

Má stále smysl strategie přístupu sledování „watch and wait“ u lymfomů?

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D. | MUDr. David Belada, Ph.D. IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Souhrn: Sdělení pojednává o aktuálním pohledu na přístup pečlivého sledování „watch and wait“ k nemocným s lymfomy. Diskutována je problematika B lymfomů, neboť u systémových T lymfomů, které se chovají agresivně, se tato strategie neuplatňuje. Na rozdíl od agresivních B lymfomů, které jsou potenciálně kurabilní a u nichž je indikováno časně zahájení léčby, patří indolentní B lymfomy, které jsou často diagnostikovány v pokročilých stadiích, k nevyléčitelným onemocněním. Opakovaně relabují/progredují a s počtem léčebných linií se doba do jejich rekurence zkracuje. V době diagnózy je tedy třeba stanovit, zda je vůbec léčba u indolentních B lymfomů indikována, protože vybraná skupina nemocných (především v pokročilém stadiu a bez přítomnosti symptomů onemocnění) může profitovat z pouhé observace (přístup „watch and wait“) i několik let, než se objeví zjevná progresse lymfomu. Celkové přežití této skupiny nemocných není kratší ve srovnání se skupinou nemocných léčenou okamžitě v době diagnózy. Pokud zahajujeme léčbu v době splnění indikačních kritérií, cílem přístupu u starších nemocných je především udržení přijatelné kvality života s minimem nežádoucích účinků léčby, nikoli vyléčení. U mladších nemocných se snažíme léčebnými přístupy dosáhnout co nejkvalitnější a nejdelsí remise onemocnění. V práci je popsána indikace ke sledování u folikulárního lymfomu jako nejčastějšího indolentního B lymfomu s tím, že obecně stejný postup platí i pro jiné nefolikulární lymfomy (např. lymfom z marginální zóny a jeho podtypy). Dále se práce zabývá indolentními variantami lymfomu z buněk pláště a lymfoplazmocytyárním lymfomem – Waldenströmovou makroglobulinémií. Strategie „watch and wait“ pro lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL) v textu diskutována není, neboť je předmětem samostatného sdělení o chronické lymfatické leukemii.

Klíčová slova: indolentní B lymfom, strategie „watch and wait“, indikační kritéria k léčbě

B ne Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou onemocněním převážně staršího věku s mediánem 67 let v době diagnózy. Dělíme je dle klinického průběhu a léčebného přístupu na indolentní (chronické, nízké agresivní, 40 %) a agresivní (60 %). Dle původu nádorových lymfocytů převažují B lymfomy (90 %) nad T lymfomy (10 %). Dále je diskutována problematika indolentních B lymfomů, protože systémové T lymfomy se chovají agresivně a strategie „watch and wait“ se u nich neuplatňuje [1, 2]. Nejpočetnějším zástupcem agresivních, potenciálně kurabilních B lymfomů je difuzní velkobuněčný B lymfom (asi 40 % všech NHL) s typicky rychle rostoucí lymfadenopatií a častou přítomností B symptomů (váhový úbytek, teploty, noční pocení) s nutností okamžitého zahájení léčby. Imunochemoterapií se podaří vyléčit 50–70 % nemocných, kteří dlouhodobě přežívají [3]. Sledování nemocných v úvodu u agresivních lymfomů nikdy neindikujeme.

Druhou skupinu B lymfomů tvoří indolentní B lymfomy (tab. 1), které progredují zpravidla velmi pomalu a jejichž průběh bývá v úvodu onemocnění často asymptomatický. Léčbu obvykle zahajujeme až při zjevné progresi a symptomech choroby, při splnění tzv. indikačních kritérií „velké nádorové masy“ k léčbě (tab. 2) [4–7]. Pokud je terapie indikována, díky moderním léčebným přístupům se u mnoha nemocných jedná o chronické onemocnění s dlouhodobým přežitím 10–15 let, proto pokud je diagnostikováno ve vyšším věku, často není u většiny nemocných příčinou jejich úmrtí. Indolentní B lymfomy jsou většinou chemosenzitivní a podávání současných imunochemoterapeutických režimů navodí dlouhodobou remisi (klidové stadium) onemocnění. Obecně je však řadíme k onemocněním, která nejsou současnými konvenčními přístupy trvale vyléčitelná (s výjimkou alogenní transplantace

u části mladších nemocných) [8]. Onemocnění přes standardní léčbu většinou opakovaně relabuje/progreduje a doba do rekurence se s počtem léčebných linií zkracuje. Obecně lze ale říci, že indolentní B lymfomy jsou prognosticky příznivou skupinou s dlouhodobým přežitím [9].

