

Hepatocelulárny karcinóm v ambulancii praktického lekára

Doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.

Interná ambulancia so zameraním na choroby pečene – Remedium, s. r. o., Bardejovské Kúpele, a. s., Bardejovské Kúpele
Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety (VŠZaSP) Bratislava, pracovisko Bardejov, Michalovce

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je 6. najčastejším zhubným nádorom a 3. najčastejšou príčinou smrti na nádorové ochorenie. Tvorí 90 % zo všetkých zhubných nádorov pečene. Medzi hlavné rizikové faktory patria cirhózy pečene všetkých etiológií, ale najmä na podklade chronickej hepatitídy B, C, alkoholová cirhóza, hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsínu, neskorá kožná porfýria, nealkoholová steatohepatitída (NASH). Pri HCC, ktorý vznikol ako komplikácia cirhózy pečene, určuje klinický obraz základná choroba. V rámci skríningu u ohrozených pacientov sa odporúča v 6-mesačných intervaloch realizovať abdominálnu ultrasonografiu. Jedinou terapeutickou modalitou s možnosťou kuratívy je chirurgická liečba, ktorá zahŕňa resekčný výkon a transplantáciu pečene a liečba loko-regionálna. Autor článku opisuje ďalšie možnosti terapie podľa stupňa pokročilosti HCC. K prevencii HCC patria: predchádzanie rizikovým faktorom, ktoré vedú k chronickému poškodeniu pečene, zlepšenie stravovacích návykov a špecifická profylaxia vírusovej hepatitídy B (vakcinácia). Úmrtnosť na HCC sa takmer rovná incidencii. Nepriaznivé výsledky sú spojené s neskorou diagnostikou, keďže viac ako 2/3 pacientov je diagnostikovaných až v pokročilom štádiu choroby.

Kľúčové slová: hepatocelulárny karcinóm, skrining, diagnostika, liečba, sorafenib.

Hepatocellular carcinoma in the ambulance of general practitioner

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer and the third most common cause of cancer-related death. It forms 90 % of all liver cancer. The main risk factors include cirrhosis of the liver of all etiologies, predominantly on a base of chronic hepatitis B and C, alcoholic cirrhosis, hemochromatosis, deficiency of alpha-1-antitrypsin, late cutaneous porphyria, non-alcoholic steatohepatitis (NASH). In HCC arising as a complication of liver cirrhosis, the clinical picture determines of underlying condition. In the context of screening patients at risk is recommended at 6 monthly intervals to realize abdominal ultrasonography. The only therapeutic curative modality is surgical treatment that involves resection and liver transplantation, and locoregional treatment. The author describes the additional options of therapy according to the degree of forwardness of HCC. The prevention of HCC include: prevention of risk factors that lead to chronic liver damage, improvement of dietary habits and specific prophylactic of hepatitis B virus (vaccination). Mortality of HCC is almost equal incidence. Adverse outcomes are associated with delayed diagnosis, whereas more than 2/3 of patients are already diagnosed with advanced disease.

Key words: hepatocellular carcinoma, screening, diagnostics, treatment, sorafenib.

Via pract., 2015, 12(3): 108–110

Geografická lokalizácia a výskyt

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je 6. najčastejším zhubným nádorom na svete (5. najčastejší zhubný nádor u mužov a 7. najčastejší u žien) a 3. najčastejšou príčinou smrti na nádorové ochorenie (1). Predstavuje hlavnú príčinu smrti u pacientov s cirhózou (2). Tvorí 90 % zo všetkých zhubných nádorov pečene. Každý rok je diagnostikovaných celosvetovo vyše 500 000 nových prípadov ochorenia (3), v roku 2008 to bolo až 748 300 nových prípadov, a zároveň 695 900 pacientov zomrelo na toto ochorenie (4).

Najvyššia incidencia HCC je v juhovýchodnej Ázii, Číne, v štátoch západnej a centrálnej Afriky, u imigrantov z vysokorizikových oblastí do USA (5).

