

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR VALÍK DALIBOR
HÁJEK ROMAN VORLÍČEK JIŘÍ
KOCÁK IVO ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno KOVAŘÍK JAN, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava KOZA IVAN, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno MAYER JIŘÍ, Brno
BILDER JOSEF, Brno MECHL ZDENĚK, Brno
ČOUPEK PETR, Brno NĚMEC JAROSLAV, Brno
DRBAL JOSEF, Brno ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
ECKHARDT SANDOR, Budapešť PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
FAIT VUK, Brno PLEŠKO IVAN, Bratislava
HÁJEK ROMAN, Brno PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
JURGA LUDOVIT, Trnava REJTHAR ALEŠ, Brno
KALLAY JOZEF, Bratislava SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava UJHÁZY VILIAM, Bratislava
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KLENER PAVEL, Praha VYZULA ROSTISLAV, Brno
KOCÁK IVO, Brno WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOUTECKÝ JOSEF, Praha ŽALOUĐÍK JAN, Brno

Úvodní slovo	3
Přehled	
Neumanová R., Petera J., Kurička R., Machařová H., Dvořák K., Pačovský Z., Filka J., Janáková E. Role intersticiálního HDR brachyterapeutického boostu v léčbě časných stadií karcinomu prsu	4
Původní práce	
Nečasalová E., Kuglík P., Cejpek P., Veselská R., Vranová R., Pešáková M., Relichová J. Studium polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu p53 u multiformního glioblastomu pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH)	9
Janků F; Srovnal J., Kořínková G., Petřelka L., Matouš B., Hajduch M., Detekce minimální residuální choroby v kostní dřeni pacientek s časným karcinomem prsu technikou kvantitativní RT-PCR v reálném čase pro karcinoembryonální antigen.	15
Soumarová R., Homola L Šturma M.,Perková H Srovnání akutní toxicity trojrozměrné konformní zevní radioterapie a kombinace zevní radioterapie s vysokodávkovanou (HDR) brachyterapií u lokalizovaného karcinomu prostaty	19
Zahradová L., Büchler T., Smejkalová J., Očadlíková D., Kovářová L., Krejčí M., Adam Z., Penka M., Vorlíček J., Hájek R. Protinádorová vakcína s využitím monoklonálního imunoglobulinu u nemocných s mnohočetným myelomem - výsledky klinické studie fáze II. Rezerva.	26
Kazuistika	
Kocáková I., Demlová R., Blažková S., Kocák I., Šefr R., Pacal M. Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOX4 v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu	30
Sdělení	
Dušková J. Povýšil C., Juliš I., Horáček J. Národní program screeningu cervikálního karcinomu z pohledu patologů.	33
Žaloudík J., Vyzula R., Vorlíček J. Onkoprevence pro Českou republiku.	35
Zprávy	
Šlampa P., Hynková L. ECCO 13 - The European Cancer Conference	37
Informace	
Ondruš D. Recenze -Dvořáček J., Babouk M., et. al.: Onkologologie - hospic.	38
Onkologické společnosti	39

CONTENTS

Introduction	3
Reviews	
Neumanová R. ¹ , Petera J. ² , Kurička R. ³ , Machařová H. ¹ , Dvořák K. ⁴ , Pačovský Z. ⁵ , Filka J. ⁵ , Janáková E. ⁶ The Role of interstitial HDR brachytherapy boost in the treatment of early breast cancer	4
Original publications	
Nečasalová E.*, Kuglík P.**, Cejpek P.***, Veselská R.*, Vranová R.***, Pešáková M.****, Relichová J.** Study of polysomy of chromosome 7, monosomy of chromosome 10, EGFR amplification and p53 deletion in glioblastoma multiforme using fluorescent in situ hybridization (FISH).	9
Janků F; Srovnal J., Kořínková G., Petřelka L., Matouš B., Hajduch M., Detection of minimal residual disease in the bone marrow of local breast cancer patients using quantitative real-time RT- PCR for carcinoembryonic antigen.	15
Soumarová R., Homola L Šturma M.,Perková H Three-dimensional conformal external radiotherapy versus the combination of external radiotherapy with high -dose rate brachytherapy in localized carcinoma of the prostate: comparison of acute toxicity	19
Zahradová L., Büchler T., Smejkalová J., Očadlíková D., Kovářová L., Krejčí M., Adam Z., Penka M., Vorlíček J., Hájek R. Monoclonal immunoglobulin-derived vaccine in patients with multiple myeloma - phase II. clinical study results	26
Case report	
Kocáková I., Demlová R., Blažková S., Kocák I., Šefr R., Pacal M Bevacizumab in combination with chemotherapy FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer	30
Communication	
Dušková J. Povýšil C., Juliš I., Horáček J. National cervical cancer screening program from the pathologists'	33
Žaloudík J., Vyzula R., Vorlíček J. Cancer prevention for the Czech Republic	35
Report	
Šlampa P., Hynková L. ECCO 13 - The European Cancer Conference	37
Notification	
Ondruš D.	38
Oncological associations	39

úvodní slovo

Vážení přátelé, kolegyně a kolegové,

dostáváte do rukou první číslo dalšího ročníku časopisu Klinická onkologie, který je periodikem České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenské onkologické společnosti. V konkurenci více než 130 časopisů pro lékaře, vydávaných v současné době v naší republice, ale i mezi časopisy, zabývajícími se onkologickou tematikou, si dokázala Klinická onkologie udržet své pevné místo a oblibu čtenářů - lékařů ale i sester, pracujících s onkologicky nemocnými.

Kdo ví, jak rychle se onkologie v posledních letech rozvíjí, nebude pochybovat o účelnosti a důležitosti našeho časopisu. I když většina z nás využívá informace z internetu, čte další naše i zahraniční časopisy, Klinická onkologie má v naší informační síti svoje pevné místo.

V editoriale prvního čísla Klinické onkologie vám chci připomenout Národní onkologický program České republiky, který stanovila Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a dále ustanovení a garantování Komplexních onkologických center a Komplexních onkologických skupin.

K Národnímu onkologickému programu se pozitivně vyjádřily příslibem spoluzodpovědnosti a pomoci při jeho plnění již stovky organizací a institucí v naší republice, další písemné přísliby stále přicházejí.

Onkologická onemocnění jsou trvalou hrozbou a to nejen pro státy Evropy a Severní Ameriky. Jejich počet i u nás trvale narůstá a jsou v naší republice na druhém místě v příčině úmrtí hned za onemocněním srdce a cév. Příčiny tohoto nedobrého stavu jsou velmi komplexní a na všechny se snaží reagovat právě Národní onkologický program (NOP).

Není přehnané tvrzení, že na každém občanu naší republiky záleží, jak úspěšně se zhoubnými nádory bojujeme. Není to tedy ani zdaleka jen úkol nás zdravotníků, je nutné, aby si tento problém uvědomily již děti v základní škole, všichni dospělí včetně zaměstnavatelů a zaměstnanců, politiků, prostě je nutné, aby se problematika zhoubných nádorů stala součástí celonárodního povědomí a sehrávala důležitou roli v našem myšlení i v celostátní politické agendě. Jasný názor na zdravotní politiku včetně onkologické problematiky se v blízké budoucnosti stane významným argumentem při volbách představitelů na všech úrovních.

Zlepšování prevence, screeningu, včasné diagnostiky, léčby podle zásad medicíny založené na důkazech i rozvíjení paliativní péče se musí stát prestižní záležitostí v naší zemi tak, aby každý, kdo se v tomto směru angažuje, byl vnímán a také odměňován na patřičné, to znamená vysoké, úrovni. Onkologická léčba je stále dražší a využití všech jejích možností je na hranici únosnosti i pro bohaté státy, natož pak pro nás. Efektivně je možné pracovat jen při určité míře integrace onkologických služeb. Kdo léčí zhoubné nádory častěji, léčí je lépe. Programy podporované WHO, UICC, EC, OECE i EORTC zdůrazňují nutnost vytváření národních onkologických center. Veřejnost má právo mít informace o transparentní síti odborně garantovaných onkologických služeb a postupně také o kvalitě a ekvité péče.

S těmito východisky a jako součást naplňování bodu 4 Národního onkologického programu se výbor České onkologické společnosti ČLS JEP rozhodl udělit garanci České onkologické společnosti těm pracovištím, která naplňují přijatá odborná kritéria Komplexního onkologického centra nebo Komplexní onkologické skupiny a která pomohou také spoluvytvářet síť onkologických služeb v regionech ve spolupráci s menšími odděleními nebo ambulancemi zúčastněnými na onkologické péči. Síť byla založena na principu čtyř kompetencí: kvalifikace, vybavení, sebeevaluace a komunikace. Garance byla udělena 18. centrům a skupinám. Jen tak je možné zajistit udržitelný rozvoj nárůstu nákladů na onkologickou léčbu při zachování principu ekvity, to znamená pokrytí populace srovnatelnými onkologickými službami s přístupem k informacím o prevenci, diagnostice a léčbě onkologických onemocnění. Jen tak se může dostat správná léčba správnému pacientovi.

Důležitou kapitolou je sledování kvality ve všech oblastech péče. Domníváme se, že k anonymizovaným informacím o kvalitě jednotlivých zdravotnických zařízení by v budoucnosti měli mít přístup všichni občané naší republiky, aby si mohli léčebnou péči vybírat dle vlastního zvážení tak, jak jim to zaručuje naše ústava. V současné době se dokončuje www portál Národního onkologického programu a Komplexních onkologických center a skupin, který bude mimo jiné sloužit i ke sledování kvality a dostupnosti onkologické péče. K široké informovanosti nejen onkologů, ale i ostatních zdravotníků i veřejnosti slouží naše stránky. Trvale je rozšiřujeme o další kapitoly, jsou pravidelně v krátkých intervalech aktualizovány, jejich návštěvnost rychle stoupá.

Podporujeme kontinuitu, modernizaci a praktické využívání databáze Národního onkologického registru (NOR) České republiky jako zdroje informací pro řízenou preventivní a diagnosticko - léčebnou péči v onkologii. Správné získávání a využívání dat nám umožňuje nejen kontrolovat vlastní práci, ale i argumentovat relevantními daty vůči Světové zdravotnické organizaci (WHO), Evropské unii a dalším mezinárodním organizacím, které v současné době mají informace o naší onkologii malé či zkrácené.

Jaká důležitost je dáвана podpoře podobným Národním onkologickým programům v zahraničí lze demonstrovat na dvou příkladech. Ve Spojených státech amerických převzal záštitu na jejich NOP v minulosti prezident Nixon a další američtí prezidenti v tom pokračují. V roce 2000 francouzský prezident Chirac na slavnostním zasedání v Paříži za přítomnosti představitelů vlády, jednotlivých stran, průmyslníků, lékařů, sester a veřejnosti slavnostně převzal záštitu na francouzským NOP a vyhlásil mu všestrannou podporu.

Je pro nás všechny velkou ctí, uznáním i příslibem do budoucnosti, že v roce 2005 prezident České republiky Václav Klaus převzal záštitu nad Národním onkologickým programem České republiky.

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
předseda
České onkologické společnosti ČLS JEP

ROLE INTERSTICIÁLNÍHO HDR BRACHYTERAPEUTICKÉHO BOOSTU V LÉČBĚ ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU

THE ROLE OF INTERSTITIAL HDR BRACHYTHERAPY BOOST IN THE TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

NEUMANOVÁ R.¹, PETERA J.², KURIČKA R.³, MACHAŘOVÁ H.¹, DVOŘÁK K.⁴, PAČOVSKÝ Z.⁵, FILKA J.⁵, JANDÁKOVÁ E.⁶

¹ODDĚLENÍ RADIČNÍ ONKOLOGIE FN BRNO,

²KLINIKA RADIOTERAPIE A KLINICKÉ ONKOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ,

³ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ FEKT, VU TECHNICKÉ BRNO

⁴KLINIKA RADIODIAGNOSTIKY FN BRNO,

⁵CHIRURGICKÉ ODDĚLENÍ GPK FN BRNO,

⁶ODDĚLENÍ HISTOLOGIE A PATOLOGIE FN BRNO

Souhrn: Tato publikace posuzuje současný stav, indikace (rizikové faktory pro lokální recidivu), technické aspekty a kontroverze radiačního boostu na lůžko tumoru, který následuje po provedení prs šetřícího chirurgického výkonu (BCS). BCS a radioterapie (RT) jsou v posledních desetiletích široce akceptovanou léčebnou metodou u časných stadií invazivního karcinomu prsu. Standardní technikou RT po BCS je externí ozáření (EBRT) pomocí 2 tangenciálních polí do celkové ložiskové dávky 45 - 50 Gy.

