

PRIMÁRNÍ GASTROINTESTINÁLNÍ LYMFOMY – CHIRURGICKÉ KOMPLIKACE. PŘEHLED A KAZUISTIKA

Z. Bečvářová¹, J. Voller²

¹Chirurgické oddělení, Mulačova nemocnice Plzeň, ²Ústav patologické fyziologie LF UK v Plzni

Většina non-hodgkinských lymfomů (NHL) vzniká v lymfatických uzlinách či jiných lymfatických orgánech jako je slezina, Waldayerův okruh a tymus. Postižení tzv. extranodálních orgánů je běžné v rámci generalizace choroby, nicméně podstatná část, až jedna čtvrtina NHL v těchto orgánech vzniká, a tyto formy jsou označovány jako primární extranodální NHL (1). Primární gastrointestinální lymfomy (PGIL) tvoří nejfrekventovanější skupinu extranodálních lymfomů, udává se 5–20 %, a představují 1–4 % všech malignit gastrointestinálního traktu. Dále mohou primární extranodální lymfomy postihovat kůži, centrální nervový systém, slinné žlázy, kosti, plíce, ledviny, játra či genitourinární systém (2, 3, 4). Podle Dawsonových kritérií lze jako PGIL označit lymfomy, které v době diagnózy postihují pouze zaživací trakt a přilehlé lymfatické uzliny, není přítomná periferní lymfadenopatie, nejsou postiženy mediastinální lymfatické uzliny, je normální celkové množství a diferenciální rozpočet bílých krvinek, nejsou infiltrována játra a slezina a onemocnění negeneralizuje 3 měsíců od stanovení diagnózy (5). Nejčastějším místem výskytu PGIL je žaludek (přibližně dvě třetiny všech případů), dalšími relativně častými lokalitami jsou tenké střevo, u tlustého střeva bývá postižena zejména ileocekální oblast a rektum. Naopak v jícnu se vyskytuje méně než 1 % PGIL (6, 7). Histopatologicky jde o heterogenní skupinu a naprostou většinu PGIL tvoří NHL z B buněk. T buněčné NHL jsou vzácné. V různých etážích GIT se přitom některé typy NHL vyskytují s větší frekvencí. V žaludku jde o lymfomy typu MALT a difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL), v terminálním ileu, jejunu a tračniku se častěji vyskytuje lymfom z plášťových buněk, v duodenu folikulární lymfom. V jejunu se rovněž relativně častěji vyskytuje T lymfom asociovaný s enteropatií (enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL). U MALT lymfomů a folikulárních lymfomů se relativně častěji vyskytuje multifokální postižení gastrointestinálního traktu (8, 9, 10). V patogenezi gastrointestinálních lymfomů se uplatňují některé rizikové faktory, jako infekce *Helicobacter pylori*, viry HIV, EBV, HBV, celiakie, idiopatické střevní záněty a imunosuprese (8, 11). Průběh onemocnění, terapie a prognóza je závislá na lokalizaci a histopatologickém typu lymfomu. Například MALT lymfom může kompletně regresovat po antibiotické eradikaci *Helicobacter. Pylori*, zatímco u DLBCL se jedná o lymfom vysoké malignity (12–15).