V Číne je zaznamenaných ročne okolo 250 000 nových ochorení. V Českej republike ide o viac než 500 nových ochorení ročne, na Slovensku bolo v roku 2008 diagnostikovaných 352 nových ochorení. V prepočte ochorení

na 100 000 obyvateľov je na prvom mieste Mongolsko s 53 novými ochoreniami, na 2. mieste Južná Kórea so 47 a na 3. mieste Čína s 38 prípadmi. Výskyt HCC kontinuálne stúpa v Severnej Amerike a v západoeurópskych krajinách, zatiaľ čo v Japonsku bol zaznamenaný pokles jeho incidencie (6).

Európske epidemiologické údaje svedčia o výskyte 1 – 13 nových prípadov HCC na 100 000 obyvateľov a o úmrtnosti 1 – 10 prípadov HCC/100 000 obyvateľov. Podľa údajov WHO (Svetovej zdravotníckej organizácie) je HCC zodpovedný za približne 47 000 úmrtí ročne v Európskej únii. Najvyššia incidencia HCC u mužov a žien v Európe bola zistená v Taliansku (19,9 a 6,8/100 000 obyvateľov), najnižšia v Holandsku (2,8 a 1,1/100 000 obyvateľov) (3).

Podľa údajov z roku 2008 patrí Slovensko hodnotami okolo 5,8 a 2,3/100 000 u mužov, respektíve u žien medzi krajiny so strednou,

respektíve nižšou incidenciou HCC v Európe. Mortalita na HCC v roku 2008 bola na Slovensku 6 a 2,6/100 000 u mužov, respektíve u žien.

Bez liečby HCC vedie rýchlo k úmrtiu pacienta, 5-ročné prežívanie je okolo 5 %. Keď sa uskutočnila kuratívna resekcia, 5-ročné prežívanie vo francúzskych štúdiách sa dosahovalo u 26 – 40 % takto liečených pacientov (3, 7).

Etiologické faktory

HCC je obávanou komplikáciou cirhózy pečene. Vyskytuje sa spolu s cirhózou pečene v 80 % prípadov. Medzi hlavné rizikové faktory patrí cirhóza pečene akejkoľvek etiológie, ale najmä cirhóza na podklade *chronickej hepatitídy B a C, alkoholového poškodenia pečene, hemochromatózy, deficitu alfa-1-antitrypsínu, porfýrii*. V poslednom desaťročí narastá význam *nealkoholovej steatohepatitídy (NASH)* (5). Pri autoimunitnej hepatitíde a Wilsonovej chorobe je riziko vzniku HCC relatívne malé.

V Európe, Severnej Amerike a Japonsku je hlavným etiologickým faktorom vzniku HCC vírus hepatitídy C (50 – 70 % prípadov), v Ázii (okrem Japonska) a v Afrike vírus hepatitídy B (v 70 % prípadov). Vírus hepatitídy B sa v Severnej Amerike, Európe a Japonsku podieľa na vzniku HCC v 20 %, vírus hepatitídy typu C v Ázii a Afrike tiež približne v 20 %. Na podklade chronického abúzu alkoholu vzniká celosvetovo asi 10 % prípadov HCC, menej než 10 % prípadov vzniká v dôsledku inej etiológie, napríklad aflatoxín (pri zlom uskladnení potravín) (6).

U 5 – 15 % pacientov vzniká HCC bez predchádzajúceho chronického ochorenia pečene. Ide zvyčajne o jeho *fibrolamelárnu formu*. Najčastejšie sa vyskytuje u bielešiek vo veku 20 – 40 rokov, býva lokalizovaný v ľavom laloku, s pozitívnym nálezom metastáz v lymfatických uzlinách a nízkou hladinou alfa-fetoproteínu (AFP). Ochorenie býva často diagnostikované až vtedy, keď začne byť tumor symptomatický, čo býva pri veľkosti viac ako 10 cm. Liečbou voľby je chirurgická resekcia, ktorá môže byť rozšírená, keďže pečeneňové funkcie nie sú postihnuté chronickým ochorením (8).