Všeobecně akceptovatelná kritéria pro určení vysoce rizikové skupiny pacientek, u kterých je radioterapeutický boost doporučován, jsou stále diskutována a to jak z hlediska použití optimální ozařovací techniky, tak jejího vlivu na lokální kontrolu tumoru a kosmetické výsledky léčby. Ačkoli dvě nejčastěji užívané boost techniky (elektrony vs. brachyterapie) vykazují podobné léčebné výsledky, je nutno zmínit, že HDR intersticiální BRT vykazuje nižší míru lokálních recidiv, zatímco elektronový boost je spojován s lepším kosmetickým efektem (KE). Nicméně tyto rozdíly nejsou signifikantně významné. Důležitá je správná indikace a precizní provedení dané techniky zkušeným personálem na dostatečně vybaveném pracovišti.

Přestože jsou léčebná doporučení v této topice založená na výsledcích retrospektivních a současných prospektivních studií, některé aspekty boost ozáření jsou stále kontroverzní. Definitivní výsledky prospektivního trialu s boostem s dlouhým časem sledování, zahrnoval analýsu patologicky definované subskupiny, kde byly tyto kontroverze vysvětleny.

Předběžné výsledky z nových - zatím ne zcela standardně používaných boost technik - jako je intraoperační RT (IORT), na CT založená 3D konformní brachyterapie a 3D virtuální brachyterapie - se jeví jako perspektivní. Více zkušeností a delší sledování nám pomůže přesněji definovat vliv této metody na lokální kontrolu časného karcinomu prsu u pacientek po BCS.

Klíčová slova: karcinom prsu, radioterapie, HDR intersticiální brachyterapie, boost, lůžko tumoru, lokální kontrola, kosmetický efekt

Summary: This article reviews the current status, indication (risk factors for local recurrences), technical aspects, and controversies of boost irradiation to the tumor bed following breast conserving surgery (BCS). BCS and radiotherapy (RT) are early invasive breast cancer treatment methods widely accepted in the last decades. The standard technique of RT after BCS is represented by external beam radiotherapy (EBRT) via tangential fields up to a total dose of 45 to 50 Gy.

Generally accepted criteria for identification of high risk subgroups, in which irradiation boost is recommended, are still being discussed, as are the optimal boost technique and its impact on local tumor control and cosmetic outcome of the treatment. Although the two most frequent boost techniques (electron vs. brachytherapy) provide similar results, the notion prevails that high dose rate (HDR) interstitial brachytherapy leads to a more pronounced reduction of local relapse rate, whereas the electron boost provides for better cosmesis. However, these differences appear statistically non-significant. Correct treatment indication and precise realization of the given technique performed by experienced personnel at a technically well-equipped workplace are crucial.

Even though guidelines in these topics are being established based on the results of retrospective and recently published prospective trials, some aspects of boost irradiation still remain controversial. The final results of prospective boost trials with longer follow-up, involving analyses based on pathologically defined subgroups, will clarify these controversies. Preliminary results with recently developed boost techniques - intraoperative RT (IORT), CT-image based 3D conformal brachytherapy, and 3D virtual brachytherapy - are promising. More experience and longer follow-up will help to define the influence of these methods on local tumor control in breast cancer patients with conservative surgery and RT.

Key words: breast cancer, radiotherapy, high dose rate interstitial brachytherapy, boost, tumor bed, local tumor control, cosmesis

Současným trendem v léčbě časných stadií karcinomu prsu je prs šetřící výkon (BCS) následovaný adjuvantní radioterapií (RT) a podle potřeby léčbou systémovou.

Význam adjuvantní radioterapie po parciálních výkonech byl jednoznačně prokázán řadou multicentrických randomizovaných studií včetně metaanalýzy z roku 2000, která hodnotila více než 17 000 pacientek. Při použití adjuvantní radioterapie po parciálních výkonech dochází k redukcí procenta lokálních recidiv (z 23% na 7%), což odpovídá procentu lokálních recidiv po radikální modifikované mastektomii (1,2,3,4). Po 10 letech sledování se pak lokální rekurence objevují u pacientek bez radioterapie ve 43% (5, 6), zatímco BCS doplněná radioterapií ve většině center vede k 80-90% lokální kontrole, v závislosti na různých typech provedeného chirurgického výkonu a dávce z radioterapie (5,7,8,9,10, 11,12,13,14,15) Standardní technikou radioterapie po BCS je ozáření celého prsu do LD 45-50 Gy. Neexistuje však dosud zcela jasný konsensus o nezbytnosti boost dávky na lůžko tumoru.

Vzhledem k tomu, že 65-90% lokálních recidiv vzniká v oblasti lůžka tumoru nebo v jeho těsné blízkosti, je naší snahou toto riziko redukovat. Řada prací potvrzuje snížení incidence ipsilaterální lokální recidivy v případě navýšení dávky na lůžko tumoru. Jiné práce pak význam boost dávky zpochybňují v případě, že bylo při extirpaci dosaženo dostatečného bezpečnostního lemu (5, 7,16,17,18,19,20).

V roce 2000 byly publikovány výsledky multicentrické studie EORTC 10882, ve které bylo randomizováno 5318 pacientek s kompletní excizí tumoru a negativními okraji na dvě skupiny: s boost 16 Gy a bez boost (19).

Rozdíl ve výskytu lokálních recidiv byl vysoce signifikantně významný ve prospěch pacientek s boostem, v této skupině došlo ke snížení lokálních recidiv o 41% ($p < 0,0001$). Ze subanalýzy vyplynulo, že absolutně největší prospěch z boostu měly pacientky mladší 40 let. Nesignifikantní jsou výsledky u žen nad 50 let. Zde je potřeba se rozhodovat individuálně na základě rizikových faktorů.

Bohužel je nemožné provést zcela jednoznačně objektivní srovnání dat z jednotlivých studií, neboť jednotlivé rizikové faktory pro vznik lokální rekurence nejsou v jednotlivých studiích zcela srovnatelné.

Stanovení indikace k boost dávce na lůžko tumoru je tedy stále kontroverzní. V Hollandově studii (21,22) byly vyhodnoceny preparáty z mastectomií, provedených u žen s karcinomem prsu T1-2, na kterých byla simulována excise tumoru. Pravděpodobnost výskytu residuálního tumoru závisela na velikosti bezpečnostního lemu. Okraje 2, 3 a 4 cm korelovaly s 42%, 17% a 10% výskytem dalších nádorových ložisek. Tyto výsledky jsou v souladu s klinickým pozorováním, že 65-90% stejnostranných rekurencí vzniká z reziduálních ložisek v původním kvadrantu.

Důležité tedy je definovat si skupinu pacientek s vysokým rizikem, které by mohly mít z navýšení dávky na lůžko tumoru prospěch.

Nižší věk, pozitivní nebo těsné okraje, extenzivní intraduktální komponenta (EIC) a výskyt DCIS jsou nejdůležitějšími rizikovými faktory pro vznik lokální recidivy (10,11,22-33). Vliv ostatních prognostických faktorů (velikost tumoru, lymfangiogvaskulární invaze - LVI, vysoký grad - G, vysoký mitotický index - MI, lobulární karcinom) je v literatuře uváděn kontroverzně.

Jakou techniku boostu zvolit, brachyterapii nebo elektrony?

Radiační onkolog má možnost použít různé způsoby boostování. Zevní ozáření zmenšeným polem fotonovým svazkem, elektronovým polem, intraoperační ozáření elektrony, peroperační či pooperační intersticiální aplikaci. Ozáření s využitím IMRT technik a použití 3D konformní brachyterapie plá-

nované na základě CT či NMR a 3D virtuální brachyterapie se jeví jako další perspektivní varianty možného boostování.

Výběr závisí často na osobnostních preferencích, vlastních zkušenostech a možnostech daného pracoviště. Měl by však záviset výhradně na individuálních charakteristikách pacientky, jako je velikost prsu, velikost a lokalizace primárního tumoru.

Většina studií srovnávajících ozáření elektronovým svazkem a intersticiální BRT popisuje nesignifikantně lepší lokální kontrolu při užití BRT a mírně lepší KE u elektronového pole (15,17,34, 35). Hammer a spol.(36,37) v rozsáhlém souboru hodnotí HDR intersticiální boost a popisuje v případě jeho užití 5 letou míru lokálních relapsů 3,5% a dobrý KE v případě použití 10 Gy v jedné fraci. Tento způsob boostu tedy považuje za bezpečný. Jacobs a spol. (38) udávají po aplikaci 12-15 Gy z HDR BRT lepší lokální kontrolu (LTC) než při aplikaci elektrony.

Intersticiální brachyterapie je preferována v případech hlouběji uloženého lůžka tumoru a u objemnějších prsou, neboť je zde možnost více přizpůsobit ozářený objem plánovanému objemu, přičemž okolní tkáň, včetně kůže jsou maximálně šetřeny. V případě malých objemů a povrchověji uložených lézí je srovnatelné použití elektronového svazku. Van Limbergen (39) srovnával dávkovou distribuci elektronového svazku s energií 4,5 až 15 MeV použitého jako boostu s intersticiální aplikací. Pokud byl cílový objem uložený hlouběji než 28 mm pod kůží, vykazovala intersticiální aplikace signifikantně nižší dávku na kůži než elektronový svazek.

Výhodu z intersticiální BRT mají i pacientky s přítomností těsných či pozitivních okrajů (pokud nebyla provedena reoperace) a pacientky s přítomností extenzivní intraduktální komponenty nad 25%.

Schnitt a spol. (40) vyhodnotili 5ti letou míru lokálních recidiv v závislosti na velikosti bezpečnostních okrajů. Byla 0%, 4%, 6% a 21% pro čisté, těsné, lokálně pozitivní a difuzně pozitivní chirurgické okraje. Holland a spol. (21,22) popisují v případě positivity EIC vyšší pravděpodobnost lokálních recidiv (74% vs. 42%). Současně existuje i korelace mezi existencí residuálního tumoru a výskytem EIC (8,18,23,26,32,41,42). Výskyt lepší lokální kontroly u intersticiální BRT aplikace může vysvětlit více hypotéz. Roli zřejmě hraje vyšší nominální a biologická efektivní dávka dopravená brachyterapií do lůžka tumoru nebo je možné pomocí intersticiální BRT dosáhnout preciznější lokalizace lůžka tumoru.

Další výhodou je kratší ozařovací čas, kratší doba aplikace a tedy i vyšší komfort pacientky. Výsledky však nejsou statisticky významné. Stejně důležité, jako je rozhodnutí o aplikaci boost dávky na lůžko tumoru je i jeho provedení. Jedná se především o vhodné vybavení radioterapeutického pracoviště a o správné určení velikosti cílového objemu a jeho lokalizaci uvnitř prsu.

Definice cílového objemu

Pokud se rozhodneme pro užití intersticiálního boostu, je nejdůležitějším momentem definovat si adekvátně cílový objem. Ten je obvykle definován jako lůžko tumoru s 1 až 2 cm bezpečnostním lemem (43, 46).

