

Wysiłek opłucnowy u pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową leczonej dazatynibem – opis przypadku

Pleural effusion in patient with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib – a case report

dr n. med. Rafał Becht

Klinika Hematologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska



STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myeloid leukemia*) to nowotwór mieloproliferacyjny z obecnością zaburzeń cytogenetycznych pod postacią translokacji genu *ABL* z chromosomu 9 na chromosom 22: t(9;22)(q34;q11). Aktualnym standardem postępowania terapeutycznego w CML jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych: imatynibu, dazatynibu czy nilotynibu. Użycie inhibitorów kinaz tyrozynowych ma dużą skuteczność terapeutyczną, ale niesie za sobą ryzyko wystąpienia różnych działań niepożądanych. Jednym z istotnych pozahematologicznych powikłań po dazatynibie jest retencja płynów, objawiająca się m.in. wysiękiem opłucnowym. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową leczonej początkowo imatynibem, a następnie z uwagi na nietolerancję (toksyczność skórna) – dazatynibem. W trakcie terapii nim wystąpił wysięk opłucnowy, co było powodem czasowego jego przerwania i leczenia tego powikłania.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła białaczka szpikowa, dazatynib, wysięk opłucnowy

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm with inheritance of a cytogenetic abnormalities in the shape of translocation of gene *ABL* from chromosome 9 to chromosome 22, t(9,22)(q34;q11). Current standard therapy in CML, is made by the application of a medicine from tyrosine kinase inhibitors group (TKI) which means usage of: imatinib, dasatinib or nilotinib. Application of a tyrosine kinase inhibitors with their therapeutic effectiveness can cause a variety of undesirable side-effects. One of the essential nonhematologic complications made by the usage of dasatinib is the fluid retention which may manifest, among the others, of pleural effusion. Here is the case report of a patients with CML treated initially with imatinib and then due to intolerance (skin toxicity) with dasatinib. During dasatinib treatment a pleural effusion occurred, this caused periodic interruption in usage of dasatinib and implementation of appropriate conduct.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia, dasatinib, pleural effusion

WSTĘP

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myeloid leukemia*) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) z obecnością zaburzeń cytogenetycznych pod postacią translokacji genu ABL z chromosomu 9 na 22 – t(9;22)(q34;q11). W efekcie tego zaburzenia dochodzi do utworzenia nowego, hybrydowego genu fuzyjnego (*BCR-ABL*), który koduje onkoproteinę (P210, P190, P230), mającą silną aktywność kinazy tyrozynowej aktywującej się konstytutywnie. Taka sytuacja odpowiada za aktywację kilku innych elementów sygnałowych przekształcających hematopoetyczne komórki macierzyste [1].

Zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi ok. 1 zachorowania na 100 000 osób w populacji ogólnej na rok. Stanowi ona ok. 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz poniżej 5% białaczek u dzieci, częściej rozpoznawana jest u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1) [2].

Jest to choroba ludzi starszych (mediana wieku 60–65 lat), choć ostatnio obserwuje się tendencję do zachorowań w młodszej populacji [3].

Obecnie w terapii CML stosuje się leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), do których zaliczamy imatynib, dazatynib i nilotynib oraz nowsze – bosutynib i ponatynib. Inhibitory kinaz tyrozynowych działają na BCR-ABL onkoproteinę fuzyjną kodowaną przez chromosom *Philadelphia* (Ph) [4]. Oprócz wspomnianych wyżej TKI w leczeniu CML nadal stosuje się inne leki, takie jak hydroksymocznik czy interferon α . Część pacjentów jest kandydatami do alograftacji komórek macierzystych [1].

Inhibitory kinaz tyrozynowych, oprócz działania na onkoproteinę BCR-ABL, wpływają również na inne szlaki enzymatyczne, czego konsekwencją mogą być różnorodne działania niepożądane związane ze stosowanym lekiem. Patomechanizm tych ostatnich nie został w pełni poznany, dlatego rozpoczynając leczenie TKI, trudno przewidzieć, jakie powikłania mogą wystąpić u chorego. W związku z tym oprócz regularnego monitorowania odpowiedzi na leczenie TKI (hematologicznie, cytogenetycznie i molekularnie) ważne jest monitorowanie i wczesne wykrywanie działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Dazatynib został zarejestrowany w Polsce w 2007 r., obecnie jest stosowany w leczeniu zarówno pierwszej, jak i drugiej linii po oporności lub nietolerancji na TKI zastosowany w pierwszej linii leczenia. Pod względem budowy chemicznej dazatynib należy do 2-aminotiazoli. Budowa leku jest dopasowana do struktury domen kinaz Src, co jest powodem jego szerokiej aktywności biologicznej [5]. Często występujące w trakcie le-