Klinický obraz a diagnostika

Pri HCC, ktorý vznikol ako komplikácia cirhózy pečene, určuje klinický obraz základná choroba. **Medzi príznaky pokročilej choroby** patria bolesti brucha, úbytok hmotnosti, slabosť, nechutenstvo, horúčka, žltáčka. Môže sa vyskytnúť náhla brušná príhoda s hemorágiou do brušnej dutiny, metastatické postihnutie. Bolesť pacienti lokalizujú do pravého hypochondria a epigastria, býva tupá a trvalá. Pri prerastení do peritonea a jeho ruptúre je bolesť náhla, spojená s intra-abdominálnym krvácaním a šokovým stavom, ktoré bez urgentného zákroku vedú k úmrtiu pacienta.

Klinicky môže byť HCC dlho asymptomatický. Preto sa odporúča v rámci skríningu HCC u ohrozených pacientov **v 6-mesačných intervaloch realizovať abdominálnu ultrasonografiu.**

Diagnóza HCC sa stanoví na základe zobrazenia tumoru pomocou zobrazovacích metódik (abdominálna ultrasonografia, ultrasonografia s i. v. podaním kontrastnej látky, CT, NMR) a prítomnosti zvýšenej hladiny AFP v sére (> 200). Dôležité je si však uvedomiť, že HCC sa môže vyskytnúť aj pri fyziologických hodnotách AFP (5).

U niektorých pacientov s HCC môžu vzniknúť *paraneoplastické syndrómy*, ako sú hypercholesterolémia, hypoglykémia, hyperkalciémia, erytrocytóza. Ich klinický význam a vzťah k prežívaniu pacienta dosiaľ nie dostatočne objasnený (9).

HCC sa môže vyskytovať aj *extrahepatálne*. Môže metastázovať priamo, prostredníctvom ascitu, hematogénne alebo lymfogénne. Najčastejšie HCC metastázuje do pľúc (55 %), lymfatických uzlín (53 %), kostí (28 %), mezenteria a/alebo omenta (11 %), nadobličiek (11 %) a mozgu (2 %) (10).

Zobrazovacie metódy pri diagnostike HCC poskytujú informáciu ohľadne počtu, veľkosti a lokalizácie ložísk tumoru vo vzťahu k segmentom pečene, prípadne o prítomnosti jeho invázie do ciev (11).

VUSG obraze býva prítomná solitárna alebo viacpočetná hyperechogénna lézia s laločnatými okrajmi a rôznym stupňom nepravidelnej neovaskularizácie. **Pri CT vyšetrení** je HCC lézia v natívnom obraze nepravidelne hypodenzná. Pri vyšetrení s podaním kontrastnej látky sa HCC lézia v arteriálnej fáze významne vysycuje, kým vo venózne fáze sa kontrastná látka vyplavuje (lézia je nepravidelne hypo-hyperdenzná v závislosti od podielu ciev a nekrózy). **Pri NMR vyšetrení** je HCC lézia v T1 váženom natívnom obraze hypointenzívna, v T2 váženom obraze s potlačením tuku je slabó hypo- až izointenzívna. Na dynamických rezoch sa v arteriálnej fáze pomerne rýchlo vysycuje (tzv. *rýchly wash-in*), vo venózne a portálnej fáze sa kontrastná látka vyplavuje (*rýchly wash-out*). Na neskorých rezoch je trvalo hypointenzívna. Po podaní hepatotropnej kontrastnej látky je lézia na neskorých záberoch po 20 minútach hypointenzívna oproti vysýtenému netumoróznemu parenchýmu pečene (12).

Pri uzloch > 2 cm klesá potreba biopsie pečene. Dnes sa naopak dá zachytiť čoraz viac uzlov < 2 cm, pri ktorých je stanovenie definitívnej diagnózy na podklade samotných zobrazovacích metód ťažšie (13).

Diferenciálno-diagnosticky býva problém odlišiť HCC od dysplastického uzla (12). Bolo vypracovaných niekoľko klasifikačných systémov na hodnotenie rozsahu a prognózy HCC. EASL (European Association for the Study of the Liver) a AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease) odporúčajú systém Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ktorý ako jediný zohľadňuje súčasne objem nádoru, celkový stav pacienta a funkciu pečene, čo umožňuje stanoviť podľa jednotlivých štádií choroby príslušné liečebné postupy (13).