Lokalizace lůžka tumoru

V minulosti se k lokalizaci dutiny po extirpaci používala jen palpace, MG, chirurgický popis a jizva. Moderní chirurgické postupy však kladou velký důraz na kosmetický efekt, a proto není jizva často umístěna přímo nad původním tumorem. Stejně tak předoperační mammografie může být kvůli kompresi prsu při vyšetření a s ohledem na změnu poměrů po předchozím chirurgickém výkonu zavádějící. Další možností je dobře popsany předoperační UZ a pooperační UZ lokalizující lůžko tumoru. Někteří autoři např. DeBiase et al. (48) dopo-

ručují užití UZ jako vhodnou metodu pro definici cílového objemu boostu jen v prvních 6-8 týdnech po operaci. Rabinovitch a spol. (49) prospektivně srovnával přesnost různých postupů k ohraničení cílového objemu. Zjistil, že nejspolehlivější je peroperační umístění 4-6 kontrastních kovových klipů do lůžka původního tumoru, (vymezuji boční, předozadní, dolní a horní okraj kavity) a jejich rtg lokalizaci, novější možností je lokalizace klipů pomocí plánovacího CT. Je nutné zdůraznit, že malé titanové klipy nijak nemění dávkovou distribuci RT a kvalitu diagnostického CT či NMR obrazu. Užití klipů a CT nebo NMR je nejlepší metodou k lokalizaci lůžka tumoru, neboť titanové klipy uložené na hranici kavity jsou přesně vizualizovány v jednotlivých řezech (49,50,51).

Tento postup umožňuje redukovat objem ozářené tkáně a takto přesněji provést boost zlepšuje lokální kontrolu. Hammer et al. (36,37) referoval o redukcii 5ti leté míry lokálního selhání u T1 a T2 stadia z 5,1% (bez klipů) na 3,4% (s klipy). Byla zde též možná redukce ozářeného objemu z 39 cm³ (bez klipů) na 29 cm³ (s klipy). V roce 2003 pak publikoval na souboru 649 pacientek přínos CT při plánování boostu ve vztahu k výskytu lokálních recidiv. U 369 pacientek plánovaných bez CT se v průběhu 8 let vyskytlo 6,5% lokálních recidiv, naproti tomu u pacientek plánovaných s pomocí CT vznikly lokální recidivy pouze u 1,4%.

Zlepšení lokální kontroly mohlo ovšem též spočívat ve vylepšení chirurgických postupů a patologických vyšetření. V neposlední řadě může mít na zlepšení léčebných výsledků vliv i systémová terapie, která se v posledních pár letech stala častěji používanou než tomu bylo dříve.

Vicini a spol. (52) a Polgár a spol. (18,53) zavedli 3D virtuální plánování BRT u karcinomu prsu, založené na dvou sériích CT scanů (před a poimplantačních). Prokázali, že 3D virtuální BRT vykazuje excelentní shodu mezi cílovým objemem, který byl stanoven před aplikací pomocí virtuální geometrie a aktuální pozicí naaplikovaných jehel (18,52).

Perioperační brachyterapie

Elektronový boost je obvykle proveden kontinuálně po skončeném ozáření celého prsu. Intersticiální boost implantace se na většině pracovišť obvykle provádí 2-3 týdny po skončené TRT (po odeznění akutní postiradiační reakce). Někteří autoři doporučují provedení aplikace během chirurgického výkonu tj. před ozářením celého prsu (17,54,55). Výhodou je vyšší pravděpodobnost přesnějšího pokrytí lůžka tumoru dávkou z BRT. Vlastní ozáření může být provedeno za 24 hodin po operaci a celková délka ozáření tak může být opět zkrácena o 2-3 týdny. Limitací je, že v době aplikace neznáme ještě přesně všechny detaily z histopatologického vyšetření, které mohou podstatně ovlivnit indikaci boostu. Tento způsob provedení též vyžaduje dobrou spolupráci mezi chirurgem a radiačním onkologem.

Intraoperační radiační terapie - IORT

Předběžné výsledky ze studií, které zkoumaly možnosti dávkové eskalace, při aplikaci IORT od 10 do 22 Gy v jedné dávce, byly velice časně referovány z European Institute Oncology v Miláně (56). 18 pacientek léčených s 10 a 15 Gy IORT, obdržely pooperačně dávku 44 a 40 Gy z TRT na celý prs. Nebyly pozorovány žádné akutní nežádoucí účinky ani vedlejší komplikace v průběhu sledování od 3 do 9 měsíců. Autoři ovšem zdůrazňují, že je nezbytné vyčkat delší doby sledování k průkazu, zda větší jednorázová frakce z IORT může mít potencionálně odpovídající LTC bez větších vedlejších efektů. Jinak má IORT prakticky stejné výhody i nevýhody jako peroperační BRT (57,58).

Brachyterapie samotná po prs šetřícím výkonu - Partial Breast Irradiation - PBI

V poslední době se začíná uplatňovat i brachyterapie samotná po prs šetřícím výkonu a jeví se jako potenciálně velice

atraktivní technika, neboť šetří čas i peníze. Do dnešní doby se však nepodařilo zcela jednoznačně vyčlenit skupinu pacientek, u kterých by bylo možné po BCS od pooperační radioterapie ustoupit a která by profitovala pouze z ozáření samotného lůžka nádoru. Týká se to i pacientek s dukálními karcinomy in situ. Racionální je tento postup a omezený ozářený objem pouze tehdy, jedná-li se o pacientky s velice nízkým rizikem výskytu multifokálního karcinomu. Tyto pacientky z ozáření celého prsu velice pravděpodobně neprofitují (17,60).

Miller se svými spolupracovníky simuloval segmentální resekci s 2 cm okrajem na 131 mastektomovaných prsech s nádory do 3 cm, v 19% případů byl nalezen residuální tumor a ve 24% multicentrické nádorové fokusy. Holland v materiálu z 264 mastectomií stanovil, že v případech invazivního karcinomu menšího než 4 cm zůstávají po tumorectomii s 2 cm okrajem ve 14% reziduální fokusy invazivního karcinomu a ve 28% fokusy karcinomu in situ (21,22).

Zajímavé je zjištění, že rozdíly ve výsledcích efektu mezi TRT celého prsu + BRT boostem a samotnou PBI, závisely na histologii lobulárního karcinomu. Recidivy u lobulárního karcinomu se u pacientek po 7 letech vyskytly při ozáření kombinovaném v 8% a při samotné PBI ve 34%, ve srovnání s výsledky u pacientek s invazivním dukálními karcinomy, kde se lokální recidivy vyskytovaly v poměru 11% a 15%. V 64% případů pacientek s PBI se lokální selhání objevilo ve stejném kvadrantu jako primární tumor. První, co je důležité je tedy přísná selekce pacientek, které velice pravděpodobně z ozáření celého prsu neprofitují a hodily by se pro použití PBI (59-61). Delší doba sledování a pečlivé vyhodnocení je nezbytné pro možnost srovnání a event. zavedení tohoto postupu do rutinní praxe.

Late efekty

Tak jako na jedné straně korelují vyšší dávky z RT s lepší lokální kontrolou, udává většina studií (v souvislosti s těmito vyššími dávkami na kůži a tkáň prsu) větší procento horších kosmetických výsledků (kůže - teleangiectasie, pigmentace, žláza-retrakce a fibróza) (62-65). Late efekty však záleží nejen na dávce z radioterapie, ale též na velikosti ozářeného cílového objemu a vzdálenosti horní řady jehel od kůže ozařovaného prsu (17,64,69).

Analýza provedená Leuvenem ukazuje, že navýšení dávky nad 50 Gy vede k narůstající míře retrakce bradavky. Data uveřejněná z Amsterdamské skupiny vykazují vzrůstající incidenci závislosti horšího kosmetického efektu na velikosti ozářeného objemu. Každé zdvojnásobení objemu (počínaje 50 ml³) snižuje toleranci dávky pro těžké fibrózy o 11%. Pro výskyt teleangiectázií jsou toleranční dávky poměrně nízké a i běžné dávky 50 Gy v normofrakcionací vedou k cca 30% výskytu teleangiectázií. Na druhé straně závisí kůže šetřící efekt zejména na hloubce PTV boostu. Hloubka je též determinující pro výběr energie svazku elektronů. Ozáření s energií elektronů vyšší než 12 MeV je spojeno se signifikantně horším kosmetickým efektem. Incidence kožních teleangiectasií byla patrná jen u pacientek, které obdržely dávku na kůži vyšší než 50 Gy. Tato data potvrzuje experimentální práce Turessona a Nottera (70), že výskyt a stupeň kožní teleangiectasie je závislý na dávce. V závislosti na energii fotonového svazku a úhlu svazku jsou kožní cévy více či méně v build up zóně a obdrží 40-80% cílové dávky, přičemž obvyklý limit toleranční dávky pro teleangiectasie I. stupně je 20-40 Gy. Další ozáření - tj. boost může vést k překročení tohoto tolerančního limitu. Autoři této práce je spočítáno, že při ozařování lůžka tumoru, uloženého či zasahujícího hlouběji než 28 mm po kůži svazkem elektronů s energií vyšší než 9 MeV, obdrží kožní cévy více než 90% z cílové dávky. Nabízí se zde tedy možnost redukovat incidenci teleangiectasií preferencí implantačních technik, kdy jsou zdroje záření zavedeny do odpovídající vzdálenosti (minimálně 1 cm) od kůže. Leuvenova skupina byla takto schopna redukovat incidenci teleangiectasií při aplikaci 15 Gy

z 51% u elektronového boostu na 4,6% u boostu intersticiálního. Fibróza je závislá především na velikosti ozářeného objemu, jak již bylo uvedeno výše.

Velikost ozářeného objemu

Existují důkazy, že velikost ozářovaného objemu prostřednictvím boostu má vliv na lokální kontrolu. Perez et al. (15) dokumentuje zlepšení lokální kontroly u objemů nad 65 cm³. Analýzy prací dokazují, že průměrný rozsah excisí je cca 80 cm³ a průměrná velikost ozářovaného boostu 44 cm³. Wazer et al. (64) považuje tento ozářovací objem za nedostatečný. Holland et al. (17) prokazuje na mnoha vyšetřených vzorcích prsní žlázy po mastectomiích, šíření původního tumoru více než 2 cm od viditelného okraje tumoru ve 41% případů. Existuje shoda, že lokální kontrola se zvyšuje s objemem implantátu. Současně se však zvyšuje i míra výskytu fibrózy, která zhoršuje KE implantace.

Dávka z HDR BRT

Většina prací uvádí pro HDR intersticiální BRT 10 Gy a pro LDR 15 - 26 Gy. Vyšší dávky byly použity pouze u pacientek s vysokým rizikem lokální recidivy, tj. pro ty, které měly těsné či pozitivní chirurgické okraje. Některé práce referují závislost míry lokálního selhání na velikosti dávky, která byla do cílového objemu aplikována (6,42,43,55). V těchto případech lze zřejmě s výhodou využít frakcionovanou intersticiální HDR brachyterapii (14,63,70,71). V Hennequinově studii (70) bylo hodnoceno 106 pacientek s boostem 10 Gy ve dvou frakcích. 5 letá míra lokálních rekurencí byla 5,1% a 63% žen hodnotilo KE jako

excelentní či velice dobrý. Virginská studie (71) aplikovala HDR BRT boost s dávkou 15 Gy v 6 frakcích po 2,5 Gy 2x denně u žen s těsnými či fokálně pozitivními okraji. Při mediánu follow-up 50 měsíců nebyla zaznamenána žádná LR a 67% žen hodnotilo KE jako excelentní či velmi dobrý. S velikostí dávky pak souvisí i míra retrakce tkáně prsu a vzdálenost referenční isodózy od povrchu prsu s výskytem teleangiectasií.

Kosmetický efekt

je závislý jednak na výskytu a stupni late efektů, dále na volbě vhodné ozářovací techniky, kvalitě a přesnosti jejího provedení. Je však prokázáno, že je též velice výrazně ovlivněn rozsahem chirurgického výkonu a způsobem vedení řezu. Roli může hrát i aplikace systémové léčby - zejména chemoterapie.

Závěr

Radiační boost prokazatelně redukuje míru lokálních recidiv a existuje shoda, že má být proveden u všech žen mladších 50 let, u pacientek s těsnými či pozitivními okraji a u pacientek s přítomností EIC či DCIS (vyšší pravděpodobnost LR). Intersticiální BRT aplikace vykazují výhodu v případě hlouběji uložených lůžek tumorů, objemnějších prsou a opět u pacientek s high risk faktory tj. těsnými či pozitivními okraji a v případě přítomnosti EIC či DCIS (vyšší radiobiologický efekt, preciznější lokalizace lůžka tumoru).