LÉČBA PGIL

Možností léčby je vzhledem k charakteristice PGIL několik. Obecně lze říci, že metoda, která je v rámci terapie PGIL zvolena, záleží na lokalizaci a pokročilosti onemocnění a na zdravotním stavu pacienta. Léčebné metody mají srovnatelné výsledky a mohou se mezi sebou kombinovat. Patří mezi ně chemoterapie, radioterapie u radiosensitivních lymfomů a vzhledem k povaze PGIL zde přichází do úvahy, na rozdíl od uzlinových lymfomů, chirurgické odstranění postiženého orgánu. Chirurgické řešení se vzhledem k rozvoji nových možností účinné systémové chemoterapie a biologické léčby dostává do pozadí a operační výkon je nejčastěji indikován pro některé komplikace související s pokročilostí vlastního lymfomu nebo v souvislosti s agresivní protinádorovou terapií. V některých případech je možnost využití antibiotické terapie s cílem eradikovat *helicobacter pylori*. Toto je možné u typu MALT, který zůstává většinou dlouho lokalizován v místě vzniku a bývá závislý na přítomnosti HP. Eradikace *helicobacter pylori* v rámci terapie MALT je vysoce úspěšná metoda a zdaří se u více než 90 % pacientů (16, 17). U agresivních lymfomů GIT je metodou volby chemoterapie, a to i v lokalizovaných stádiích onemocnění. Je ji možné podat také v případě selhání antibiotické terapie u pacientů s MALT lymfomem. Dále je možné ji kombinovat s radioterapií. Výhodou této kombinované terapie u primárního gastrického lymfomu je zachování žaludku, eliminace operačního rizika a dlouhodobých následků gastrektomie. Novější studie prokázaly, že chemoterapie s následnou radioterapií je stejně účinná jako operační léčba (18–21). Samotná chirurgická terapie byla ještě nedávno tradiční léčbou. V souvislosti s rozvojem CT a PET/CT vyšetření došlo k výraznému omezení některých indikací k chirurgické revizi pro diagnosticko-stagingové účely (22, 23). Je metodou lokoregionální, stejně jako radioterapie. Účinnost obou těchto léčebných modalit je srovnatelná. Velkou výhodou operačního řešení je možnost radikálního odstranění celého nádoru. Dalším přínosem je možnost stanovení přesné patologické diagnózy. Staging onemocnění pomocí vyšetření resekátu je přesnější, než umožňuje endoskopické a CT vyšetření. Další výhodou při chirurgickém odstranění nádoru je v podstatě eliminace možných komplikací, jako je závažné krvácení nebo perforace. Samotná chirurgická léčba bez další adjuvantní terapie je možná pouze v případě, že nádor neprořůstá hluboko do stěny žaludku či střeva a není postižena seróza, tam, kde nejsou postiženy okolní uzliny a kde jsou histologicky negativní okraje resekátu (24, 25). Naproti tomu nevýhodou chirurgické terapie je to, že úplná resekabilita nádoru je možná asi jen v polovině případů, dále operační zátěž pacienta, pooperační komplikace a dlouhodobé následky spojené s odstraněním žaludku. Perioperační mortalita u primárních lymfomů žaludku činí 5–10 %. Významné pooperační komplikace lze očekávat u 15–20 % operovaných. Dlouhodobými následky gastrektomie mohou být chronické dyspeptické potíže, ztráta tělesné hmotnosti, malabsorpce některých živin, zejm. železa, vit. B12, vit. D, a vápníku. Odhaduje se, že celkový výskyt dlouhodobých následků gastrektomie činí až 20 %, přičemž 5 % má trvalé obtíže významně snižující kvalitu života a 1 % je v důsledku gastrektomie invalidizováno (18, 26, 27). Radioterapie je indikována spíše právě pro nevýhody operace. Přestože má chirurgie limitovanou roli v péči o pacienty s lymfomy, jsou situace a indikace, ve kterých je chirurgická operace zcela nezastupitelná. Problematiku indikace k chirurgickému výkonu