czenia objawy toksyczności dotyczą układu krwiotwórczego, są to w szczególności małopłytkowość i granulocytopenia. Z objawów toksyczności pozahematologicznej wymienia się: nudności, biegunki, bóle brzucha i bóle mięśniowe, bóle głowy, rumień skóry, zaburzenia elektrolitowe, przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz retencję płynów. Retencja płynów klinicznie objawia się umiarkowanie nasilonymi wysiękami opłucnowymi, nierzadko obustronnymi, wysiękami w worku osierdziowym z obrzękiem powierzchniowym lub bez, z wodobrzuszem lub nagłym obrzękiem płuc [6]. Patomechanizm tego powikłania nie został do końca poznany. Nie można wykluczyć zaangażowania procesów autoimmunizacyjnych w ten proces. Jednoznacznie nie poznano do końca również czynników, które mogłyby predysponować do wystąpienia takiego powikłania. Wiadomo, że prawdopodobieństwo wystąpienia po dazatynibie retencji płynów wzrasta wraz z jego dawką [5].

Poniżej przedstawiono przypadek wysięku opłucnowego u pacjentki leczonej dazatynibem z powodu CML.

OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletnia chora z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej. Rozpoznanie choroby postawiono w grudniu 2010 r. (wówczas pacjentka miała 56 lat) podczas hospitalizacji w Klinice Hematologii PUM w Szczecinie, na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych: morfologii krwi obwodowej, badania cytologicznego i histopatologicznego szpiku kostnego oraz badań cytogenetycznych i molekularnych. Przy rozpoznaniu pacjentka podawała miernie nasilone objawy ogólne choroby pod postacią potliwości nocnej oraz utraty masy ciała, jak również postępującej w czasie męczliwości i nadmiernego osłabienia. W wywiadzie nie podawała innych dolegliwości ani chorób współistniejących. W badaniu morfologicznym krwi w grudniu 2010 r. stwierdzono leukocytozę (WBC 31 G/l) w rozmazie z odmłodzeniem linii granulocytarnej: mieloblasty – 1%, promielocyty 1%, mielocyty – 2%, metamielocyty – 4%, granulocyty pałeczkowate – 12%, neutrofile – 65%, eozynofile – 3%, bazofile – 2%, limfocyty – 9%, monocyty – 1%. Przy rozpoznaniu występowała również nadpłytkowość (PLT 922 G/l). W badaniach biochemicznych stwierdzano podwyższoną aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH 385 U/l) oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy (8,3 mg/dl). Parametry wydolności komórki wątrobowej oraz wydolności nerek były w zakresie normy. W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono obraz typowy dla

nowotworu mieloproliferacyjnego z podejrzeniem przewlekłej białaczki szpikowej. W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego we wszystkich dwudziestu metafazach analizowanych techniką GTG stwierdzono obecność chromosomu Ph⁺ (46,XX,t(9;22)(q34;q11) [20/20]), nie stwierdzono hiper- ani hipodiploidii. Badanie molekularne z krwi obwodowej metodą RT-PCR i *nested* RT-PCR potwierdziło obecność transkryptu BCR-ABL: e14-a2(b3-a2). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzano powiększenia wątroby ani śledziony. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej stwierdzono prawidłowy obraz tkanki płucnej, serca i śródpiersia. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) przedstawiało prawidłowy zapis. Na podstawie dostępnych badań oraz oceny klinicznej określono typowe wskaźniki rokownicze: wskaźnik Sokala – 0,59290 (niskie ryzyko), wskaźnik EUTOS – 14 (niskie ryzyko) oraz wskaźnik Hasforda – 766 (niskie ryzyko). Początkowo pacjentka przez dwa tygodnie była leczona cytoredukcyjnie przy użyciu hydroksymocznika w dawce 1000 mg/24 h. Następnie, 30 grudnia 2010 r., rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/24 h. W początkowych tygodniach tolerancja leczenia była dobra. Po 3 tygodniach leczenia imatynibem uzyskano całkowitą remisję hematologiczną choroby (CHR). Po dwóch miesiącach leczenia, w lutym 2011 r. pacjentka nieplanowo zgłosiła się na wizytę do Kliniki Hematologii PUM w Szczecinie z powodu utrzymującego i nasilającego się od kilku dni odczynu skórniego z towarzyszącym silnym świądem. Wówczas stwierdzono toksyczność skórna po imatynibie w stopniu 3. wg klasyfikacji NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Przerwano terapię tym lekiem i skierowano pacjentkę do Kliniki Chorób Skórnych PUM w Szczecinie, gdzie zastosowano leczenie przyczynowe systemowe i miejscowe przy użyciu glikokortykosteroidów oraz leków antyhistaminowych. Po mniej więcej 8 tygodniach leczenia zmiany skórne zmniejszyły się całkowicie. Powtórnie włączono do leczenia imatynib, ale po 7 dniach ponownie zaobserwowano nawrót objawów toksyczności skórnej. Wówczas, po dwóch tygodniach przerwy (10 maja 2011 r.), zmieniono leczenie na dazatynib w dawce 100 mg/24 h. Tolerancja leczenia była dobra. Już po trzech miesiącach terapii w badaniu cytogenetycznym szpiku stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną (CCyR). Rozpoczęto wówczas molekularne monitorowanie odpowiedzi na TKI. Zaobserwowano systematyczne obniżanie się poziomu transkryptu BCR-ABL w badaniu ilościowym – w marcu 2012 r. stwierdzono większą odpowiedź molekularną (MMR). Pod koniec czerwca 2013 r. u pacjentki wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych z epizodem jednodniowej go-

