stadií zejména pro lokální kontrolu onemocnění (2, 3). Studie provedená skupinou Gynecologic Oncology Group (GOG) navíc zjistila, že snížení rizika recidivy je obzvláště významné u podskupiny žen se středně vysokým až vysokým rizikem se třemi rizikovými faktory („grade“ nádoru 2 nebo 3, lymfovaskulární invaze a invaze zevní třetiny myometria), u žen ve věku 50 nebo více let s výskytem dvou rizikových fak-

torů a u žen ve věku 70 a více let s jedním rizikovým faktorem (3). Uvedené rizikové faktory našly uplatnění v klinické praxi a v designu soudobých klinických hodnocení u pacientek s endometriálním karcinomem. Nedávno publikovaná retrospektivní studie se zatím největším souborem nemocných (382 pacientek) prokázala při použití adjuvantní radioterapie (RT) zlepšení lokální kontroly onemocnění i celkového přežití u vysoce rizikového karcinomu (4). U středního rizika s rizikovými faktory je tedy standardně indikována adjuvantní radioterapie (RT) ve formě brachyterapie, jejíž efektivitu prokázala studie PORTEC 2 (5) a u vysokého rizika kombinace se zevní radioterapií.

Pacientky s karcinomem endometria vysokého rizika jsou však kromě lokální recidivy ohroženy i velkou pravděpodobností generalizace, což je důvodem pro zvažování podání adjuvantní chemoterapie. Není ale ještě zcela jasné, zda podání radioterapie (RT) i chemoterapie (CHT) je opravdu efektivnější než radioterapie samotná. Není také jasné, zda je vhodné konkomitantní podání chemoradioterapie (CHT/RT) či sekvence jednotlivých metod. Těmto otázkám se věnují

dvě probíhající studie, jejichž výsledky zatím nejsou k dispozici (GOG 249 a PORTEC-3) (6, 7).

Kombinace zevní radioterapie s chemoterapií může na jedné straně pro pacientky s vysokým rizikem znamenat zlepšení celkového přežití, na druhou stranu však může vést k nárůstu gastrointestinální a hematologické toxicity, s rizikem zhoršení poléčebné kvality života.

Výsledky studií

Studie hodnotící význam adjuvantní chemoterapie u endometriálního karcinomu byly prováděny již před několika desetiletími. Většinou však jejich výsledky přínos chemoterapie ne-prokázaly. V randomizované prospektivní studii GOG-34 z roku 1990 byla použita adjuvantní chemoterapie s doxorubicinem a/nebo radioterapie (8). Studie zahrnovala 181 pacientek a byla ukončena kvůli pomalému náboru pacientek. Mezi oběma rameny nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly ve výskytu recidiv, v přežití bez progresu (PFS) ani v celkovém přežití (OS).

Italská skupina před několika lety provedla randomizované klinické hodnocení srovnávající adjuvantní chemoterapii s radioterapií u vysoce

rizikových pacientek (9). V rámci této studie bylo zařazeno 345 pacientek s onemocněním buď ve stadiu III, nebo ve stadiu IC-II „grade“ 3 a s myometriální invazí větší než 50% k adjuvantní léčbě kombinací cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP) v porovnání se zevní radioterapií. Nebyl pozorován podstatný rozdíl v OS ani v PFS. Celkové přežití v délce 3 roky, 5 let a 7 let bylo zaznamenáno u 78%, resp. 69%, resp. 62% ve skupině léčené RT a 76%, resp. 66%, resp. 62% ve skupině léčené CAP. Léčba zářením oddálila vznik lokálních recidiv, CHT vedla k oddálení tvorby metastáz, nicméně tyto trendy nebyly statisticky významné.

Japonská gynekologicko-onkologická skupina (Japanese Gynecologic Oncology Group) provedla randomizovanou studii zahrnující 385 žen, z nichž 193 absolvovalo radioterapii pánve (RT) a 192 chemoterapii CAP ve třech nebo více cyklech (10). Stejně jako v italské studii nebyl prokázán celkový rozdíl v pětiletém PFS (RT 83%, CAP 82%) ani v pětiletém celkovém přežití (RT 85%, CAP 87%).

Kuoppala a spol. publikoval výsledky randomizované studie srovnávající pooperační ozařování s kombinací radioterapie plus chemoterapie u 156 pacientek (11). Přidání chemoterapie k radioterapii v této studii nevedlo k prodloužení OS ani ke snížení četnosti recidiv.

V retrospektivní studii Jutze (s mediánem sledování 27 měsíců) u pacientek s vysoce rizikovým endometriálním karcinomem (12), mělo relaps 7,3% pacientek (z toho jedna i lokální recidivu).