u pacientů s lymfomy můžeme rozdělit do 3 skupin. Diagnostické operace (exstirpace uzlin), dále operace pacientů s extranodálním lymfomem se solitárním orgánovým postižením a chirurgická léčba komplikací. Jednou z komplikací může být perforace GIT. Ke spontánní perforaci žaludku či střeva dochází vzácně, pokud ale k tomuto dojde, bývá mortalita vysoká. K perforaci dochází častěji v souvislosti s předchozím podáváním systémové chemoterapie a kortikoterapie. Někdy ani v místě perforace není lymfom histologicky nalezen. V těchto případech vzniká perforace nejspíše na podkladě transmurální ischemické vředové léze (žaludek, tenké střevo – nejčastěji jejunum). Klinicky se projevuje shodně jako u pacienta s perforací gastroduodenálního vředu, tedy ostrou bolestí, známkami lokální či difuzní peritonitidy, pneumoperitoneem na nativním snímku břicha. Vzhledem k základnímu onemocnění jsou u těchto pacientů preferovány jednodušší operační výkony. U perforace v oblasti gastroduodena je indikována sutura perforace a omentoplastika. Pokud je nádorová hmota v oblasti perforace, potom je indikována excize, ev. limitovaná resekce žaludku. Při výskytu perforace v oblasti tenkého střeva, je metodou volby resekce s primární anastomózou (28). Krvácení do GIT, jako komplikace lymfomu, má většinou charakter méně závažného krvácení, proto je terapie ve většině případů konzervativní. Krvácení vzniká nejčastěji buď jako komplikace terapie lymfomu, nebo jako první projev extranodálního lymfomu. Častěji dochází ke krvácení při gastrickém typu lymfomu. Lze ho diagnostikovat a léčit endoskopicky nebo angioembolizací. Krvácení je bráno jako negativní prognostický faktor (29). Mezi další komplikace patří také gastrosplenická píštěl. Je vzácná a vyskytuje se u gastrického nebo splenického typu lymfomu. Může vznikat při progresi onemocnění nebo naopak při rychlé regresi s cytolýzou lymfomových hmot po systémové chemoterapii. Klinicky se projevuje krvácením do GIT nebo rozvojem abscesu sleziny. Terapeutický postup je takový, že je nejprve třeba zastavit krvácení (embolizací a. lienalis), poté stabilizovat pacienta a operovat za 24–48 hodin. V případech, kdy je třeba provést urgentní chirurgický výkon, je indikována splenektomie s resekci žaludku (30–32). Lymfomy GIT mohou dále způsobovat ileus. U lymfomů žaludku se ileus může rozvinout při obstrukci výtokové části žaludku. Většinou se objevuje až jako pozdní komplikace v souvislosti s následnou systémovou chemoterapií. Obstrukce výtokové části žaludku může být způsobena hojivými procesy, které vedou k fibrotizaci a jizvení v oblasti antra a pyloru. U většiny pacientů nelze již v době ileu histologicky prokázat přítomnost lymfomu. Klinicky se projevuje bolestí a tlakem v epigastriu, sytostí, zvracením po jídle. Diagnóza lze stanovit endoskopicky, což má za výhodu i možnost bioptické verifikace. Ileus vzniká nejčastěji u pacientů v průběhu podávání systémové chemoterapie. U těchto je indikováno zavedení nasogastrické sondy a kompenzovat nutriční stav. Při pozdějším rozvoji fibrotické stenózy lze zvážit gastrokopickou dilataci. Při průkazu lymfomu žaludku je indikována méně či více rozsáhlá resekce (subtotální či totální gastrektomie) (33, 34). Častěji než u gastrického typu lymfomu vzniká ileus u primárního intestinálního lymfomu. Obstrukce vzniká většinou progresí vlastního extranodálního lymfomu. Nejčastěji se vyskytuje v ileocekální oblasti, což je i oblast nejčastější lokalizace primárního intestinálního lymfomu. Má horší prognózu než gastrická forma. Klinicky má nespecifické příznaky, jako bolesti břicha, zvracení, zástava odchodu plynů. Terapií je zde radikální resekce tenkého střeva nebo pravostranná hemikolektomie s primární anastomózou. Pokud

pro pokročilejší nález nebo pro těžký stav pacienta nelze provést resekci, je indikován paliativní výkon.