rażki osiągającej 38,5°C i towarzyszącym suchym kaszlem. Po wizycie u lekarza rodzinnego pacjentka otrzymała antybiotyk (amoksycylinę 2 × 1 g/24 h). Po dwóch dniach przyjmowania antybiotyku stan pacjentki pogorszył się, co prawda nie gorączkowała, jednak nasilił się kaszel oraz dołączyła się duszność. Po konsultacji na oddziale ratunkowym szpitala rejonowego pacjentka z rozpoznaniem zapalenia płuc 2 lipca 2013 r. została przyjęta na oddział chorób wewnętrznych. Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej wiadomo, że przy przyjęciu była w stanie ogólnym średniociężkim, z dusznością wymagającą stałego nawiewu tlenowego (4 l/min). W badaniu przedmiotowym stwierdzano *tachypnoe* ok. 35 oddechów na minutę oraz obustronne ściszenie szmeru pęcherzykowego nad płucami. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej stwierdzono płyn nad oboma kopułami przepony. Sylwetka serca w normie. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jam opłucnowych stwierdzono: w obu jamach opłucnowych wolny płyn po stronie prawej – ok. 1000 ml i po stronie lewej ok. 1300 ml płynu. Ze względu na narastanie niewydolności oddechowej wykonano nakłucie jam opłucnowych i usunięto 900 ml płynu z prawej jamy opłucnowej i 1250 ml z jamy lewej. Stan pacjentki po ewakuacji płynu z jam opłucnowych znacznie się poprawił. W badaniu cytologicznym płynu stwierdzono limfocytozę i spełniał on kryteria płynu wysiękowego. W drugiej dobie hospitalizacji odstawiono tlenoterapię i pacjentka była konsultowana w Klinice Hematologii PUM. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono zwiększenie odsetka limfocytów do 78%. Wykonano badanie echokardiograficzne (ECHO), ale nie stwierdzono płynu w worku osierdziowym. Z powodu powikłania w stopniu 3. ciężkości wg CTCAE przerwano leczenie dazatynibem. Do leczenia włączono glikokortykosteroid doustny (prednizon) w dawce 40 mg/24 h i diuretyk (furosemid) w dawce początkowej 40 mg/24 h, dodatkowo zlecono leczenie substytucyjne preparatami z potasem oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi. Po 7 dniach leczenia ambulatoryjnego, podczas wizyty kontrolnej, stan pacjentki uległ znacznej poprawie, jednak nadal utrzymano dotychczasowe leczenie glikokortykosteroidem i diuretykiem oraz wydłużono przerwę w leczeniu dazatynibem. Po 2 tygodniach leczenia powikłania zmniejszono dawkę prednizonu do 20 mg/24 h i utrzymano dotychczasową dawkę diuretyku. W kontrolnym badaniu USG jam opłucnowych stwierdzono minimalną ilość płynu. Po 4 tygodniach leczenia odstawiono całkowicie prednizon, zmniejszając dawkę o 5 mg co 3 dni, oraz wznowiono leczenie dazatynibem w początkowej dawce 50 mg/24 h, utrzymując przy tym przez cały czas terapię lekiem moczopędnym w nie-