Liečba HCC

Liečba HCC pre náročnosť presného stanovenia klasifikácie choroby, určenia liečebnej stratégie a realizácie jednotlivých liečebných modalít patrí do rúk patrične erudovaného špecialistu – hepatológa, respektíve príslušného centra.

Jedinou terapeutickou modalitou s možnosťou vyliečenia HCC je **chirurgická liečba** (5). Zahŕňa **resekčný výkon, transplantáciu pečene a loko-regionálnu** liečbu, ktorá je využiteľná u menej než jednej tretiny pacientov.

Resekcia pečene je metóda liečby u pacientov bez cirhózy alebo s cirhózou pečene v štádiu Child Pugh A, s jedným ložiskom HCC, normálnou koncentráciou bilirubínu a bez portálnej hypertenzie. V krajinách západnej Európy tieto kritériá spĺňa len 5 – 10 % pacientov. Resekcia aj lokálna ablácia tumoru majú vysoké percento recidív (až 70 % do 5 rokov). Včasné recidívy (intrahepatálne metastázy) závisia od veľkosti a stupňa diferenciácie pôvodného nádoru, vaskulárnej invázie a prítomnosti satelitných ložísk. Vznik neskorých recidív (nové nádory vznikajú po viac než 2 rokoch u 30 – 40 % prípadov) je možné do istej miery ovplyvniť chemo-preventívnymi prípravkami (13).

Základným princípom chirurgickej liečby HCC je úplné odstránenie tkaniva nádoru (karcinóm, satelitné ložiská, povodie portálnej vény) so zachovaním dostatočného množstva funkčného pečeneňového tkaniva, aby nedošlo v pooperačnom období k hepatálnemu zlyhaniu. Preferované sú anatomické resekcie.

Resekcia pečene je kontraindikovaná, ak je prítomné extrahepatálne šírenie nádoru, mnohopočetné a bilobárne postihnutie pečene a trombóza hlavnej vetvy portálnej žily alebo dolnej dutej žily. Samotná veľkosť tumoru nie je kontraindikáciou chirurgickej resekcii za splnenia podmienky ponechania aspoň 40 % funkčného parenchýmu pečene. U pacientov s chronickým ochorením pečene sa vykonáva predoperačná embolizácia portálnej vény s cieľom dosiahnuť hypertrofiu nádorom nepostihnutej časti pečeneňového parenchýmu (8).

Transplantácia pečene má najväčší prínos u pacientov s jedným nádorovým ložiskom menším než 5 cm alebo 3 uzlami do 3 cm bez invázie do veľkých ciev (Milánske kritériá). Týmto výkonom sa dosiahne 5-ročné prežitie v 70 % prípadov, pričom výskyt recidív je menší než 10 %. Hlavným obmedzením je nedostatok darcovských pečeneňových štepov. **Preklenovacia liečba** pred transplantáciou je v súčasnosti už celosvetovo bežnou praxou. Udržiava nádor v rámci prijatých kritérií a znižuje počet osôb, ktoré bolo nutné pre progresiu choroby vyradiť z čakacej listiny. **Preklenovacia liečba** sa používa u pacientov so zachovanou funkciou pečene a očakávanou dĺžkou prežitia väčšou než 6 mesiacov (13). Najčastejšie sa používa metodika **TACE – transarteriálna chemoembolizácia**.

Lokálna ablácia tumoru sa uskutočňuje vo včasnom štádiu choroby u pacientov, u ktorých nie je možné realizovať resekciu alebo transplantáciu kvôli závažnej portálnej hypertenzii alebo pridruženým ochoreniam. Patria sem: rádiorfrenčná a mikrovlnná ablácia, perkutánna alkoholizácia, kryodeštrukcia, LITT (laser induced thermotherapy) a regionálna chemoterapia, transarteriálna embolizácia (TAE) alebo transarteriálna chemoembolizácia (TACE). V skupine chorých so zachovanou funkciou pečene je možné dosiahnuť lokálnou abláciou úplnú odpoveď približne u 80 % s léziou < 3 cm, s prežívaním okolo 50 % po 5 rokoch (8, 13).