Došlo:15.11.2005

Přijato:5.12.2005

Literatura:

- Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10:976-983, 1992
- Jacobson J-A, Danforth D-N, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1999;332:907-911.
- Pierquin B, Huart J, Raynal M, et al. Conservative treatment for breast cancer: long-term results (15 years). *Radiother Oncol* 1991;20:16-23.
- Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Ten years results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14:177-184.
- Fisher B, Anderson S, Redmond C-K, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1462.
- Perez CA, Taylor ME. Breast: Stage Tis, T1, ad T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia pp 1269-1415, 1998
- Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, et al. Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol* 8:153-160, 1992
- Fowele B, Solin L, Schultz D, Goodman R. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:269-277.
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
- Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten years results in 1070 patients with stage I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75:2328-2336.
- Borger J, Kempermann H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:653-660.
- Barteling H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1378-87
- Barteling H. Higher radiation dose reduces recurrences rate in patients with early breast cancer: The EORTC „Boost versus no boost“ trial. (Abstract) Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost an how to do it. GEC- ESTRO, 2001, 21
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer. Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J. Clin. Oncol.* 1997;15:963-968.
- Perez CA, Taylor ME, Halverson K, Garcia D, Kuske R, Lockett MA. Brachytherapy or electron boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:995-1007.
- Hammer J., Mazon JJ, Van Limbergen E. Breast boost - why, how, when? *Strahlenther Onkol* 175: 478-483, 1999
- Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The Role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer - Review *Pathol Oncol Research*, Vol 7, No 4, 2001
- Polgár C. Radiotherapy of the tumor bed after breast conserving surgery for stage I-II breast cancer: Analysis of efficacy of conventional and novel radiotherapy methods. PhD Theses, Budapest, 2001 (in Hungarian)
- Collette L, Fourquet A, Horiot JC, et al. Impact of a boost of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC `Boost versus no boost` trial [abstract]. *Radiother Oncol* 2000;56(Suppl 1):46.
- Pezner R-D, Lipssett J-A, Desai K, et al. To boost or not to boost: Decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when `inked` tumour resection margins are pathologically free of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:873- 877.
- Holland R, Conolly J, Gelman R. Nature and extent of residual cancer in the breast related to the intraductal component in the primary tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:182-183, 1988
- Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979-990, 1985
- Fodor J, Major T, Polgár C, et al. The impact of radiotherapy in the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast cancer after BCS. *Neoplasma* 47:181-186, 2000
- Kurtz J, Almaric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989;63:1912-1917.
- Kurtz JM. Factors which predict breast relapse. *Recent Res Cancer Res* 1993;127:137-150.
- Eberlein TJ, Conolly JL, Schnitt SJ, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. *Arg Surg* 125:771-777, 1990
- Locker A, Ellis I, Morgan D, et al. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:890-894.
- Schnitt S-J, Connolly J-L, Harris J-R, Hellman S, Cohen R-B . Pathological predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049- 1057.
- Kollias J, Elston CW Ellis IO. Early-onset breast cancer- histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 75:1318-1323, 1997
- De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341:1039-1043, 1993
- Takeshi K, Nobukazu F, Yoshiyuki I, et al. Aichi cancer center 10-years experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, Vol 49, No 5, 1311-1316, 2001
- Jacquemier J, Kurtz J, Almaric R, et al. An assessment of extensive intraductal

- component as a risk factor for local breast recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Cancer* 1990; 61:873-876.
33. Hartsell W, Galinsky D, Griem K, et al. Lumpectomy with negative margins: is a boost dose to the tumour bed necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:246.
 34. Jacobs H, Teusch P, Schleppli V, et al. Interstitielle Brachytherapie - erste Erfahrungen mit 192-Iridium in der Kurzzeittherapie. *Strahlentherapie*. 1985;160:8-14.
 35. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP, et al. Early breast cancer influence of type of boost (electrons vs. iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol Biol Phys* 37:845-852,1997
 36. Hammer J, Seewald D-H, Track C, Zoidl J-P, Labeck W. Breast cancer: primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology* 1994;193:573-577.
 37. Hammer J, Track C, Seewald DH, et al. 192-iridium HDR boost in breast cancer treatment - experience from 644 patients. *Radiother Oncol* 55(Suppl. 1): 32, 2000
 38. Jacobs H. HDR afterloading experience in breast conservation therapy. *Selectron Brachy-therapy J* 6: 14-17, 1992
 39. Van Limbergen E. What are the optimal boost methods an relation to boost target depth in the breast? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how to do it? CEC-ESTRO, 2001, pp 105-114
 40. Snitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74:1746-1751,1994
 41. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, et al. Factors determining outcome in patient treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:381-393, 1997
 42. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC, et al. Breast cancer with extensive intraductal component: treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology*, 183:273-276, 1992
 43. Sedlmayer F, Rahim HBK, Kogelnik H. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: Geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1133-1139.
 44. Mazon J-J, Simon J-M, Crook J, et al. Influence of dose rate on local control of breast carcinoma treated by external beam irradiation plus iridium implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1173-1177.
 45. Wazer DE, Kramer B, Schmid C, Ruthazer R, Ulin K, Schmidt-Ullrich RK. Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:381-393. A. Resch et al. / *Radiotherapy and Oncology* 63 (2002) 47-58
 46. Van Limbergen E. Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. *Cancer/Radiothérapie* 7 (2003) 107 - 120
 47. Van Limbergen E. The evidence for dose response relationship for local control rates breast conserving surgery and radiotherapy. What is than the optimal dose when look at cosmetic outcome? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how do do it. GEC-ESTRO, 2001, 47-57
 48. DeBiose DA, Horwitz EM, Martinez AA, et al. The use of ultrasonography in the localization of the lumpectomy cavity for interstitial brachytherapy of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 755-759
 49. Rabinovitch R, Finlayson C, Pan Z, et al. Radiographic evaluation of surgical clips is better than ultrasound for defining the lumpectomy cavity in breast boost treatment planning: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:313-317,2000
 50. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:579-584, 1996
 51. Regine WF, Ayyangar KM, Komarnicky LT, et al. Computer-CT planning of the electron boost in definitive breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:121-125,1991
 52. Vicini FA, Jaffray DA, Horwitz EM, et al: Implementation of 3D-virtual brachytherapy in the management of breast cancer: a description of a new method of interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:629-635, 1998
 53. Polgár C, Major T, Somogyi A, et al. CT-image based conformal brachytherapy of breast cancer: the significance of semi-3D and 3D treatment planning. *Strahlenther Oncol* 176:118-124, 2000
 54. Polgár C, Sulyok Z, Major T, et al. Reexcision and perioperative brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: a possible alternative to salvage mastectomy. *Hungarian Surgery* 53:120-123, 2000 (in Hungarian)
 55. Krishnan L, Jewell WR, Krishnan EC et al. Breast cancer with extensive intraductal component: Treatment with immediate interstitial boost irradiation. *Radiology* 183:273-276, 1992
 56. Gatzemeier W, Orecchia R, Gatti G, et al. Intra-operative radiation therapy (IORT) in the treatment of breast cancer - a new therapeutic alternative in the conservative treatment of breast cancer? Its potential role and future perspectives. Experiences from the European Institute of Oncology (EIO), Milan. *Strahlenther Oncol* 177:330-337, 2001
 57. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology* 5:165-173, 2004
 58. Polgár C, Major T, Niehoff P, et al. Mammosite: technical factors and outcome - European experience. (Abstract) *Radioth Oncol* 71(suppl.2) 2004
 59. Polgár C, Major T, Somogyi A, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relaps. *Neoplasma* 46:182-189, 1999
 60. Kuske RR, Bolton J, Wilenzick R, et al. Brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:245, 1994
 61. Liljgren G, Lindgren A, Bergh J, et al. Definition of subgroup not requiring radiotherapy. *Ann Oncol* 8: 235-241, 1997
 62. Deutinger M, Tayrich G, Resch A, Biber E. Konturdefekte bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms - primäre und sekundäre Möglichkeiten der Korrektur. *Strahlenther Oncol* 1999;175:577-582.
 63. Tayrich G, Resch A, Biber E, et al. Kosmetische Ergebnisse nach brusterhaltender Therapie und Radiatio beim Mammakarzinom. *Acta Chir Austria* 1998;30(Suppl 141):43.
 64. McRae D, Rodgers J, Dritschilo A. Dose-volume and complications in interstitial implants for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(4):525-529.
 65. Rubin P, Constine III LS, Fajardo LF, Philips TL, Wassermann TH. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35(1):9-10.
 66. Van Limbergen E, Van der Schueren E, Van Tongelen K. Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatments techniques on cosmetic results. *Radiother Oncol* 1989;16:253-267.
 67. Manning MA, Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1301-1306, 2000
 68. Vrieling C, Colette L, Fourquet A, et al. The influence of patient and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. *EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol* 2000;55(3):219-232.
 69. De la Rochefordiere A, Abner AL, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR. Are cosmetics results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23(5):925-31
 70. Turesson I, Notter G. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction (I+II). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:593-606, 1984
 71. Matthew A. Manning, Souhlas W. Artur, Rupert K. Schmidt-Ullrich et al. Interstitial high dose rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme. C 2000 Elsevier Science

STUDIUM POLYZOMIE CHROMOZOMU 7, MONOZOMIE CHROMOZOMU 10, AMPLIFIKACE GENU EGFR A DELECE GENU P53 U MULTIFORMNÍHO GLIOBLASTOMU POMOCÍ METODY FLUORESCENČNÍ IN SITU HYBRIDIZACE (FISH)

STUDY OF POLYSOMY OF CHROMOSOME 7, MONOSOMY OF CHROMOSOME 10, EGFR GENE AMPLIFICATION AND P53 DELETION IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME USING FLUORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

NEČESALOVÁ E.*, KUGLÍK P.***, CEJPEK P.***, VESELSKÁ R.*, VRANOVÁ R.**, PEŠÁKOVÁ M.****, RELICHOVÁ J.**

*LABORATOŘ TKÁŇOVÝCH KULTUR, BIOLOGICKÝ ÚSTAV, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MU, BRNO
**KATEDRA GENETIKY A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MU, BRNO
***NEUROCHIRURGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACoviSTĚ MEDICÍNY DospĚLÉHO VĚKU
****ODDĚLENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY FN BRNO, PRACoviSTĚ MEDICÍNY DĚTSKÉHO VĚKU

Souhrn

Východisko: Multiformní glioblastom (GBM, astrocytom grade IV) představuje nejčastější primární nádor centrálního nervového systému u dospělých, který vykazuje vysokou genetickou a histomorfologickou variabilitu. Proto jsou v posledních letech intenzivně studovány specifické strukturální a početní chromozomové abnormality, které by mohly být využity ke genetické subklasifikaci tohoto typu nádoru, upřesnění prognózy a tím i individualizaci způsobu léčby. **Metody a výsledky:** V tomto sdělení prezentujeme výsledky molekulárně cytogenetických analýz histologicky ověřených vzorků nádorové tkáně u souboru 27 pacientů s diagnózou multiformního glioblastomu. Pomocí techniky interfázní fluorescenční hybridizace *in situ* (I-FISH) jsme v nádorové tkáni odebrané z centrální i periferní části nádoru vyšetřovali počty kopií chromozomu 7 a 10, amplifikaci genu EGFR a delecí genu p53. Monozomie chromozomu 10 byla prokázána u 100 % pacientů, polyzomii chromozomu 7 (od 2 do 5 kopií chromozomu 7) jsme našli u 93 % pacientů, amplifikace genu EGFR byla zjištěna u 26 % pacientů a delecce genu p53 u 22 % pacientů ze studovaného souboru. **Závěry:** Naše výsledky prokázaly, že GBM je charakteristický výskytem specifických chromozomových abnormalit, které lze využít jako genetické markery pro diagnostické účely. V práci jsou diskutovány sledované abnormality genomu z hlediska prognózy nemocnění a citlivosti k terapii.