Konkomitantní CHT/RT hodnotila čínská studie (13). Použila karboplatinu a paklitaxel, avšak v týdenním režimu současně s RT a následně po skončení konkomitance další dva cykly CHT. Bylo hodnoceno 31 pacientek. Lokální recidiva nebyla zaznamenána, 16% žen mělo vzdálený relaps. Stadium III zde měla však pouze polovina žen (58%).

Výsledky uvedených studií se však nedají jednoznačně srovnávat, jelikož zařazené pacientky měly různá stadia nemoci (v některých např. v poslední uvedené byla menšina pokročilejších studií) a různé histologické typy.

Studie GOG-122 srovnávala ozařování celé břišní dutiny s chemoterapií doxorubicinem/cisplatinou u pacientek s optimálním debulkingem ve stadiu III/IV (14). Rozdíl v přežití bez progresu onemocnění i v celkovém pětiletém přežití mezi oběma léčebnými rameny byl statisticky signifikantní. Chemoterapie příznivě ovlivnila četnost selhání léčby ve formě vzdálených metastáz. Studie GOG-122 poprvé prokázala přínos adjuvantní chemoterapie pro přežití ve srovnání s radioterapií, avšak zde se jednalo o lokálně pokročilejší onemocnění.

Studie GOG-184 srovnávala dva různé režimy chemoterapie u vysoce rizikových, adjuvantně léčených pacientek (15). Všechny ženy absolvovaly radioterapii (ozařování pánve nebo pánve plus paraaortálních uzlin) následovanou buď chemoterapií AP (šest cyklů cisplatiny 50 mg/m² plus doxorubicin 45 mg/m²), nebo TAP (šest cyklů cisplatiny 50 mg/m² plus doxorubicin 45 mg/m² plus paklitaxel 160 mg/m²). Přibližně 80% pacientek absolvovalo šest cyklů terapie. Byla zaznamenána tři úmrtí na střevní komplikace a jedno úmrtí na selhání ledvin. Nejčastějšími a nezávažnějšími nežádoucími účinky v rameni s paklitaxelem byly hematologické nežádoucí příhody, senzorická neuropatie a myalgie ($p < 0,01$). Procentuální podíl přeživších pacientek bez recidiv po 36 měsících činil 62% pro AP oproti 64% pro TAP.

Dále byla provedena dvě randomizovaná klinická hodnocení (NSGO-EC-9501/EORTC-55991 a MaNGO ILIAD-III) s cílem objasnit, zda sekvenční kombinace chemoterapie a radioterapie vede k prodloužení PFS u vysoce rizikového endometriálního karcinomu (16). 534 pacientek bylo randomizováno do ramen s adjuvantní radioterapií s použitím nebo bez použití sekvenční chemoterapie. Chemoterapie mohla být podána před radioterapií nebo po radioterapii a byl povolen velký počet různých režimů. Kombinovaná forma léčby byla spojena s 36% snížením rizika relapsu nebo úmrtí (poměr rizika [HR] = 0,64; 95% CI: 0,41–0,99; $p = 0,04$) a celkové přežití (OS) dosáhlo statistické významnosti (HR = 0,69; CI: 0,46–1,03; $p = 0,07$). Specifické přežití bylo významné a upřednostňovalo použití adjuvantní chemoterapie (HR = 0,55; CI: 0,35–0,88; $p = 0,01$).

Další GOG studie 209 je rozsáhlá studie k ověření non-inferiority režimu karboplatina (AUC6)/paklitaxel (175 mg/m²) oproti TAP (17). Uspořádání této studie bylo odůvodněno třemi argumenty. Za prvé: Režim karboplatina plus paklitaxel se již široce používá v terapii endometriálního karcinomu na základě slibných výsledků studií fáze II. Za druhé: Na rozdíl od TAP má tato dvojkombinace tu výhodu, že se podává v jediném dni a nikoli během dvou dnů. A co je nejdůležitější, při použití kombinace karboplatina/paklitaxel odpadá riziko srdeční toxicity spojené s doxorubicinem, která vzbuzuje značné obavy u adjuvantně léčených pacientek. Studie GOG-209 zahrnovala pacientky s měřitelným pokročilým/rekurentním onemocněním, pacientky s neměřitelným onemocněním stadia IV, jako jsou např. pacientky s optimálním debulkingem nádoru ve stadiu IV ve studii GOG-122, a pacientky s onemocněním stadia III. Studie ukončila sběr dat v roce 2009 a údaje jsou stále analyzovány.