TACE sa používa u asymptomatických pacientov so stredne pokročilým a pokročilým HCC, s nádorom, ktorý má viaceré ložiská bez invázie do ciev, bez šírenia mimo pečene. Prostredníctvom TACE sa dosahuje čiastočná odpoveď na liečbu u 15 – 55 % chorých a zlepšenie mediánu prežívania zo 16 na 20 mesiacov. Najpoužívanejšia forma TACE spočíva v arteriálnej infúzii emulzie lipiodolu s chemoterapeutickým prípravkom (napríklad doxorubicín, cisplatina), po ktorej nasleduje embolizácia gelovou penou.

Na dosiahnutie vyššej účinnosti je vhodná kombinácia TACE so *sorafenibom*. V dôsledku inkompletnej nekrózy okrajových častí tkaniva nádoru a jeho hypoxie po realizácii TACE totiž prichádza k uvoľňovaniu angiogénnych a rastových faktorov, čo prispieva k zhoršeniu výslednej účinnosti samotného zákroku (13).

Systémová chemoterapia. U pacientov s pokročilým a metastatickým HCC, u pacientov s dobrým výkonnostným stavom a malou komorbiditou predstavuje liečbu voľby *sorafenib*. Liečivo blokuje proliferáciu nádorových buniek a angiogénu. Štandardná dávka sorafenibu je 2-krát denne 400 mg perorálne. Kontinuálna liečba sorafenibom predstavuje pre pacienta významný zdravotný benefit (spomalenie progresie tumoru a predĺženie života). Dôležité je starostlivé monitorovanie a prevencia nežiaducich účinkov liečby. Účinnosť iných modalít (kombinovanej) chemoterapie je v prípade HCC problematická a v súčasnosti sa neodporúčajú.

Okrem chemoterapie sa v liečbe HCC skúšala aj hormonálna a imunomodulačná liečba, doterajšie výsledky však neprinesli dostatočný klinický efekt.

Rádioterapia je lokálna liečebná metóda, ktorá sa vzhľadom na nízku toleranciu tkaniva pečene – a malú senzitivitu tkaniva HCC, používa prevažne ako paliatívna liečebná modalita (5, 14, 15, 16).

Prevencia HCC

Účinný spôsob prevencie vzniku HCC predstavuje ovplyvnenie etiologických faktorov chronického poškodenia a cirrhózy pečene, najmä zníženie environmentálnej záťaže onkogénnymi chemikáliami a toxínmi (napríklad aflatoxín), zlepšenie stravovacích návykov, zníženie obezity, abúzu alkoholu a špecifická profylaxia chronickej hepatitídy B. Plošná vakcinácia voči hepatitíde B by v celosvetovom meradle mohla predísť vzniku až niekoľko stotisíc prípadov HCC ročne. Veľmi dôležité je zabrániť progresii už prítomného chronického ochorenia pečene. Protivírusová liečba u pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C môže účinne zabrániť progresii choroby, vzniku cirrhózy pečene a významne znížiť riziko vzniku HCC (12, 13).

Prognóza HCC

Nateraz nepriaznivej prognóze HCC zodpovedá malý podiel pacientov, ktorí prežívajú 5 rokov po stanovení diagnózy (12). Úmrtnosť na HCC a jeho komplikácie sa takmer rovnajú incidencii nádoru (case-fatality ratio). Priemerné 1-ročné prežívanie pacientov s HCC v celoeurópskom priemere dosahuje u mužov 6,2 %, u žien 6,7 % (2). Slovensko patrí (s hodnotami blízky 0 %) medzi štáty s nepriaznivým prežívaním u mužov spolu s Dánskom, Škótskom, Slovinskom, Poľskom a Nemeckom. U žien (s hodnotou 1,8 %) sa zaraďuje taktiež medzi štáty s veľmi nízkym počtom prežívajúcich chorých spolu s Poľskom, Rakúskom, Francúzskom a Švajčiarskom. Nepriaznivé prognostické výsledky u pacientov s HCC sú spojené s pomerne neskorou diagnostikou tumoru, keďže viac ako 2/3 pacientov je novodiagnostikovaných až v pokročilom štádiu choroby (4).