Pokud je indukční léčba indikována, cílem přístupu u starších nemocných je především udržení přijatelné kvality života s minimem

Tabulka 1 Základní přehled indolentních B lymfomů [2].

Subtyp lymfomu	% všech NHL
Folikulární	
FL grade 1, 2, 3A	20-30
Nefolikulární	
SLL/CLL	6
MZL nodální extranodální (MALT) splenic	8 1 5 2
LPL –WM	1-2
Leukemická varianta MCL s absencí uzlinového postižení	10-20% všech MCL

NHL – ne Hodgkinův lymfom; FL – folikulární lymfom; SLL/CLL – lymfom z malých lymfocytů / chronická lymfatická leukemie (small lymphocytic lymphoma / chronic lymphocytic leukaemia); MZL – lymfom z marginální zóny (marginal zone lymphoma); MALT – extranodální lymfom z marginální zóny (mucosa-associated lymphoma tissue); LPL – lymfoplazmocytyárním lymfom; WM – Waldenströmova makroglobulinémie; MCL – lymfom z buněk pláště (mantle cell lymphoma)

nežádoucích účinků léčby, nikoli úplné vyléčení. U mladších nemocných se snažíme moderními léčebnými přístupy dosáhnout co nejkvalitnější a nejdelší remise onemocnění.

S přihlédnutím k obecně vyššímu věku nemocných v době diagnózy s mediánem 67 let, který je často spojen s přítomností přidružených komorbidit, je nutné v úvodu nejprve zjistit, zda je terapie vůbec indikována, a zvážit, pro které nemocné bude léčba přínosem s ohledem na její potenciální časnou/pozdní toxicitu. Existuje vybraná skupina nemocných, kteří i přes aktivitu lymfomu profitují z pouhé strategie sledování („watch and wait“), a léčbu není nutné okamžitě zahajovat [7]. Jedná se většinou o asymptomatické nemocné v pokročilém stadiu onemocnění (u vybraných lymfomů i v lokalizovaném stadiu v případě úplné exstirpace uzliny), které lze pouze pozorovat do zjevné progresy onemocnění. U této skupiny nemocných nebyl při dlouhodobém sledování prokázán vliv na celkové přežití (OS) oproti časnému zahájení léčby [7, 10].

Možnou progresi lymfomu v rámci přístupu „watch and wait“ monitorujeme pomocí pravidelných klinických a laboratorních kontrol (krevní obraz, hodnota laktátdehydrogenázy) každých 3–6 měsíců. Zobrazovací vyšetření (rentgenové vyšetření hrudníku a ultrazvukové vyšetření uzlin a vnitřních orgánů) se provádí

zpravidla po 6–12 měsících. CT či CT/PET vyšetření je indikováno při suspekci na zjevnou progresi lymfomu a zejména při podezření na transformaci do agresivního lymfomu před zahájením léčby první či další linie (pak je nutná rebiopsie).

Subtypy indolentních B lymfomů a strategie

„watch and wait“

Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (FL) reprezentuje asi 20 % všech NHL s věkovým mediánem 65 let [11]. Je charakterizován rekurentním chováním, častou generalizovanou lymfadenopatií, splenomegalií a postižením dřeneň. Tři randomizované studie ukázaly, že okamžité zahájení léčby u asymptomatických nemocných s FL v pokročilém stadiu nepřináší benefit prodloužení OS ve srovnání s observací [4, 7, 12]. Přístup „watch and wait“ u těchto nemocných oddaluje zahájení terapie o 2–3 roky [4, 7] a nemocní nemají zvýšené riziko transformace do agresivního lymfomu ve srovnání s těmi, kteří terapii podstoupí v době diagnózy [4, 13]. U některých nemocných se může objevit i spontánní regrese lymfomu [14]. Léčba FL je indikována u nemocných při naplnění jednoho nebo více kritérií, která definovala francouzská skupina GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) – jedná se o tzv. GELF (Groupe d'Etude des

Tabulka 2 Indikační kritéria pro zahájení léčby u indolentních B lymfomů [4–7, 32].