Klíčová slova: Multiformní glioblastom, chromozomové aberace, fluorescenční hybridizace *in situ*, monozomie chromozomu 10, polyzomie chromozomu 7, amplifikace genu EGFR, delecce genu p53,

Summary

Backgrounds. Glioblastoma multiforme (GBM, grade IV astrocytoma) is the most common adult primary brain tumor with high genetic and histomorphological variability. Cytogenetic diagnostic methods represent recently an integral part of glioblastoma diagnostics. Different types of glioblastomas are associated with distinct chromosomal aberrations that may provide useful information with respect to tumor classification, prognosis prediction, and response to therapy. **Methods and Results.** In this study, we present the molecular cytogenetic results of tumor specimens from 27 patients with glioblastoma multiforme diagnosis. We investigated chromosomal abnormalities in touch preparations from central and peripheral parts of the tumor by interphase-fluorescence *in situ* hybridization (I-FISH). This method was used to detect the incidence of the most frequent genetic abnormalities such as the polysomy of chromosome 7, monosomy of chromosome 10, the EGFR gene amplification, and p53 deletion. The results of I-FISH analyses showed monosomy 10 in 100 % of cases, polysomy 7 (2-5 copies of chromosome 7) in 93 % of cases, EGFR gene amplification was present in 26 % of tumors and p53 gene deletion in 22 % of cases. **Conclusions.** Our results confirm high frequency of cytogenetic abnormalities involved in the pathogenetic process of GBM which can be used as specific diagnostic and predictive markers.

Key words: glioblastoma multiforme, chromosomal abnormalities, fluorescence *in situ* hybridization, polysomy of chromosome 7, monosomy of chromosome 10, gene EGFR amplification, gene p53 deletion.

Úvod

Multiformní glioblastom (GBM, astrocytom grade IV) představuje nejčastější primární nádor centrálního nervového systému dospělých. Vyskytuje se s četností 5 až 7 případů na 100 000 jedinců za rok, postihuje častěji muže než ženy v poměru 3:2 (1) a navzdory komplexnímu terapeutickému přístupu (chirurgické odstranění, chemoterapie, radioterapie) je léčba GBM dosud málo úspěšná. Doba přežití většiny pacientů s GBM po stanovení diagnózy je menší než 1 rok (2,3).

Multiformní glioblastom je nádor CNS z nezralých glií. Patří tedy mezi astrocytické tumory, které vycházejí z podpůrné nervové tkáně. Difúzní astrocytické gliomy se mohou vyskytovat v jedné ze tří histologicky definovaných forem: astrocytom (stadium II), anaplastický astrocytom (grade III) a multiformní glioblastom (grade IV).

Histologicky můžeme odlišit dva typy GBM, a to primární a sekundární. Primární GBM (60 %) se vyskytuje převážně u pacientů po padesátém roku věku, se projevuje *de novo* (tj. bez klinického nebo histopatologického důkazu dříve existující maligní léze). Sekundární GBM (40 %) se rozvíjí u mladších pacientů (<45 let). Tento typ nádoru se vyvíjí pomaleji z astrocytomů nižšího stupně a očekává se u něj lepší prognóza (4,5).

Již název multiformní glioblastom udává, že tento nádor vykazuje vysokou histomorfologickou variabilitu. Tato charakteristika činí velice problematickou jak histologickou diagnózu, prognózu vývoje nádoru, tak i stanovení optimální terapie. Proto se v literatuře posledních let objevuje řada prací zaměřených na detekci specifických strukturních a nebo početních chromozomových aberací, které by pomohly k přesnější genetické subklasifikaci tohoto typu nádoru a tím i predikci jeho chování.

K nejběžnějším početním cytogenetickým změnám nalezeným u pacientů s GBM patří částečná nebo kompletní ztráta chromozomu 10 (70-85 %) (5,6,7,8,9) a polyzomie chromozomu 7 (50-80 %) (1,5,9,10,11), popsány však byly i početní změny dalších chromozomů jako např. nadbytečné chromozomy 12, 13, 17, 20, či ztráty chromozomů 1, 8, 13, 14, 17, 19, 22 a Y (10,11,12,13).

Z hlediska strukturních aberací jsou popisovány časté delecce ramen 9p, 13q, 14q, 17p, 19q, 22q, či nadbytečný materiál v úsecích 3q, 4p, 7p, 7q, 12q, 19p, 20p, 20q (1, 9, 11, 13, 14, 15).

Opakovaně byla prokázána zejména amplifikace genu EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor) v oblasti 7p12 a některých dalších onkogenů (16,17,18). U primárního GBM se amplifikace genu EGFR vyskytuje v 30-40 % (2,19).

Mezi další často pozorované změny patří mutace nebo ztráta genu p53 (17p13.1). Mutace genu p53 je běžnější u pacientů mezi 18 a 50 rokem (44 %) ve srovnání se staršími pacienty (9 %). U primárního GBM se vyskytuje pouze u 10 % pacientů, zatímco u sekundárního GBM je mutace p53 přítomna u 65 % pacientů (2,4,20).

V našich studiích jsme se zaměřili na molekulárně cytogenetické analýzy vzorků nádorové tkáně u souboru pacientů s diagnózou multiformního glioblastomu, kteří byli operováni v letech 2001 - 2005 na Neurochirurgické klinice FN Brno - Bohunice. Cílem této studie bylo vyšetřit pomocí techniky interfázni fluorescenční hybridizace *in situ* (I-FISH) nejčastěji popisované chromozomové abnormality, které mohou sloužit nejen k bližší genetické charakterizaci jednotlivých subtypů GBM, ale navíc mohou dle literárních údajů ovlivnit i volbu terapie. Z těchto důvodů jsme v našem studovaném souboru pacientů sledovali polyzomii chromozomu 7, monozomii chromozomu 10, amplifikaci genu EGFR a delecii genu p53.

Pacienti a metody

Materiál pro molekulárně cytogenetické analýzy byl získán extirpační mozkového nádoru pacientů s diagnostikovaným GBM na Neurochirurgické klinice Fakultní nemocnice Brno. Výzkumný projekt byl schválen etickou komisí.

Výchozím materiálem byly otisky získané z čerstvé nádorové tkáně. Nádorová tkáň byla odebrána ze dvou oblastí nádoru. Oblast označená jako centrální část nádoru byla získána z geometrického středu nádoru. Jedná se o tkáň nekrotického, cystického a uzlovitého charakteru. Druhý vzorek, odebraný na rozhraní mezi zdravou a patologickou tkání, byl označen jako periferní oblast nádoru. Po rozříznutí vzorku nádoru se řezem vzniklá plocha otiskla několikrát za sebou na podložní sklo. Po zaschnutí preparátů následovala jejich fixace v čistém metanolu po dobu 20 minut při 4 °C a poté byly preparáty přeneseny do roztoku kyseliny octové a metanolu (v poměru 1:3) opět na 20 minut při teplotě 4 °C.

Technika interfázni fluorescenční hybridizace *in situ* (I-FISH) byla prováděna dle firemních protokolů výrobců DNA sond. Počet kopií EGFR genu v buňkách GBM byl studován pomocí dvoubarevné sondy LSI EGFR/CEP7 Dual Color Probe (Abbott-Vysis, Inc.). Pro stanovení počtu chromozomů 7 a 10 v buňkách GBM byly použity α -satelitní centromerické sondy Aquarius CEP7/SpectrumGreen a CEP1-0/SpectrumRed (Cytocell). Ke stanovení delecce genu p53 byla použita lokusově specifická sonda (LSI p53 SpectrumOrange; Abbott-Vysis Inc.) hybridizující s oblastí 17p13.1 kombinována s centromerickou sondou CEP17 SpectrumGreen (Abbott-Vysis Inc.) hybridizující s α -satelitní DNA chromozomu 17.

Preparáty byly pozorovány pod fluorescenčním mikroskopem Olympus BX 61 vybaveném CCD kamerou COHU 4910. Fluorescenční signály byly registrovány pomocí počítačového systému pro analýzu obrazu LUCIA G4.82-FISH firmy Laboratory Imaging, Praha, s. r. o. U každého preparátu bylo hodnoceno 100-200 interfázni jader. Hraniční hodnota pozitivní („cutt of level“) byla stanovena na základě vyšetření a statistického zpracování (průměr + 3SD) negativních kontrol (lymfocyty periferní krve) na 3 % buněk pro vyšetření polyzomie chromozomu 7/monozomie chromozomu 10 a na 8 % pro vyšetření delecce genu p53.

Výsledky

Chromozomové abnormality v nádorové tkáni byly studovány u souboru 27 pacientů s histologicky ověřeným GBM (WHO Grade III-IV). V souboru těchto pacientů byl zastoupen jak primární, tak sekundární typ GBM. Jako primární bylo nádorové onemocnění klasifikováno u 24 pacientů (82 %), zatímco u 3 pacientů (10 %) byl nalezen sekundární GBM. Poměr pohlaví pacientů s tímto nádorovým onemocněním byl stanoven na 16:11 s častějším výskytem u mužů (60 %). U mužů byl také častější výskyt primárního glioblastomu, a to ve 14 případech (87 %), zatímco sekundární glioblastom byl diagnostikován u dvou pacientů (13 %). U žen také jednoznačně převažoval výskyt primárního nádoru, a to u 10 případů (91 %). Sekundární glioblastom byl potvrzen u jedné pacientky (9 %). Věk pacientů s diagnostikovaným GBM se pohyboval v rozmezí od 29 do 77 let. Výskyt primárního nádoru byl spojen s mediánem 66 let a sekundárního GBM s mediánem 44 let, kdy bylo toto onemocnění u pacientů diagnostikováno (Tab 1).

Výsledky molekulárně cytogenetických analýz provedené na otiscích nádoru prokázaly, že změny počtu chromozomů 7 a 10 představují nejčastější chromozomové abnormality přítomné v buňkách GBM (Tab. 2).

Monozomie (ztráta) chromozomu 10 byla detekována ve všech

Pacient č.	Pohlaví ^a	Věk ^b	Histologie ^c	Typ nádoru
2	M	69	III. – IV.	primární GBM
3	M	51	III. – IV.	primární GBM
4	F	72	IV.	primární GBM
5	F	56	IV.	primární GBM
6	M	53	IV.	primární GBM
8	M	71	III. – IV.	primární GBM
9	F	59	IV.	primární GBM
10	M	73	III. – IV.	primární GBM
11	F	71	IV.	primární GBM
12	M	65	IV.	primární GBM
14	M	66	IV.	primární GBM
15	M	44	III.-IV.	sekundární GBM
16	M	60	IV.	primární GBM
18	M	72	III. – IV.	primární GBM
19	M	75	IV.	primární GBM
20	F	66	III.-IV.	primární GBM
21	M	29	III. – IV.	sekundární GBM
22	F	77	IV.	primární GBM
23	M	71	IV.	primární GBM
24	F	58	IV.	primární GBM
25	F	69	IV.	primární GBM
27	F	63	IV.	primární GBM
28	F	47	III.-IV.	sekundární GBM
29	M	61	IV.	primární GBM
30	M	67	IV.	primární GBM
31	M	69	IV.	primární GBM
32	F	52	IV.	primární GBM

Tabulka č. 1: Charakteristika vyšetřovaného souboru pacientů s GBM

^aM - muž, F - žena

^bvěk pacienta v době stanovení diagnózy (roky)

^cWHO stupeň nádoru

vyšetřovaných vzorcích nádoru, tj. u 26 pacientů (100 %). U 16 ze 17 pacientů (94 %) byla monozomie chromozomu 10 prokázána současně jak v centrální tak i periferní oblasti nádoru. U jednoho pacienta byla monozomie chromozomu 10 nalezena pouze v centrální části nádoru.

Ve vzorcích nádorové tkáně u 25 z 27 pacientů (93 %) bylo nalezeno 3 až 5 kopií chromozomu 7 (polyzomie chromozomu 7). U 18 pacientů tohoto souboru byl studován výskyt chromozomu 7 v centrální i v periferní oblasti nádoru. Z toho u 17 pacientů (94 %) byl cytogenetický nálezy, tj. polyzomie chromozomu 7, v obou vyšetřovaných oblastech shodný. Jeden vzorek se vyznačoval polyzomií chromozomu 7 v centrální části nádoru, která však nebyla prokázána ve vzorku z periferní oblasti nádorů.