zmienionej dawce. Po kolejnych 2 tygodniach leczenia dazatynibem w dawce 50 mg/24 h stan pacjentki nie pogorszył się, w kontrolnym RTG klatki piersiowej ani w badaniu USG jam opłucnowych nie stwierdzono płynu w jamach opłucnowych. Wówczas eskalowano dawkę dazatynibu do 100 mg/24 h oraz zmniejszono dawkę diuretyku o 50%. Po 2 miesiącach leczenia dawką 100 mg dazatynibu wykonano kontrolne badanie USG jam opłucnowych, które nie wykazało płynu.

Pacjentka obecnie czuje się dobrze, kontynuuje terapię dazatynibem. Podczas ostatniej oceny odpowiedzi molekularnej (listopad 2013 r.) stwierdzono utrzymywanie się większej odpowiedzi molekularnej (MMR). Chora nadal przyjmuje furosemid w dawce 20 mg/24 h co drugi dzień.

DYSKUSJA

Leczenie CML inhibitorami kinaz tyrozynowych jest obecnie standardem postępowania w tym nowotworze. Terapia ta z jednej strony u większości pacjentów daje dobre odpowiedzi i jest dobrze tolerowana. Jednak podczas stosowania celowanej terapii przeciwnowotworowej mogą wystąpić działania niepożądane związane z lekiem. Przedstawiony przypadek 60-letniej chorej na CML z toksycznością skórą po imatynibie oraz leczonej później dazatynibem, po którym wystąpił ciężki obustronny wysięk opłucnowy, jest dobrym przykładem, jak często dobry efekt terapeutyczny choroby podstawowej może pociągać za sobą ciężkie, a nawet zagrażające życiu działania niepożądane.

Z opublikowanych wyników badań rejestracyjnych dazatynibu zawartych w charakterystyce produktu leczniczego wynika, że u większości pacjentów, u których stosowano ten lek, występowały w pewnym okresie leczenia działania niepożądane. Nasilenie przeważającej części było od łagodnego do umiarkowanego [6]. Najczęściej wśród działań niepożądanych podaje się retencję płynów. Pod pojęciem retencji płynów rozumie się wysięk w opłucnej, wodobrzusze, obrzęk płuc oraz wysięk w osierdziu. We wszystkich badaniach klinicznych obserwowano retencję płynów w stopniu 3. i 4. u 10% chorych, z tego u 7% wysięk opłucnowy w stopniu 3. i 4., u 1% wysięk w osierdziu, u mniej niż 1% chorych wystąpiło wodobrzusze. U 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. i 4. [6].

W pracy dotyczącej wysięku opłucnowego po dazatynibie u pacjentów z wcześniejszą opornością lub nietolerancją na imatynib Quintas-Cardama i wsp. podają, że spośród 138 pacjentów z CML leczonych dazatynibem od listopada 2003 r. do stycznia 2006 r. aż u 48 (35%) wystąpił wysięk opłucnowy,

z tego u 23 (17%) w stopniu 3. i 4. toksyczności wg CTCAE [7].

Bergeron i wsp. analizowali przebieg leczenia 40 pacjentów z CML leczonych dazatynibem w okresie od stycznia 2005 r. do marca 2006 r. W tej grupie u 6 chorych (15%) wystąpił wysięk opłucnowy. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia dazatynibem do wystąpienia powikłań płucnych wynosiła 229 dni [8].

W innej pracy Kim i wsp. przedstawili charakterystykę 65 pacjentów z CML leczonych dazatynibem. W tej grupie u 35 chorych (54%) wystąpił wysięk opłucnowy w okresie średnio 20 miesięcy od rozpoczęcia terapii tym lekiem. Większość tych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu 1. i 2. i tylko u 1 pacjenta wystąpiła toksyczność w stopniu 3. wg CTCAE [9].

Autorzy w swoich publikacjach nie wypowiadają się jednoznacznie na temat czynników predysponujących do wystąpienia wysięku opłucnowego u leczonych dazatynibem. Przyczyn tego powikłania można się doszukiwać zapewne w samym mechanizmie działania, tzw. *off-target* hamowaniu płytkopochodnego czynnika wzrostu [10].