GELF kritéria „velké nádorové masy“ (pro folikulární a nefolikulární lymfoproliferace mimo SLL/CLL, MCL a WM)	<ul style="list-style-type: none"> • systémové příznaky (B symptomy – neinfekční horečky > 38 °C, noční pocení, nevysvětlené hubnutí > 10 % hmotnosti za 6 měsíců) • postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm • symptomatická splenomegalie • známky orgánové komprese • cytopenie z útlaku kostní dřeneň lymfomem (hemoglobin ≤ 100 g/l, neutrofilů < 1·10⁹/l, trombocytů < 100·10⁹/l) • zjevná progresy lymfomu • „bulky masa“ > 7 cm • přítomnost klinicky významného výpotku indukovaného lymfomem • poškození orgánu nebo systému lymfomem • přítomnost cirkulujících nádorových buněk minimálně 5·10⁹/l
BNLI kritéria „velké nádorové masy“ (pro folikulární a nefolikulární lymfoproliferace mimo SLL/CLL, MCL a WM)	<ul style="list-style-type: none"> • rapidní progresy lymfomu během 3 měsíců • systémové příznaky (B symptomy – neinfekční horečky > 38 °C, noční pocení, nevysvětlené hubnutí (> 10 % hmotnosti za 6 měsíců) nebo svědění • život ohrožující orgánové postižení • infiltrace ledvin • makroskopické postižení jater • postižení kostí • cytopenie z útlaku dřeneň lymfomem (hodnota hemoglobinu ≤ 100 g/l, trombocytopenie < 100·10⁹/l, leukocyty < 1·10⁹/l)
Kritéria pro WM	<p>Klinické symptomy způsobené nádorovou masou a cytokiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systémové příznaky (B symptomy – neinfekční horečky > 38 °C, noční pocení, hubnutí > 10 % hmotnosti za 6 měsíců) • výrazná únava znemožňující vykonávat zaměstnání či běžné činnosti • hyperviskozita • lymfadenopatie ≥ 5 cm či symptomatická lymfadenopatie • symptomatická hepatomegalie nebo splenomegalie • symptomatická organomegalie nebo orgánová/tkáňová infiltrace • periferní neuropatie způsobená WM <p>Laboratorní známky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatická kryoglobulinemie • symptomatické chladové aglutininy • autoimunitní hemolytická anemie nebo autoimunitní trombocytopenie • nefropatie způsobená WM • amyloidóza způsobená WM • cytopenie z útlaku dřeneň (hodnota hemoglobinu ≤ 100 g/l, trombocytopenie < 100·10⁹/l)

GELF – Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; BNLI – British National des Lymphoma Investigation; MCL – lymfom z pláštěvé zóny; WM – Waldenströmová makroglobulinemie; Hb – hemoglobin; IgM – imunoglobulin M; SLL/CLL – lymfom z malých lymfocytů / chronická lymfatická leukemie

Lymphomes Folliculaires) kritéria „velké nádorové masy“ (tab. 2) [4]. Lze použít i mírně odlišná kritéria definovaná britskou skupinou – tzv. BNLI (British National des Lymphoma Investigation) kritéria (tab. 2) [7].