KAZUISTIKA

Pacientka O. P., narozena 1932, hypertonička, warfarinizována pro fibrilaci síní, pro st. p. stentáží tepny PDK, pro ICHDK se subakutním uzávěrem arteria poplitea a bérco-vých tepen, po aspirační embolektomii a lokální trombolýze 2011, Leidenskou mutaci, dále po hysterektomii s adnexektomií, s divertikulosou esovitého tračnicku, za poslední rok zhubla 10 kg a v poslední době se zvýšeně potila. Na chirurgickou ambulanci přišla v listopadu 2015 pro plynatost a intermitentní bolesti podbřišku. Pro nález v moči byla odeslána na urologii, kde jí byla po vyšetření nasazena ATB a pacientka byla odeslána do domácího ošetřování. Od začátku roku 2016 se objevilo zvracení, zácpa a křeče v břiše, pro které se opět dostavila na chirurgickou kliniku. Sonografické vyšetření odhalilo útvar v levém hypogastriu a nativní RTG břicha ojedinělé hladinky, bez známek ileu. Na základě těchto vyšetření byla pacientka přijata na interní oddělení, kde bylo provedeno vyšetření CT s následujícím závěrem: Tumor jejuna infiltrující okolní tukovou tkáň a zřejmě i naléhající břišní stěnu, k tumorózní lézi přitaženo sigma a levá část močového měchýře, patologicky zvětšené lymfatické uzliny až pakety uzlin v mesenteriu, divertikulóza sigmatu. V rámci předoperační přípravy byla pacientka převedena z Warfarinu na LMWH a následně přeložena na chirurgické oddělení, kde byla 1. 2. 2016 provedena resekce tenké kličky cestou dolní střední laparotomie. Při operaci byl v dutině břišní ozřejměn tumor jejuna palpačně rozměrů cca 6 × 7 cm, prorůstající do stěny břišní v levém podbřišku a přitahující esovitý tračník. Malá pánev byla bez nádorového postižení, játra palpačně bez ložiskových změn. Tumor byl resekován s tenkou kličkou v délce asi 45cm, spolu s mesenteriem a přitaženým omentem a byla provedena staplerová anastomóza. Odebraný materiál byl odeslán na histologické vyšetření, které prokázalo povrchově exulcerovaný cirkulárně rostoucí difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk infiltrující stěnu tenkého střeva a prorůstající na antimesenterální straně pod serósu. Lymfatické uzliny nalezené v mesenteriu a tuková tkáň omenta byly bez nádorového postižení. Pooperační průběh na JIP byl bez komplikací, postupně došlo k obnově peristaltiky GIT. Po přeložení na standardní chirurgické oddělení byla zahájena postupná realimentace až na plný perorální příjem. Hojení rány probíhalo per primam intentionem. 12. 2. 2016 byla pacientka dimitována a předána do péče onkologa. Kontrolní CT vyšetření hrudníku a břicha ze 4. 3. 2016, neprokázalo patologicky zvětšené uzliny. V současné době podstupuje léčbu na hematologickém oddělení a je bez známek klinické recidivy.

DISKUZE

Primární lymfom GIT se v případě pacienty O. P. manifestoval nespecifickými zažívacími potížemi. Vzhledem k anamnéze hysterektomie a adnexektomie a přítomnosti divertikulózy esovitého tračníku nebylo z počátku možné z těchto příznaků při absenci ileu usuzovat na postižení střeva. Následná zobrazovací vyšetření prokázala infiltraci jejunu, nicméně diagnosa primárního lymfomu GIT byla možná až v rámci bioptického vyšetření resekovaného materiálu. Zjištěný DLBCL patří k agresivním lymfomům s horší prognózou.