Bardzo prawdopodobna wydaje się teoria, iż proces tworzenia się wysięków w przebiegu leczenia dazatynibem ma podłoże immunologiczne. Potwierdzeniem autoimmunologicznego mechanizmu wydaje się prawie zawsze limfocytarny osad płynu oraz dobra odpowiedź na zastosowanie glikokortykosteroidów [10]. Często wysięk opłucnowy jest poprzedzony wystąpieniem infekcji dróg oddechowych przebiegającym z jedno- lub kilkudniową gorączką [11].

Autorzy wielu prac na podstawie własnych, często wieloletnich obserwacji podkreślają, iż czasami można wyodrębnić czynniki kliniczne predysponujące do wysięku opłucnowego. Należą do nich przede wszystkim: nadciśnienie tętnicze, choroby układu krążenia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, skłonność do alergii, a także limfocytoza we krwi obwodowej podczas leczenia dazatynibem [10–12]. Ważnym spostrzeżeniem wydaje się również wcześniejsza nietolerancja (toksyczność) imatynibu, najczęściej skórna lub dotycząca wątroby, mogąca predysponować później do retencji płynów podczas leczenia dazatynibem [7, 9]. Anupama i wsp. zwracają uwagę na dawkę dobową leku oraz częstotliwość jej podawania. Jeśli lek jest podawany w jednej dawce dobowej, to rzadziej dochodzi do powstania wysięku, również dawka wynosząca 100 mg dazatynibu na dobę lub mniejsza obniża ryzyko wystąpienia wysięku opłucnowego [10].

Postępowanie terapeutyczne w wysięku opłucnowym po dazatynibie jest uzależnione od stopnia nasilenia działania nie-

pożądanego. Stosuje się glikokortykosteroidy i diuretyki. Jeśli stopień toksyczności jest 3. lub 4. wg CTCAE, wówczas zawsze należy wstrzymać leczenie dazatynibem, a w celu odbarczenia płynu czasami wykonuje się punkcję jamy opłucnowej, stosuje tlenoterapię, w skrajnych sytuacjach, gdy dochodzi do zaburzeń hemodynamicznych, może być konieczne zastosowanie oddechu wspomaganego [7].

Powracając do prezentowanego przypadku – należy stwierdzić, że bardzo ważne są: monitorowanie przebiegu leczenia

dazatynibem przez regularne wizyty kontrolne, wywiad dotyczący objawów sugerujących wysiłek opłucnowy, jak również okresowe kontrole radiologiczne, najlepiej przez badania USG jam opłucnowych lub badanie RTG klatki piersiowej.

Reasumując: należy podkreślić, że wysiłek opłucnej nie występuje rzadko podczas terapii dazatynibem, jednak szybka ocena stopnia toksyczności i wczesne leczenie tego powikłania zazwyczaj skutkują możliwością kontynuowania terapii.

Piśmiennictwo

1. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.L. et al.: Przewlekła białaczka szpikowa: wytyczne praktyki klinicznej ESMO dotyczące rozpoznawania, leczenia i obserwacji klinicznej pacjentów. *Ann. Oncology* 2012; 23(suplement 7): 72-77.
2. Krzakowski M., Warzocha K.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013; 9(suplement B): 685-699.
3. Bjorkholm M., Ohm L., Elorata S. et al.: Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2514-2520.
4. Szmít S., Jędrzejczak W.W., Torbicki A.: Leczenie celowane przewlekłej białaczki szpikowej a układ sercowo-naczyniowy. *Oncoreview* 2013; 3(3): 149-162.
5. Lewandowski K., Sacha T., Żońnierowicz J. et al.: Biblioteka czasopisma *Hematologia*. Przewlekła białaczka szpikowa. *Via Medica*, Gdańsk 2013.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) wersja polska [online: <http://www.ema.europa.eu>].
7. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al.: Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(25): 3908-3914.
8. Bergeron A., Rea D., Levy V. et al.: Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 814-818.
9. Kim D., Goh H.G., Kim S.H. et al.: Long-term pattern of pleural effusion from chronic myeloid leukemia patients in second-line dasatinib therapy. *Int. J. Hematol.* 2011; 94: 361-371.
10. Brixey A.G., Light R.W.: Pleural effusions due to dasatinib. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 351-356.
11. Krauth M.T., Herndlhofer S., Schmook M.T. et al.: Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011; 96(1): 163-166.
12. Masiello D., Gorospe III G., Yang A.S.: The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2 (46): 1-6.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Rafał Becht

Klinika Hematologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1

tel.: (91) 425-33-47

e-mail: rbecht@poczta.onet.pl