V roce 2014 byla publikována randomizovaná studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda léčba rituximabem u asymptomatických nemocných s pokročilým FL prodlouží dobu do zahájení terapie oproti sledování. Nemocní byli randomizováni do tří ramen – ramene sledování, ramene s indukční léčbou 4 dávek rituximabu v dávce 375 mg/m² každý týden a ramene s indukční léčbou 4 dávek rituximabu 375 mg/m² každý týden s následnou udržovací terapií každé 2 měsíce pod dobu 2 let. Bylo prokázáno signifikantní prodloužení doby do zahájení léčby v obou skupinách s rituximabem. V rameni sledování ve 3 letech nepotřebovalo léčbu jen 46 %, v rameni s indukční léčbou rituximabem 78 % a v rameni s indukční léčbou rituximabem s následnou udržovací terapií 88 % nemocných (sledování vs. rituximab $p < 0,0001$). Významný rozdíl ale nebyl patrný mezi jednotlivými schémata v podávání rituximabu [14]. Alternativně lze tedy u mladších nemocných s asymptomatickým pokročilým FL, kteří upřednostňují časné zahájení léčby, ale nesplní kritéria „velké nádorové masy“, podat 4 dávky biologické léčby rituximabem (375 mg/m² každý týden) [14]. Tato léčba ale není aktuálně v ČR hrazena a podléhá schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

K indolentním typům FL patří tzv. *in situ* FL, který se vyskytuje simultánně při postižení jiných uzlin FL nebo izolovaně. Klinický význam je nejistý, představuje nízké riziko progresu do FL, ale vývoj do FL v čase vyloučit nelze. Proto je nutné tyto nemocné pečlivě klinicky a laboratorně monitorovat pomocí strategie „watch and wait“ [15].

Lymfom z pláštové zóny

Lymfom z buněk pláště (MCL; 3–10 % všech NHL s mediánem věku v době diagnózy 60–70 let) je charakterizován přítomností translokace t(11;14) (q13;q32), která je přítomna u 95 % případů (vede ke zvýšené expresi cyklinu D1). I v současné době je tento typ lymfomu považován za prakticky nevyléčitelné onemocnění (s výjimkou alogenní transplantace) a chová se v praxi často agresivně s nutností časného zahájení léčby s mediánem přežití 5–7 let. Nicméně existuje podskupina MCL, která se liší klinickým průběhem, molekulárněgenetickými rysy a léčebným přístupem [16]. Klasická nodální varianta (70–80 %), většinou s agresivním klinickým průběhem, vyžaduje poměrně rychlé zahájení léčby [16]. 20–30 % MCL tvoří tzv. indolentní varianty, které jsou charakterizovány chronickým průběhem a přibližným průměrným OS 10 let [17]. U této podskupiny pacientů s absencí uzlinového postižení nebo s absencí systémových příznaků a malou nádorovou masou s nízkou proliferativní aktivitou přistupujeme zpravidla ke strategii „watch and wait“.

Abrisqueta et al. publikovali v roce 2017 populační studii, kde analyzovali vliv časného zahájení léčby u různě rizikových variant MCL. Hodnoceno bylo 440 nemocných, kdy 83 % dostalo časnou léčbu a 17 % bylo pouze sledováno ≥ 3 měsíce. Ve skupině „watch and wait“ mělo 72 % pacientů nodální, 21 % nenodální variantu

a 7 % mělo gastrointestinální postižení. Charakteristiky spojené se strategií „watch and wait“ zahrnovaly dobrý výkonnostní stav, absenci B symptomů, normální hodnotu laktátdehydrogenázy, absenci blastoidní morfologie tumoru a nižší hodnotu proliferativní frakce Ki-67. Medián doby do zahájení léčby byl ve skupině „watch and wait“ 35 měsíců a 80 % pacientů bylo sledováno > 1 rok. Medián OS byl ve sledované skupině významně delší než ve skupině s časnou léčbou (72 vs. 52,5 měsíce; $p = 0,041$) [18].

Mezi indolentní MCL patří dvě podjednotky – doutnající nodální/extranodální varianta MCL a leukemická varianta MCL s absencí uzlinového postižení.

Doutnající nodální/extranodální varianta MCL je definována přítomností následujících parametrů – absencí B symptomů, normálními hodnotami laktátdehydrogenázy a β_2 -mikroglobulinu, nízkým MIPI skóre (mantle cell lymphoma international prognostic index, mezinárodní prognostický index pro MCL), leukocytózou $< 30 \cdot 10^9/l$, Ki-67 < 30 % v nádorové tkáni, absencí blastoidní/pleomorfní morfologie tumoru, maximální velikostí lymfadenopatie < 3 cm, velikostí sleziny < 20 cm, absencí mutací TP53, NOTCH1/2, absencí delece 17p nebo translokace MYC a komplexního karyotypu, dále PET pozitivní lymfadenopatií s hodnotou SUV < 6 [19].