Probíhající evropská studie (PORTEC-3) provádí náhodný výběr pacientek ve stadiu FIGO IBG3, ICG3, II G3 a všech pacientek ve stadiu IIIA a IIIC k léčbě samotným ozařováním pánve nebo kombinací chemoterapie/radioterapie s následnou konsolidační chemoterapií (18). Chemoterapie/radioterapie zahrnuje použití cisplatiny v dávce 50 mg/m² ve dnech 1 a 22. Konsolidační chemoterapie využívá kombinace karboplatiny (AUC 5) a paklitaxelu (175 mg/m²) ve čtyřech cyklech. Předpokládá se, že do studie bude zařazeno celkem 800 pacientek.

V současné době publikovaná studie GOG-249 srovnává standardní léčbu (ozařování celé pánve) s experimentální léčbou (brachyterapie poševního pahýlu následovaná třemi cykly chemoterapie paklitaxel plus karboplatina) u pacientek s vysoce rizikovým časným stadiem endometriálního karcinomu (19). Primárním cílem bylo stanovit, zda léčba ve formě brachyterapie poševního pahýlu následovaná třemi cykly chemoterapie snižuje četnost recidiv nebo úmrtí (tj. zda prodlužuje přežití bez recidiv) v porovnání s radioterapií pánve. Výsledky po 33 měsících sledování ukazují vysoký stupeň lokální kontroly. Lokální recidiva po 3 letech v oblasti pochvy je 1,9% a v oblasti pánve 2,4% (20). Zařazeny byly pacientky maximálně stadia IIB.

Skupina GOG otevřela další studii GOG-258 pro pacientky s optimálně cytoredukovaným stadiem III a IVA a tato studie má ověřit hypotézu, že použití moderní radioterapie podávané s cisplatinou a následované systémovou chemoterapií povede ke zlepšení výsledků (21). Studie je důležitá v tom, že by mohla určit nový standard péče pro ženy s optimálně cytoredukovaným endometriálním karcinomem ve stadiu III nebo IVA a navazuje na předchozí zkušenosti skupiny GOG a skupiny RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). První výsledky se očekávají v roce 2016, bylo zařazeno celkem 804 pacientek.

Důležitá jsou i data ohledně toxicity adjuvantní chemoterapie. Akutní toxicita byla hodnocena v německé prospektivní studii (22). Hodnoceno bylo 35 žen z několika institucí. Hematologická toxicita stupně 3 a 4 byla u 25,6% pacientek. Nehematologická toxicita stupně 3 a 4 v uvedené studii byla méně než 3%. V německé studii byly nejdříve po operaci podány 4 cykly chemoterapie (karboplatina 5 AUC + paklitaxel 175 mg/m²) a sekvenčně bylo provedeno ozařování pánve. Predominantně hematologická toxicita byla popsána i v další práci (23). Hematologická toxicita stupně 3 zde byla u 9,8% pacientek v rameni s chemoradioterapií a u 6% s radioterapií. CHT/RT byla však spojena s nižší incidencí relapsu.

Tabulka 1. Studie s adjuvantní chemoterapií nebo konkomitantní chemoradioterapií u karcinomu endometria

Studie	Počet pac.	Stadia	Režim	Výsledek	Rozdíl
GOG-34, 1990 (8)	181	I, II (s rizikovými faktory*)	RT + doxorubicin nebo jen RT	Bez rozdílu v OS, PFS a LC	nesignifikantní
CONSORT, 2006 (9)	345	IC G3, II G3 s myometriální invazí > 50%, a stadiem III	RT nebo CHT (CAP)	5leté OS 69 % vs. 66 % 5letý PFS 63 % vs. 63 %	nesignifikantní
Japonská studie, 2008 (10)	385	IC G3, II nebo IIIA	RT nebo CHT (CAP)	5leté OS 85,3 % vs. 86,7 % 5letý PFS 83,5 % vs. 81,8 %	nesignifikantní
Kuoppala, 2008 (11)	156	IA-B G3, IC-III A G1-3	RT nebo RT + CHT (CEP) sekvenčně	5letý DFS 84,7 % vs. 82,1 %	nesignifikantní
GOG 122, 2006 (12)	422	III, IV s reziduem < 2 cm	RT (WAI) nebo CHT (AP)	5leté OS 38 % vs. 50 %	signifikantní
GOG 184, 2009 (13)	552	IV s optimálním debulkingem	RT + CHT (AP) nebo RT + TAP	RFS 62 % vs. 64 %	nesignifikantní
NSGO-EC-9501/EORTC-55991 and MaNGO ILIAD-III, 2010 (14)	534	I G3, II G3, III	RT nebo CHT	OS PFS	signifikantní (p = 0,07) ve prospěch CHT Lepší v rameni s CHT (p = 0,009)
GOG 249, 2015 (18)	68	I, II G3 nebo clear cell	RT (BRT) nebo BRT + CHT	dobrá lokální kontrola v obou ramenech	nesignifikantní

*Rizikové faktory: myometriální invaze > 50%, N+, cervikální postižení, metastázy v adnexech

Výsledky studií s použitím adjuvantní chemoterapie či chemoradioterapie jsou uvedeny v tabulce 1.