Záver

Praktický lekár sa v svojej ambulancii každodenne stretáva s veľkým množstvom pacientov vrátane pacientov s chorobami pečene. U časti z nich sa zachytí opakovane zvýšená hodnota tzv. pečenej testov, časť z nich prichádza k nemu s úzkosťou a prosbou o radu pre náhodne zistený „nádor pečene“ pri ultrasonografickom vyšetrení brucha. Veľká časť našich spoločných pacientov trpí nadváhou alebo obezitou, niektorí sú závislí od alkoholu. Je dôležité, aby si praktický lekár uvedomoval riziko vzniku HCC u pacientov s chronickými hepatitídami B a C, progredujúcimi formami NASH alebo alkoholového poškodenia pečene, ale aj u pacientov s cirhózou pečene inej etiológie. Bolo by veľmi potrebné šíriť väčšie povedomie vo verejnosti

o chorobách pečene vrátane rizík vzniku HCC. Diferenciálnu diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu pacientov s HCC, ako aj so závažnými chorobami pečene progredujúcimi do cirrhózy a HCC síce bude vykonávať hepatológ alebo špecializované centrum, ale vzájomná dobrá spolupráca môže podstatne prispieť k včasnejšiemu záchytu a diagnostike HCC, a tým k záchrane života našich spoločných pacientov. Doterajšie výsledky sú neuspokojivé vzhľadom na neskorý záchyt pacientov, respektíve ich neskorý príchod do ambulancie praktického lekára alebo špecialistu.

Literatúra

1. Belovičová V. Hepatocelulárny karcinóm. In: Kiňová S, Hulín I, et al. *Interná medicína*. Bratislava, Slovensko: Pro Litera; 2013: 710–711.
2. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Pritzová E. Hepatocelulárny karcinóm BCLC-C liečený sorafenibom. *Farmakoterapia*. 2013;3:20–25.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-Ch, Roudot-Thoraval F. *The Burden of liver disease in Europe 2013* [online]. A review of available epidemiological data. Available from: <www.easl.eu>.
4. Kim DY, Han K-H. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012;1:2–14.
5. Belovičová M. Cirhóza pečene – stará, ale neprekonaná choroba. *Via practica*. 2009;6:59–61.
6. Petruželka L. Celosvetový výskyt a etiologie hepatocelulárneho karcinomu a perspektivy jeho liečby. *Hepatocelulárny karcinóm. Standarné postupy a najnovější poznatky – výběr ze zahraniční literatury*. 2011; Sborník č. 1: 2–3.
7. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765–781.
8. Duchoň R, Pindák D, Doval R, Pechan J. Chirurgická liečba hepatocelulárneho karcinomu. *Onkológia*. 2010;5:184–186.
9. Qiang QU, Shaobin W, Shuguang Ch, Li Z, Jung An R. Prognostic role and significance of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. *The American Surgeon*. 2014;80:191–196.
10. Becker AK, Tso DK, Harris AC, Malfair D, Chang SD. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma: a spectrum of imaging findings. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2014;65:60–66.
11. Lehotská V. Hepatocelulárny karcinóm z pohľadu rádiológa. *Onkológia*. 2010;5:180–183.
12. Belovičová M. Najčastejšie nádory pečene v klinickej praxi praktického lekára. *Viapactica*. 2009;6:474–478.
13. Worms M A, Galle PR. Perspektivy v diagnostice a liečbe hepatocelulárneho karcinomu. *Hepatocelulárny karcinóm. Standarné postupy a najnovější poznatky – výběr ze zahraniční literatury*. 2011; Sborník č. 1: 4–11.
14. Adamcová-Selčanová S, Skladaný L, Badinková J. Hepatocelulárny karcinóm a využitie sorafenibu. *Farmakoterapia*. 2013;3:79–82.
15. Andrezalová Vochoyanová I. Sorafenib a hepatocelulárny karcinóm. *Onkológia*. 2014;9:51–54.
16. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56:908–943.

Doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.

Interná ambulancia so zameraním na choroby pečene – Remedium, s. r. o., Hotel Ozón, Bardejovské Kúpele, 086 31 Bardejovské Kúpele
mbelovicova@kupele-bj.sk