Leukemická varianta s absencí uzlinového postižení představuje kolem 10–20 % MCL, je charakterizována leukocytózou s lymfocytózou, žádnou nebo minimální lymfadenopatií, absencí splenomegalie, normální hodnotou laktátdehydrogenázy a nízkou proliferativní frakcí Ki-67. Má často asymptomatický průběh s indolentním chováním a dobrou prognózu [16, 20]. Tito nemocní mají stabilní genom a klinický průběh je podobný chronické lymfatické leukemii (CLL). Tyto nemocné lze individuálně sledovat do symptomatické progresu. Původem jsou nádorové buňky paměťové B lymfocyty germinálního centra s mutovaným IGHV genem a SOX-11 negativitou.

„In situ“ MCL je novou morfologickou jednotkou, která je definována jen minimálním zvětšením pláštové zóny lymfatické uzliny, s přítomností buněk nesoucích t(11; 14) (q13; q32) [21]. Tato buněčná populace byla náhodně nalezena v reaktivních lymfoidních tkáních u zdravých jedinců [22]. Maligní potenciál těchto buněk se zdá být velmi nízký a byl navržen alternativní termín „*in situ* pláštová neoplazie buněk“ (in-situ mantle cell neoplasia, isMCN), aby se zabránilo indikaci zbytečné léčby. Frekvence progresu z isMCN do zjevného MCL se zdá být nízká (1 z 12 případů) [22] a s dlouhou latencí [23]. Carvajal-Cuenca et al. publikovali ve své práci, že u většiny pacientů se nevyvine klasický MCL při strategii „watch and wait“ 1–19,5 roku od diagnózy [22]. Někteří pacienti s nodální isMCN mohou mít přítomnu i klonální lymfocytózu s buňkami pozitivními na cyklin D1 [22].

Waldenströmova makroglobulinemie

Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je relativně vzácné lymfoproliferativní onemocnění, které představuje 1–2 % všech NHL, se stoupajícím věkem výskyt onemocnění roste, medián věku v době diagnózy je 65 let [24]. Definována je přítomností lymfoplazmocytárního lymfomu (LPL) v kostní dřeni, který produkuje monoklonální imunoglobulin IgM [21, 25]. Pomocným

vyšetřením je molekulárněgenetické vyšetření průkazu mutace genu MYD88L265P v LPL klonu, která je přítomna u 90 % nemocných s WM a pomáhá odlišit morfologicky podobné jednotky (např. mnohočetný myelom) [26]. Raritní výskyt tohoto onemocnění limituje organizování velkých klinických studií, které by srovnávaly vliv léčebných postupů na přežití [27]. WM je charakterizována relativně dlouhým OS nemocných s mediánem 7,4 roku a neustálým vývojem moderních léčebných přístupů je předpoklad, že se bude dále prodlužovat [28]. Nicméně 19–28 % nemocných je asymptomatických několik let a medián doby do rozvoje symptomů je 5–10 let. 50 % asymptomatických nemocných, kteří jsou sledováni, nevyžaduje léčbu ve 3 letech a 1 z 10 nemocných ve sledování nevyžaduje léčbu 10 let od diagnózy [29]. Z důvodu nevyčísitelnosti onemocnění a pomalu progredujícího průběhu se přistupuje při bezpříznakovém onemocnění ke strategii „watch and wait“ a doporučuje se s léčbou vyčkat až do naplnění konsenzuálních kritérií (tab. 2). Prognózu OS a riziko progresu do symptomatické WM určuje mezinárodní prognostický index pro WM (International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia, ISSWM) s těmito rizikovými faktory: věk \geq 65 let, hodnota hemoglobinu \leq 115 g/l, hodnota trombocytů \leq 100·10⁹/l, hodnota β_2 -mikroglobulinu $>$ 3 mg/l a kvantita monoklonálního IgM $>$ 70 g/l. Dle výše rizika se OS pohybuje od 87 do 36 % v 5 letech [30]. Je důležité poznamenat, že úmrtnost související s WM je spojena se symptomatickou nemocí, zatímco asymptomatictí pacienti s WM mají OS podobné jako u běžné populace a dřívější léčebné intervence u asymptomatických pacientů neměly žádný přínos pro jeho prodloužení [31]. Mezi symptomy, které jsou indikací k léčbě, patří projevy insuficience dřeně, projevy způsobené toxicitou monoklonálního IgM a projevy související s extramedulární proliferací LPL