Závěr

Dosavadní výsledky studií s podáním chemoterapie u karcinomu endometria prokazují zlepšení přežití bez nemoci a celkového přežití zejména u pokročilého onemocnění stadia III. V současné době očekáváme výsledky dalších velkých randomizovaných studií u vysoce rizikového karcinomu endometria. Endometriální karcinom je však heterogenní skupinou a analýzy na molekulární úrovni budou jistě v budoucnu schopny lépe definovat skupinu nemocných, která bude profitovat z adjuvantní systémové léčby. S velkou pravděpodobností, přinesou-li další studie přesvědčivé důkazy, se dále bude jednat o systémovou léčbu postavenou nejen na podání běžných cytostatik, ale také o léčbu cílenou, či kombinovanou.

Literatura

- www.svod.cz
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000; 355: 1404–1411.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004; 92: 744–751.
- Elshaikh MA, Vance S, Suri JS, Mahan M, Munkarah A. Improved survival endpoints with adjuvant radiation treatment in patients with high-risk early-stage endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 88(2): 351–356.
- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010; 375(9717): 816–823.

6. Gynecologic Oncology Group (GOG) study 0249 Protocol. Available at: <https://www.ctsu.org/public/data/protocols/GOG/GOG-0249/schema.pdf>. Accessed August 30, 2013.

7. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC-3) study. Available at <http://www.clinicalresearch.nl/portec3/> Accessed August 30, 2013.

8. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1990; 36: 166–171.

9. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial. Br J Cancer. 2006; 95: 266–271.

10. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2008; 108: 226–233.

11. Kuoppala TJ, Tomas E, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: Randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. Gynecol Oncol. 2008; 110: 190–195.

12. Jutzi L, Hoskins P, Lim P, Aquino-Parsons C, Tinker A, Kwon JS. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2013; 131(3): 581–585.

13. Wen Q, Shao Z, Yang Z. Concomitant paclitaxel plus carboplatin and radiotherapy for high-risk or advanced endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013; 23(4): 685–689.

14. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006; 24: 36–44.

15. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2009; 112: 543–552.

16. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010; 46: 2422–2431.

17. NCT00063999 study synopsis. Combination Chemotherapy in Treating Patients with Stage III, Stage IV, or Recurrent Endometrial Cancer. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00063999>) Updated April 23, 2009. Accessed January 27, 2011.

18. NCT00411138 study synopsis. Chemotherapy and Radiation Therapy Compared With Radiation Therapy Alone in Treating Patients with High-Risk Stage I, Stage II, or Stage III Endometrial Cancer. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00411138>) Updated 2/6/2009. Accessed January 27, 2011.

19. NCT00807768 study synopsis. Pelvic Radiation Therapy or Vaginal Implant Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients with High-Risk Stage I or Stage II Endometrial Cancer. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00807768>). Updated January 22, 2011. Accessed January 27, 2011.

20. Eldredge-Hindy HB, Eastwick G, Anne PR, Rosenblum NG, Schilder RJ, Chalian R, Zibelli AM, Kim CH, Den R Adjuvant vaginal cuff brachytherapy for high-risk, early stage endometrial cancer. J Contemp Brachytherapy. 2014; 6(3): 262–270.

21. NCT00942357 study synopsis. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients with Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942357>). Updated January 22, 2011. Available at: Accessed January 27, 2011.

22. Mustea A, Koensgen D, Belau A, Sehouli J, Lichtenegger W, Schneidewind L, Sommer H, Markmann S, Scharf JP, Ehmeke M, Ledwon P, Braicu I, Zygmunt M, Koehler G. Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NO-GGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72(5): 975–983.

23. El-Hadaad HA, Wahba HA, Gamal AM, Dawod T. Adjuvant Pelvic Radiotherapy vs. Sequential Chemoradiotherapy for High-Risk Stage I-II Endometrial Carcinoma. Cancer Biol Med. 2012; 9(3): 168–171.

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2015

doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín
Máchova 2129/32, 741 01 Nový Jičín
renata.soumarova@radioterapie.cz