Ve vzorcích nádoru od 14 pacientů jsme sledovali současný výskyt polyzomie chromozomu 7 a monozomie chromozomu 10 v jednotlivých interfázních jádrech nádorových buněk (Obr. 1). Současný výskyt těchto dvou cytogenetických abnormalit v nádorových buňkách byl prokázán u 10 ze 14 pacientů (71 %).

Společně s polyzomií chromozomu 7 byla stanovována amplifikace genu pro epidermální růstový faktor (EGFR) lokalizovaného v oblasti 7p12. Tato amplifikace byla prokázána celkově u 7 z 27 pacientů (26 %), a to v centrální i periferní oblasti nádoru (Obr. 2).

Delece nádorového supresorového genu p53 byla prokázána pomocí techniky I-FISH u 6 z 27 pacientů (22 %).

Diskuse

Genetická klasifikace astrocytomů vysokého stupně malignity představuje moderní trend diagnostiky biologicky i histologicky heterogenních mozkových nádorů. Molekulárně genetické a cytogenetické studie již objevily řadu genetických abnormalit, které je možno využít k charakterizaci genetických subtypů multifonního glioblastomu a tím k upřesnění jeho budoucího chování a volby terapie. V naší studii jsme se zaměřili na často popisované početní změny chromozomů 7, 10, amplifikaci genu EGFR a deleci genu p53. S ohledem na známé technické obtíže s *in vitro* kultivací solidních nádorů jsme pro tato studia využili techniku interfázní fluorescenční hybridizace *in situ* (I-FISH).

Označení multifonní glioblastom vypovídá o vysoké histomorfologické variabilitě, která odráží genetickou heterogenitu tohoto nádoru. Přítomnost cytogeneticky heterogenních buněčných subpopulací v rámci nádorové tkáně GBM byla popsána např. Jungem aj. (10). V naší práci byly z těchto důvodů odebírány vzorky ze dvou různých oblastí rozšíření nádoru (centrální a periferní) pro jeho lepší genetickou charakterizaci. U více než 90 % analyzovaných vzorků však byly námi pozorované cytogenetické abnormality v centrální i periferní oblasti nádoru shodné.

Souhrnně lze konstatovat, že provedené molekulárně cytogenetické analýzy potvrdily vysokou frekvenci numerických chromozomových abereací, tj. přítomnost většího počtu kopií chromozomu 7 a ztráty celého nebo části chromozomu 10 v nádorovém materiálu. Tyto početní aberace představují chromozomové abnormality typické pro maligní astrocytomy a jsou často popisovány i jinými autory (1,5,6,7,8,9,10,11). Současný výskyt polyzomie 7 a monozomie 10. chromozomu v jednotlivých buňkách jsme zaznamenali u většiny vzorků GBM. Obě tyto aberace odráží celkovou chromozomovou nestabilitu, tj. vysokou incidenci mitotických chyb ve tkáni tumoru (5, 21, 22, 23). V našem souboru pacientů byla monozomie chromozomu 10 často nalezena v kombinaci s dizomií, trizomií nebo polyzomií chromozomu 7. Nejčastěji byla pozorována kombinace monozomie chromozomu 10 s trizomií chromozomu 7 (71 %). Obdobné výsledky aneuploidních počtů uvádí ve své práci i Loeper (7). V současnosti je intenzivně studován význam těchto opakovaně nalézáných genetických abnormalit u GBM z hlediska vzniku a vývoje nádoru, prognostické významnosti a odpovědi na léčbu. V řadě studií je ztráta chromozomu 10 spojována se ztrátou tumor supresorových genů významných z pohledu patogeneze mozkových nádorů. Na chromozomu 10 je lokalizován nádorový supresorový gen PTEN (10q23.3), jehož mutace se vyskytuje u jedné třetiny primárního GBM, zatímco u sekundárního GBM a astrocytomů nižšího stupně je tato mutace přítomna zřídka (8, 24, 25, 26, 27). Dalším nádorovým supresorovým genem nacházejícím se na chromozomu 10 je gen DMBT1 (10q25-26). Ztráta tohoto genu koreluje s iniciací nebo s maligní progresí astrocytomů (28). Ztráta chromozomu 10 byla prokázána jak u nižšího stupně astrocytomů (ve 20%), tak i u astrocytomů nejvyššího stupně (grade IV), avšak zde v podstatně vyšším procentuálním zastoupení (29). Z hlediska prognózy onemocnění je ztráta chromozomu 10 spojena se špatnou prognózou u starších pacientů a s lepší u pacientů mladších 45 let (29). Též na chromozomu 7 jsou lokalizovány geny podílející se na progresi GBM. Jedná se především o gen EGFR a některé další nádorové supresorové geny (13). Sprenger a Arslantas ve svých pracích (9, 30) prokázali, že subtyp GBM charakterizovaný současným výskytem početních chromozomových odchylek +7/-10 je indikátorem horší prognózy vývoje choroby a rezistencí k chemoterapii. Výskyt chromozomu 7 ve vyšším počtu kopií (>5) je rovněž spojen se snížením doby přežití pacientů (31) či radiorezistencí nádorů (12).

Častou genetickou abnormalitou popisovanou u GBM jsou amplifikace genů. Gen EGFR v oblasti 7p12 je zahrnut do kontrolních mechanismů buněčné proliferace, jeho nadměrná exprese podporuje neovaskularizaci, nadměrnou proliferaci

Pacient č.	Část nádoru	Polyzomie chromozomu 7 ^a	Monozomie chromozomu 10 ^b	Polyzomie 7 a monozomie 10 ^c	Amplifikace genu EGFR ^d	Delece genu p53 ^e
2		+	+	x	NA	ND
3		+	+	x	NA	ND
4		+	+	x	NA	D
5		+	+	x	NA	D
6	centrální	+	+	x	NA	D
	periferní	+	+	x	NA	ND
8		+	+	x	A	ND
9		+	+	x	NA	ND
10		+	+	x	NA	ND
11		+	x	x	A	ND
12	centrální	+	+	x	NA	ND
	periferní	+	+	x	NA	ND
14	centrální	+	+	x	NA	D
	periferní	+	+	x	NA	D
15	centrální	+	+	x	A	D
	periferní	+	x	x	A	ND
16	centrální	+	+	x	A	D
	periferní	+	+	x	A	D
18	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
19	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
20	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
21	centrální	-	+	-	NA	ND
	periferní	-	-	-	NA	ND
22	centrální	+	+	-	NA	ND
	periferní	-	+	-	NA	ND
23	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
24	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
25	centrální	+	+	-	A	ND
	periferní	+	+	-	A	ND
27	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
28	centrální	+	+	+	NA	ND
29	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
30	centrální	+	+	+	NA	ND
	periferní	+	+	+	NA	ND
31	centrální	-	+	-	A	ND
	periferní	-	+	-	A	ND
32	centrální	+	+	+	A	ND
	periferní	+	+	+	A	ND

Tabulka č. 2: Výsledky vyšetření polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu p53 pomocí techniky I-FISH u jednotlivých pacientů s GBM

^a pozitivní (+), negativní (-) nález polyzomie chromozomu 7

^b pozitivní (+), negativní (-) nález monozomie chromozomu 10

^c pozitivní (+), negativní (-) současný nález polyzomie chromozomu 7 a monozomie chromozomu 10 v jednom jádře

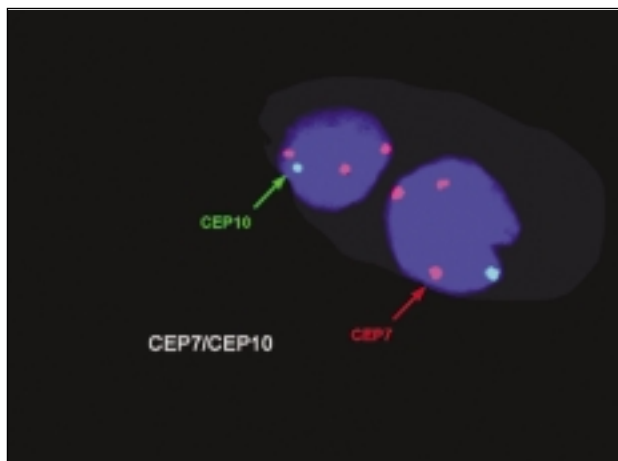
^d NA - neamplifikovaný, A - amplifikovaný

^e ND - nedeletovaný, deletovaný

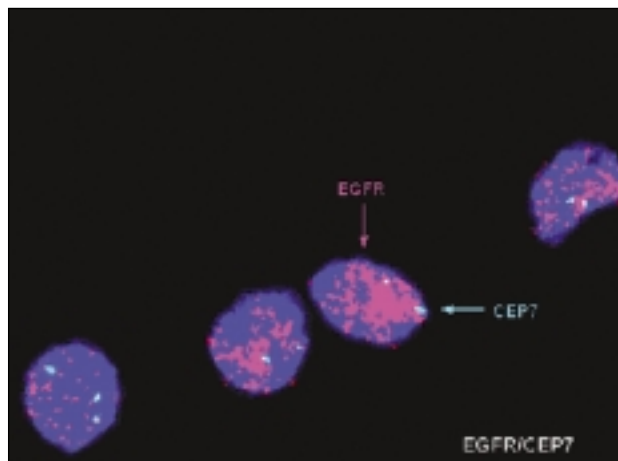
^f výsledky nezjištěny

a rezistenci k signálům buněčné smrti. Amplifikace genu EGFR se vyskytuje u méně než jedné třetiny GBM a častěji bývá zaznamenána u primárního typu tohoto nádorového onemocnění (24). V našem souboru byla nalezena amplifikace genu EGFR u 26 %, z toho v 88 % u primárního GBM. Literární údaje prokazují, že společně s touto genetickou

abnormalitou se vyskytuje často ztráta chromozomu 10, zatímco delece p53 pouze zřídka (2, 4). V naší studii byla u všech pacientů s pozitivním výskytem amplifikace EGFR současně nalezena i monozomie chromozomu 10. Současný výskyt amplifikace genu EGFR a delece genu p53 byl detekován u dvou pacientů s GBM.



Obr. 1: Výskyt polyzomie chromozomu 7 (červený signál) a monozomie chromozomu 10 (zelený signál) v buňkách GBM detekovaný pomocí metody I-FISH



Obr. 2: Příklad jádra GBM s amplifikací genu EGFR detekovaného metodou I-FISH: interfázní jádra se zelenými signály pro centromeru chromozomu 7 a mnohonásobnými kopiemi (červené signály) pro gen EGFR

Nadměrná exprese či amplifikace genu EGFR se v posledních letech stala jednou z nejvíce studovaných genetických odchylek souvisejících s vývojem a prognózou GBM. Tato aberace je spojena s glioblastomy vznikajícími *de novo* (29). Amplifikace genu EGFR u starších pacientů s GBM souvisí s lepším přežitím, zatímco u mladších je nepříznivým faktorem a to především ve spojení se standardním vyjádřením genu p53 (2, 32). Nadměrná exprese tohoto genu souvisí také s nízkou odpovědí pacientů s GBM na radiační terapii (33) a zvyšováním malignity tumoru. Proto se v terapii tohoto nádorového onemocnění uvažuje o blokování exprese EGFR pomocí jiných proteinů tvořících s EGFR chimerní protein (34).

Mutace nebo delece nádorových supresorových genů hraje hlavní roli ve vzniku a progresi astrocytomů z nižšího stupně do vyššího (29, 35). Výskyt mutace genu p53 koreluje s velikostí prvotního nádoru a proliferací *in vitro*. Tato mutace hraje důležitou roli v progresi, migraci a růstu primárního GBM (36). U 22 % pacientů byly nalezeny klonny buněk s delecí genu p53. Mutace genu p53 se častěji vyskytuje u astrocytomů nižšího stupně a u sekundárního GBM (50 %), na rozdíl od primárního GBM, kde se výskyt této aberace pohybuje v rozmezí 10 - 20 % (4, 8, 24). Delece genu p53 byla v našem souboru detekována u 33 % pacientů se sekundárním a u 20 % s primárním GBM. Výskyt mutace genu p53 koreluje se stupněm malignity astrocytomů (37). Pacienti s mutací genu p53 přežívají téměř dvakrát déle než pacienti bez této mutace (32, 38). Nádor, u něhož se vyskytuje mutace genu p53 je charakteristický svou vnímavostí na radiační terapii (12).