SOUHRN

Primární gastrointestinální lymfomy (PGIL) tvoří nejfrekventovanější skupinu extranodálních lymfomů a představují 1–4 % všech malignit gastrointestinálního traktu. Nejčastějším místem výskytu PGIL je žaludek. Dalšími relativně častými lokalitami jsou tenké střevo, u tlustého střeva bývá postižena zejména ileocekální oblast a rektum, ostatní etáže trávicího traktu jsou postiženy vzácně. Histopatologicky jde o heterogenní skupinu non-hodgkinských lymfomů. *Průběh onemocnění, terapie a prognóza je závislá na lokalizaci a histopatologickém typu lymfomu.* Možností léčby je vzhledem k charakteristice PGIL několik. Patří mezi ně chemoterapie, radioterapie u radiosensitivních lymfomů a vzhledem k povaze PGIL zde přichází do úvahy, na rozdíl od uzlinových lymfomů, chirurgické odstranění postiženého orgánu. V některých případech je možnost využití antibiotické terapie s cílem eradikovat *helicobacter pylori*. Výhodou operačního řešení je možnost radikálního odstranění celého nádoru, možnost stanovení přesné patologické diagnózy a stagingu onemocnění. Většina PGIL se projeví až formou lokálních komplikací vycházejících z postiženého úseku, jako například: ileus, píštěl, perforace či krvácení, a tyto komplikace je třeba řešit chirurgicky. V Kazuistice prezentujeme případ 84leté ženy, která se dostavila k lékaři pro nespecifické zažívací potíže a u které byla zjištěna nádorová infiltrace tenkého střeva. Byla provedena resekce postiženého úseku a histologické vyšetření prokázalo PGIL.

Primary gastrointestinal lymphomas, review and casuistic

SUMMARY

Primary gastrointestinal lymphomas (PGIL) represent main group of extranodal lymphomas, however, constituting only about 1–4% of all gastrointestinal malignancies. The most frequent sites of occurrence are the stomach followed by small intestine and large intestine, especially ileocecal region and rectum. Other sites of gastrointestinal tract are affected rarely. Histopathologically, PGIL are a heterogeneous group of non-hodgkin lymphomas. Course of disease, therapy and prognosis are dependent on the anatomical site

of PGIL and its histological type. According of nature of PGIL, there are several options of therapeutical approach like chemotherapy, radiotherapy and, unlike in nodal lymphomas, also surgery. In some cases, antibiotic therapy targeted on eradication of *Helicobacter pylori* is used.

Majority of PGIL is diagnosed because of local complications arising from the site of infiltration, for example ileus, fistula, perforation or bleeding. These complications must be solved via surgery. In the case report we present an 84-year-old woman who suffered from nonspecific digestive problems. Medical examination revealed a tumorous infiltration of the small intestine. The patient underwent a surgical resection of the affected segment of the small intestine and a subsequent histological examination determined diagnosis of PGIL.