lymfomu (tab. 2) [5, 6, 32]. Obecně se uvádí, že jakákoli hodnota paraproteinu IgM bez průvodních symptomů není indikací k zahájení léčby, ale některé literární zdroje doporučují léčbu zahájit při hodnotě paraproteinu $>$ 60 g/l [5, 6, 33].

Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfocytární leukemie

Lymfom z malých lymfocytů (SLL) se liší od CLL pouze kritériem B lymfocytózy, kdy pro CLL je nutný absolutní počet B lymfocytů $>$ 5·10⁹/l v periferní krvi; při nižších hodnotách se jedná arbitrárně o SLL. Strategie „watch and wait“ pro lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL) je předmětem samostatného sdělení o chronické lymfatické leukemii (CLL) – indikační kritéria jsou shodná [34].

Závěr

Při diagnóze indolentních B lymfomů v pokročilém stadiu je vždy nutné zvážit, zda je léčba v době diagnózy vůbec indikována, protože některé nemocné lze pouze sledovat i několik let bez léčby do zjevné progresu onemocnění. Tento přístup, pokud je správně indikován, nezkracuje OS nemocných ve srovnání s okamžitým zahájením léčby v době diagnózy. Před zahájením léčby je nejdůležitějším aspektem stanovení cílů léčby, na jejichž základě je zvolena intenzita léčby a poté konkrétní léčebný přístup. Vzhledem k nevyčísitelnosti většiny pokročilých indolentních B lymfomů je naším cílem u starších nemocných především udržení přijatelné kvality života nemocných s minimem NÚ léčby, u mladších nemocných s indikací k léčbě je moderními léčebnými přístupy snaha o dosažení co nejkvalitnější a nejdelší remise.

Podpořeno výzkumným projektem PROGRES Q40/08.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D. | IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK | Sokolská 581, 503 03 Hradec Králové | e-mail: ali.sykorova@seznam.cz

NOVÉ KNIHY

Maxdorf: Tomáš Tyll, Vlasta Dostálová, David Netuka a kolektiv

Neuroanestezie a základy neurointenzivní péče

Multidisciplinární kolektiv autorů z řad neurochirurgů, neurologů, radiologů, intenzivistů a anesteziologů se i v druhém vydání publikace snaží podat ucelený pohled zejména na problematiku neuroanestezie a neurointenzivní péče. První část publikace je věnována historii neurochirurgie, neuroanestezie a perioperační péče. Na vybrané kapitoly z anatomie a fyziologie CNS navazuje část chirurgická, zabývající se jednotlivými typy operačních výkonů. Samostatnou kapitolu autoři věnují interakci farmak a CNS. Další kapitoly popisují možnosti klinického i přístrojového vyšetřování a monitorování nervového systému. Samostatná kapitola se zabývá neuroradiologií včetně té intervenční. Kapitoly věnované anestezii u neurochirurgických výkonů pojednávají o předoperační přípravě, jednotlivých druzích zákroků s anesteziologickými specifiky a nejčastějších komplikacích či odchylkách, se kterými se může anesteziolog během operačního výkonu setkat. V aktualizovaném vydání je nově zařazena kapitola k tématu dětské neuroanestezie. V rozsáhlém oddílu věnovaném neurointenzivní péči jsou popsány principy péče o pacienta s kraniocerebrálním poraněním i zásady komplexní péče po neurochirurgických výkonech, včetně ventilační strategie, účelné farmakoterapie, antibiotické léčby a výživy, nově také možnosti prognózování a neurorehabilitace. V závěru knihy čtenář nalezne přehled potenciálních časných i pozdních komplikací souvisejících s operačními výkony na mozkou a míše.