Se stále vzrůstajícím počtem detekovaných cytogenetických abnormalit se v poslední době objevují pokusy o podrobnější genetickou stratifikaci GBM. Na základě výskytu delece genu

p53 a amplifikace genu EGFR lze rozdělit pacienty s GBM do 4 subtypů (39). V našem souboru byla u 5 pacientů nalezena amplifikace genu EGFR současně se standardním vyjádřením genu p53 (1. skupina); 4 pacienty charakterizovala delece genu p53, ale ne amplifikace genu EGFR (2. skupina); v 16 případech nebyla přítomna ani jedna z těchto chromozomových aberací (3. skupina); obě abnormality byly přítomny u 2 pacientů (4. skupina). Tyto výsledky potvrzují genetickou heterogenitu GBM, nicméně teprve dlouhodobější studia mohou potvrdit, zda tyto genetické abnormality charakterizují podskupiny nádoru se zásadně odlišnou biologickou povahou a rozdílnou prognózou. Shrnutí těchto poznatků bude součástí následujících analýz.

Závěr

Naše výsledky potvrzují, že GBM je histologicky a biologicky heterogenní nádor, který je charakterizován výskytem specifických početních (monozomie chromozomu 10, polyzomie chromozomu 7) a strukturních (amplifikace genu EGFR, delece genu p53) chromozomových abnormalit. Tyto chromozomové změny lze využít jako charakteristické genetické markery pro diagnostické účely, prognózu onemocnění a pro podrobnější genetickou subklasifikaci GBM, která může v budoucnu ovlivnit i terapii tohoto onemocnění.

Práce byla podpořena projektem COST B19 „Gene Diagnostic and Therapy of Multiform Glioblastoma“ a grantem MSM0021622415 „Molekulární podstata buněčných a tkáňových regulací“

Došlo: 20. 6. 2005

Přijato: 28. 11. 2005

Literatura

1. Mao, X., Hamouni, R.A. Molecular and cytogenetic analysis of glioblastoma multiforme: Cancer Genetics and Cytogenetics, 2000, s. 87-92.
2. Batchelor, T.T., Bebetky, R.A., Esposito, J.M., et. al.: Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma, 2004, 10, s. 228-233.
3. The Medical Research Council Brain Tumor Working Party: Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial, J. Clin. Oncol., 2001, 19, s. 509-518
4. Bruce, J.: Glioblastoma multiforme, eMedicine Journal, 2001, 2, posting date. [Online]. [March 8, 2002, last date accessed].
5. Amalfitano, G., Chatek, M., Paquis, P., Michiels, J.F.: Fluorescence

in situ hybridization study of chromosomes 7, 10, X and Y in primary and secondary glioblastomas, Cancer Genet Cytogenet, 2000, 116, s. 6-9.

6. Gayatri, M., Bollen, A.W., Kim, D., et. al.: Genetic Analysis of Glioblastoma Multiforme provides Evidence for Subgroups Within the Grade, Genes Chromosome Cancer, 1998, 21, s. 195-206.
7. Loeper, S., Romeike, B.M.F., Heckman, N., et. al.: Frequent mitotic errors in tumor cell of genetically micro- heterogeneous glioblastomas, Cytogenet Cell Genet, 2001, 94, s. 1-8.
8. Put-Ti-Noi, S., Petmitr, S., Chanyavanich, V., et. al.: Chromosome 10 and 17 deletions and p53 gene mutations in Thai patients with astrocytomas, Oncol Rep., 2004, 11(1), s. 207-211.
9. Arslantas, A., Hrtan, S., Oner, U., et. al.: The importance of genomic copy

- number changes in the prognosis of glioblastoma multiforme, *Neurosurg Rev.*, 2004, 27(1), s. 58-64.
10. Jung, V., Romeike, B.F.M., Wolfram, H., et. al.: Evidence of Focal Microheterogeneity in Glioblastoma Multiforme by Area-Specific CGH on Microdissected Tumor Cells, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1999, 9, s. 993-999.
 11. Wiltshire, R.N., Rasheed, B.K.A., Friedman, A.H.F., Bigner, S.H. : Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: Potential diagnostic tool for tumor classification, *Neuro-Oncology*, 2000, 2, s. 164-173.
 12. Huhn, S.L., Mohapatra, G., Bollen, A., et. al. : Chromosomal abnormalities in glioblastoma multiforme by comparative genomic hybridization: Correlation with radiation treatment outcome, *Clinical Cancer Research*, 1999, 5, s. 1435-1443.
 13. Mohapatra, G., Bolen, A.W., Kim, D.H., et. al.: Genetic Analysis of Glioblastoma Multiforme Provides Evidence for Subgroups Within the Grade, *Genes Chromosome Cancer*, 1998, 21, s. 195-206.
 14. Dichamp, C., Taillibert, S., Aguirre-Cruz, L., et. al.: Loss of 14q chromosome in oligodendroglioma and astrocytic tumors, *J Neurooncol.*, 2004, 67(3), s. 281-285.
 15. Zainuddin, N., Jaafar, H., Isa, M.N., Abdullah, J.M.: Loss of heterozygosity on chromosomes 10q, 9p, 17p and 13q in malays with malignant glioma, *Neurol Res.*, 2004, 26(1), s. 88-92.
 16. Stark, A.M., Witzel, P., Stregge, R.J., et. al.: p53, mdm2, EGFR and msh2 expression in paired initial and recurrent glioblastoma multiforme, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(6), s. 779-783.
 17. Hui, A.B., Lo K.W., Yin, X.L., et. al. : Detection of multiple gene amplification in glioblastoma multiforme using array-based comparative genomic hybridization, *Lab Invest*, 2001, 81(5), s. 717-723.
 18. Biernat, W., Huang, H., Yokoo, H., et. al.: Predominant expression of mutant EGFR (EGFRvIII) is rare in primary glioblastomas. *Brain Pathol.*, 2004, 14(2), s. 131-136.
 19. Sauter, G., Maeda, T., Walkman, F.M., et. al. : Patterns of epidermal growth factor receptor amplification in malignant gliomas. *Am J Pathol.*, 1996, 148, s. 1047-1053.
 20. Watanabe, K., Tachibana, O., Saita, K., et. al.: Overexpression of the EGFR receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol.*, 1996, 5, s. 217-223.
 21. Bigner, S.H., Mark, J., Bullard, D.E., et. al.: Chromosomal evolution in malignant human gliomas starts with specific and usually numerical deviations. *Cancer Genet Cytogenet.*, 1986, 22, s. 121-135.
 22. Henn, H., Blin, N., Zang, K.D. Polysomy of chromosome 7 is correlated with overexpression of the erbB oncogene in human glioblastoma cell lines. *Hum Genet*, 1986, 74: 104-106.
 23. Thiel, G., Losanova, T., Kintzel, D., et. al. Karyotypes in 90 human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet.*, 1992, 58:109-120.
 24. Hilton, D.A., Melling, C. Genetic markers in the assessment of intrinsic brain tumours. *Current Diagnostic Pathology*, 2004, 10:38-92
 25. Fujisawa, H., Reis, R.M., Nakamura, M., Colella, S.: Loss of Heterozygosity on Chromosome 10 Is More Extensive in Primary (De Novo) Than in Secondary Glioblastomas. *Laboratory investigation*, 2000, 80(1), s. 65-72
 26. Kato, H., Kato, S., Kumabe, T., Sonoda, Y. : Functional Evaluation of p53 and PTEN Gene Mutations in Gliomas. *Clinical Cancer Research*, 2000, 6, s. 3937-3943.
 27. Smith, S.J., Tachibana, I., Passe, S.M., Huntley, B.K.: PTEN Mutation, EGFR Amplification, and Outcome in Patients With Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma Multiforme. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, 93, s. 1246-1256.
 28. Wessels, P.H., Twijnstra, A., Kubota, B., et. al.: 10q25.3 (DMBT1) copy number changes in astrocytoma grades II and IV. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 39(1), s. 22-28.
 29. Balesaria, S., Brock, C., Bower, M., Clark, J.: Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *British Journal of Cancer*, 1999, 81(8), s. 1371-1377.
 30. Sprenger, S., Schuurig, J., Wesseling, P., et. al.: Clinical implications of high grade gliomas into 4 groups based on CGH analysis.
 31. Nishizaki, T., Harada, K., Kubota, H., et. al.: Chromosome instability in malignant astrocytic tumors detected by fluorescence in situ hybridization. *J Neurooncol.*, 2002, 56(2), s. 159-165.
 32. Simmons, M.L., Lamborn, K.R., Takahashi, M., et. al.: Analysis of Complex Relationships between Age, p53, Epidermal Growth Factor Receptor, and Survival in Glioblastoma Patients. *Cancer Research.*, 2001, 61, s. 1122-1128.
 33. Barker, F.G., Simmons, M.L., Chang, S.M., et. al.: EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2), s. 410-418.
 34. Liu, K.J., Chen, C.T., Hu, W.S., et. al.: Expression of cytoplasmic-domain substituted epidermal growth factor receptor inhibits tumorigenicity of EGFR-overexpressed human glioblastoma multiforme. *Int J Oncol.*, 2004, 24(3), s. 581-590.
 35. Wang, T.J., Huang, M.S., Hong, C.Y., et. al.: Comparisons of tumor suppressor p53, p21, and p16 gene therapy effects on glioblastoma tumorigenicity in situ. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2001, 287(1), s. 173-80.
 36. Krex, D., Mohr, B., Appelt, H., et. al.: Genetic analysis of a multifocal glioblastoma multiforme: a suitable tool to gain new aspect in glioma development. *Neurosurgery*, 2003, 53(6), s. 1377-84.
 37. Ranuncolo, S.M., Varela, M., Morandi, A., et. al.: Prognostic Value of Mdm2, p53 and p16 in Patients with Astrocytomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 2004, s. 113-121.
 38. van Meyel, D.J., Ramsay, D.A., Casson, A.G., et. al.: p53 mutation, expression, and DNA ploidy in evolving gliomas: evidence for two pathways of progression. *J Natl Cancer Inst.*, 1994, 86(13), s. 1011-1017.
 39. Lopez-Gines, C., Cerda-Nicolas, M., Gil-Benso, R., et. al.: Characterization by FISH and molecular studies of different subtypes of glioblastoma multiforme.

Seznam zkratek

DMBT1 gen deletovaný v maligním nádoru mozku
 EGFR receptor pro epidermální růstový faktor
 GBM multifonní glioblastom
 I-FISH interfázní fluorescenční in situ hybridizace
 LSI lokusově specifická sonda
 PTEN gen kódující tyrozin fosfatázu

DETEKCE MINIMÁLNÍ RESIDUÁLNÍ CHOROBY V KOSTNÍ DŘENI PACIENTEK S ČASNÝM KARCINOMEM PRSU TECHNIKOU KVANTITATIVNÍ RT-PCR V REÁLNÉM ČASE PRO KARCINOEMBRYONÁLNÍ ANTIGEN.

DETECTION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN THE BONE MARROW OF EARLY BREAST CANCER PATIENTS USING QUANTITATIVE REAL-TIME RT-PCR FOR CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN.