LITERATURA

1. Krol A. D., le Cessie S., Snijder S. et al.: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann. Oncol.* 14, 2003: 131–9. – 2. Freeman C., Berg J. W., Cutler S. J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29, 1972: 252–260. – 3. Zucca E., Roggero E., Bertoni F. et al.: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann. Oncol.* 8, 1997: 727–737. – 4. Zucca E., Roggero E., Bertoni F. et al.: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1023–1033. – 5. Dawson I. M., Cornes J. S., Morson B. C.: Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br. J. Surg.*, 49, 1961: 80–89. – 6. Herrmann R., Panahon A. M., Barcos M. P. et al.: Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 46, 1980: 215–222. – 7. Ghimire P., Wu G. Y., Zhu L.: Primary esophageal lymphoma in immunocompetent patients: Two case reports and literature review. *World J. Radiol.* 2, 2010: 334–338. – 8. Cardona D. M., Layne A. et al.: Lymphomas of the gastro-intestinal tract – pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 55, 2012: 1–16. – 9. Smith L. B., Owens S. R.: Gastrointestinal lymphomas: entities and mimics. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 136, 2012: 865–70. – 10. Rizvi M. A., Evens A. M., Tallman M. S. et al.: T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 107, 2006: 1255–1264. – 11. Engels EA. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, 2007: 401–404. – 12. Tomiška M., Vášová I.: Současná terapie primárních lymfomů gastrointestinálního traktu. *Klin. Farmakol. Farm.* 18, 2004: 153–159. – 13. Liang R. I., Todd D., Chan T. K. et al.: Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol. Oncol.* 13, 1995: 153–63. – 14. Banks P. M., Isaacson P. G.: MALT lymphomas in 1997. Where do we stand? *Am. J. Clin. Pathol.* 111, 1999, Suppl. 1: S75–S83. – 15. Yoshino T., Omonishi K., Kobayashi K. et al.: Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B cell lymphomas without MALT lymphoma features. *J. Clin. Pathol.* 53, 2000: 187–190. – 16. Boer W. A., Tytgat G. N. J.: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br. Med. J.* 320, 2000: 31–34. – 17. – Chen L. T., Lin J. T., Tai J. J. et al.: Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 2005: 1345–1353. – 18. Koch P., Grothaus-Pinke B., Hiddemann W. et al.: Primary lymphoma of the stomach: Three-year results of a prospective multicenter study. *Ann. Oncol.*, 8, 1997, (Suppl. 1): S85–S88. – 19. Kocher M., Müller R. P., Ross D. et al.: Radiotherapy for treatment of localized gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 42, 1997: 42: 37–41. – 20. Brincker H., D'Amore F.: For the Danish lymphoma study group, Lyfo: A retrospective analysis of treatment outcome in 106 cases of localised gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk. Lymph.*, 18, 1995: 281–288. – 21. Maor M. H., Velasquez W. S., Fuller L. M. et al.: Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 8, 1990: 266–271. – 22. *AJR Am. J. Roentgenol.* 194, 2010:

W91–W103. – 23. Cronin C. G. 1., Swords R., Truong M. T. et al.: Clinical utility of PET/CT in lymphoma *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 194, 2010: W91–W103. – 24. Kodera Y., Yamamura Y., Nakamura S. et al.: The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann. Surg.* 227, 1998: 45–50. – 25. Ernst M., Stein H., Ludwig D. et al.: Surgical therapy of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Eur. J. Surg. Oncol.* 22, 1996: 177–181. – 26. Schechter N. R., Yahalom J.: Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 46, 2000: 1093–1103. – 27. Bartlett D. L., Karpeh M. S., Filippa D. A. et al.: Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann. Surg.*, 223, 1996: 53–62. – 28. Vaidya R., Habermann T. M., Donohue J. H. et al.: Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann. Oncol.* 24, 2013: 2439–43. – 29. Spectre G., Libster D., Grisariu S. et al.: Bleeding, obstruction, and perforation in a series of patients with aggressive gastric lymphoma treated with primary chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 13, 2006: 1372–8. – 30. Dellaportas D., Vezakis A., Fragulidis G. et al.: Gastrosplenic fistula secondary to lymphoma, manifesting as upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 43, 2011, Suppl. 2 UCTN: E395. doi: 10.1055/s-0030-1256935. Epub 2012 Jan 24. – 31. Kerem M., Sakrak O., Yilmaz T. U. et al.: Spontaneous gastrosplenic fistula secondary to primary splenic lymphoma; Surgical management, *Asian J. Surg.* 29, 2006: 287–290. – 32. Khan F., Vessal S., McKimm E. et al.: Spontaneous gastrosplenic fistula secondary to primary splenic lymphoma, *BMJ Case Rep.* 2010: 21. – 33. Psyrris A., Papageorgiou S., Economopoulos T.: Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management, *Ann. Oncol.*, 19, 2008: 1992–1999. – 34. Spectre G., Libster D., Grisariu S. et al.: Bleeding, obstruction, and perforation in a series of patients with aggressive gastric lymphoma treated with primary chemotherapy *Ann. Surg. Oncol.*, 13, 2006: 1372–1378.

Adresa autorky: Z. B., Mulačova nemocnice, Dvořákova 17, 301 00 Plzeň