JANKŮ F.¹, SROVNAL J.², KOŘÍNKOVÁ G.², PETRUŽELKA L.², MATOUŠ B.³, CSC., HAJDÚCH M.^{2,4}

¹ONKOLOGICKÁ KLINIKA I.LF UK A VFN V PRAZE

²LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY, DĚTSKÁ KLINIKA LF UP A FN V OLOMOUCI

³ÚSTAV BIOCHEMIE A EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE I.LF UK V PRAZE

⁴ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN V OLOMOUCI

Souhrn

Východiska: Karciñoembryonální antigen (CEA) je sérovým nádorovým markerem celé řady nádorů. Doposud bylo publikováno několik metodických postupů detekce CEA pomocí RT-PCR. V následující studii je hodnocena kvantitativní RT-PCR pro CEA v diagnostice minimální reziduální choroby v kostní dřeni pacientek s karcinómem prsu před zahájením neoadjuvantní nebo adjuvantní systémové léčby. **Metody:** Celkem bylo vyšetřeno 70 aspirátů kostní dřene pacientek po radikálním chirurgickém výkonu nebo před zahájením neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem. Celkem 37% pacientek bylo hodnoceno jako stádium I, 60% jako stádium II a 3% jako stádium III. Pro izolaci mRNA bylo použito kitu QIAamp RNA blood mini kit (Qiagen®). Následně byla provedena kvantitativní RT-PCR exprese CEA. **Výsledky:** Transkripty CEA byly zjištěny v 29 (41%) vzorcích ze 70. S mediánem sledování 22 měsíců bylo hlášeno 8 událostí hodnocených v rámci doby do sledované události (disease free survival, DFS). Jednalo se o 4 systémové recidivy, 1 duktální karcinom in situ (DCIS), 1 lokoregionální recidivu a 2 úmrtí bez nádoru. Čtyři DFS události (2 systémové recidivy, 2 úmrtí bez nádoru) byly pozorovány u pacientek s prokázanými transkripty CEA v kostní dřeni a 4 (2 systémové recidivy, 1 DCIS, 1 lokoregionální recidiva) u pacientek bez CEA v kostní dřeni. Byl pozorován trend ke kratšímu DFS ve skupině s CEA v kostní dřeni ($p=0.05548$). Celkové přežití nebylo hodnoceno, jelikož byly doposud zaznamenány pouze 2 úmrtí (u pacientek bez nádoru). **Závěr:** Kvantitativní RT-PCR pro detekci CEA může být vhodnou metodou pro detekci minimální reziduální choroby v kostní dřeni. Prognostická hodnota zůstává nejasná. Prezentované výsledky je nutné interpretovat s opatrností, protože mohou být ovlivněny výskytem 2 nenádorových úmrtí u pacientek s CEA v kostní dřeni.

Klíčová slova: karcinom prsu, kostní dřeň, CEA, minimální reziduální choroba

Summary

Background: Carcinoembryonic antigen (CEA) is widely used as a serum tumour marker in various types of cancer. Several systems for the CEA-RT-PCR approach have been reported to date. In this study, we have evaluated the quantitative CEA-RT-PCR as a diagnostic tool for detection of minimal residual disease in bone marrow of early breast cancer patients prior the administration of any adjuvant systemic therapy. **Methods:** We obtained bone marrow aspirates of 70 patients with stage I (37%), II (60%), and III (3%) breast cancer who underwent either immediate complete resection of the tumour or neoadjuvant therapy with subsequent curative surgery. mRNA was isolated using QIAamp RNA blood mini kit (Qiagen®). Subsequently quantitative RT-PCR for the expression of CEA has been performed. **Results:** CEA transcripts were detected in samples from 29 (41%) out of 70 patients. With a median follow-up of 22 months we observed 8 disease free survival (DFS) events including 4 systemic recurrences, 1 ductal in-situ carcinoma (DCIS), 1 local recurrence, and 2 deaths without tumour. Four DFS events (2 systemic recurrences, 2 deaths without tumour) occurred in patients with CEA transcripts in the bone marrow and 4 (2 systemic recurrences, 1 DCIS, 1 locoregional recurrence) in patients without CEA in the bone marrow. There was a trend to shorter DFS in the group with CEA in the bone marrow ($p=0.05548$). Overall survival was not assessed because only 2 deaths (both in patients without tumour) have been reported to date. **Conclusion:** Quantitative RT-PCR assay for CEA may be a useful tool for detection of minimal residual disease in the bone marrow. Clinical and prognostic relevance of minimal residual disease using this technique remains unproven. Our results should be interpreted with caution with regard to 2 deaths in CEA positive group with no relationship to disease recurrence.

Key words: breast cancer, bone marrow, CEA, minimal residual disease

Úvod

Časný hematogenní rozsev nádorových buněk je podkladem pro pozdější vznik vzdálených metastáz. Nicméně z počátku je pod rozlišovací schopností klinicky běžně dostupných metod, a proto není zohledněn v stagingových klasifikacích (1). U pacientek s časným karcinomem prsu je minimální reziduální choroba v kostní dřeni prognosticky nepříznivým ukazatelem, který by v budoucnu mohl přispět k volbě léčebné strategie (2). Doposud byly zkoušeny různé imunocytochemické metody (3, 4) a techniky využívající reverzní transkriptázovou polymerázovou řetězovou reakci (RT-PCR) (5, 6, 7). Senzitivita RT-PCR je ve srovnání s imunocytochemií 10 x až 100 x vyšší (6). Nicméně RT-PCR je zatím kontroverzní metodou, protože specifita techniky závisí na počtu amplifikačních cyklů a designu použitých primerů. Navíc celá řada genů kódujících detekované molekuly není specifická jen pro nádory, ale vyskytuje se v určitém množství i v normálních tkáních (8).

Karcinoembryonální antigen (CEA) byl původně popsán jako onkofetální glykoprotein. V současnosti je široce používán jako nádorový marker celé řady nádorů především karcinomu prsu a tlustého střeva (9, 10). K detekci CEA pomocí RT-PCR bylo vyvinuto doposud několik technik. Gerhard a spol. (6) publikoval výsledky se specifickou metodikou detekce CEA exprimujících nádorových buněk v kostní dřeni pacientů s karcinomem tlustého střeva nebo jiným CEA pozitivním karcinomem. V rámci testovaného souboru 62 vzorků amplifikace CEA specifické mRNA umožňovala specifickou detekci nádorových buněk v kostní dřeni a periferní krvi. Mitas a spol. (11) popsali kvantitativní CEA RT-PCR detekci minimální reziduální choroby v axilárních lymfatických uzlinách pacientek s karcinomem prsu.

V prezentované studii je zkoumána metoda kvantitativní CEA RT-PCR detekce v diagnostice minimální reziduální choroby u pacientek s časným karcinomem prsu před zahájením systémové léčby.

METODY

Soubor pacientek

Zařazeným pacientkám Onkologické kliniky 1.LF UK a VFN v Praze byly odebrány vzorky kostní dřene z hrudní kosti nebo lopaty kosti kyčelní. Všechny pacientky byly buď po radikálním chirurgickém výkonu bez známek onemocnění nebo před zahájením neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem. Nábor probíhal od března 2001 do června 2004. Vstupní kritéria zahrnovala: primární karcinom prsu stádia I, II, a nebo III podle UICC (12), adekvátní radikální chirurgický výkon, nebo plánovaná neoadjuvantní léčba s kurativním záměrem. Celkem bylo na základě zmíněných kritérií zařazeno 70 pacientek: 26(37 %) stádia I, 19 (27 %) stádia IIA, 23 (33 %) stádia IIB a 2 (3 %) stádia IIIB. Podrobná charakteristika souboru je popsána v tabulce 1. Adjuvantní léčba byla indikována na základě platného konsensu ze St. Gallen buď z roku 2001 (13) nebo z roku 2003 (14). Adjuvantní chemoterapie zahrnovala antracyklinové režimy nebo režimy s antracykliny a taxány nebo režimy bez antracyklinů. Celkem byla podána 51(73 %) pacientkám. Z 62 (89 %) pacientek s expresí hormonálních receptorů byla 54 (77%) podána příslušná adjuvantní hormonální léčba tamoxifenem nebo anastrozolem. Osm pacientek s expresí hormonálních receptorů nebylo zatím léčeno adjuvantní hormonální léčbou, protože v době analýzy neukončily adjuvantní chemoterapii nebo radioterapii. Devět premenopauzálních pacientek podstoupilo chirurgickou nebo farmakologickou ovariální ablací. V případě prs zachovávajícího chirurgického výkonu následovala vždy radioterapie. Pacientky s více než 3 postiženými axilárními lymfatickými uzlinami nádorem pod-

Tabulka č. 1: Soubor pacientek (N=70)

	Pacientky	
	No.	%
Věk		
Medián	52	
Rozmezí	28-76	
Premenopauzální	27	39
Postmenopauzální	43	61
Stádium		
I	26	37
IIA	19	27
IIB	23	33
IIIB	2	3
N+ (postižení spadových axilárních uzlin)	35	50
HR + (hormonální receptory)	62	89
Histologie		
Invazivní ductální karcinom	53	76
Invazivní lobulární karcinom	14	20
Smíšený ductální/lobulární karcinom	3	4
Chemoterapie		
Neoadjuvantní (F)AC*	4	6
antracyklin-taxán	3	4
letrozol	1	1
Adjuvantní		
(F)AC/(F)EC *	37	53
CMF**	5	7
antracyklin-taxán	9	13
Tamoxifen	52	74
Anastrozol	2	3

* (F)AC/(F)EC: (fluorouracil), doxorubicin, cyklofosfamid/(fluorouracil), epirubicin, cyklofosfamid

**CMF: cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil

stoupily ozařování axily. Všechny zařazené subjekty byly sledovány stran recidivy a případného úmrtí.

Výzkum probíhal ve shodě s Helsinskou deklarací a byl schválen místní etickou komisí. Všechny pacientky podepsaly formulář informovaného souhlasu.

Aspirace kostní dřene

Před odběrem byla provedena drobná kožní incize za účelem zamezení kontaminace vzorku epiteliálními buňkami. Celkem bylo do zkumavek s EDTA odebráno pomocí jednorázové punkční jehly (Allegiance Healthcare Corporation, McGaw Park, IL, USA) 0,5 až 7, 5 (medián 1,5) ml kostní dřene z kosti hrudní (u 49 pacientek) nebo lopaty kosti kyčelní (u 21 pacientek). Vzorky byly ihned zpracovány níže zmíněnou technikou. Odběry poskytly dostatečné množství mRNA.

Zpracování vzorků kostní dřene

Extrakce RNA ze vzorků kostní dřene byla provedena pomocí komerčního kitu (QIAamp RNA Blood Kit, Qiagen, Valencia, USA) podle instrukcí výrobce. Čistota RNA byla kontrolována pomocí UV spektrofotometru.

Kvantitativní RT-PCR

Komplementární DNA (cDNA) byla připravena pomocí kitu RevertAid (Fermentas, Burlington, Kanada) na gradientovém cykléru Thermal Cycler PTC 200 (MJ Research, Waltham, MA) s použitím následujícího schématu: V prvním kroku byla směs 3 µg celkové RNA s 0,3 µg náhodných hexamerů Random primers (Promega, Madison, WI, USA) inkubována

5 minut při 70 °C, poté rychle zchlazena na ledu. V následujícím kroku bylo ke směsi přidáno 6 μl 5x RT pufru (Fermentas), 3 μl 10mM dNTP a 0,75 μl inhibitoru ribonukleáz RNA-sin (40U/μl) (Promega, Madison, WI, USA). Směs byla ponechána 5 minut při pokojové teplotě, a na závěr bylo přidáno 150 U reverzní transkriptázy M-MuLV RevertAid (Fermentas, Burlington, Kanada) a inkubováno 60 minut při 42 °C. Posledním krokem byla tepelná inaktivace reverzní transkriptázy 5 minut při 95 °C.

Původně publikované priméry na detekci karcinoembryonálního antigenu (CEA, CEACAM5, NM 004363) (15) byly modifikovány a designovány tak, aby nedošlo k amplifikaci jiných podobných genů anebo genomické DNA: CEA3 (5' - TAA GTG TTG ACC ACA GCG ACC C - 3'), CEA4 (GTT CCC ATC AAT CAG CCA AGA A - 3') a TaqMan próba CEA- P (ATG TCC TCT ATG GCC CAG ACG ACC C - 3' BHQ1 - HEX). Celková délka ampliconu je 179 bp. Jako standardy pro absolutní kvantifikaci bylo použito amplicony o délce 513 bp připravené pomocí specifických primerů CEA3outer (5' - ACA GTC TAT GCA GAG CCA CCC AAA - 3') a CEA4outer (5' - GCT GTG GCC ACT GGC TGA GT - 3'). Real-time RT-PCR bylo provedeno na real-time cyklu Rotor-Gene 3000 (Corbett-Research, Sydney, Austrálie). PCR reakce byla zahájena 15-ti minutovou inkubací při teplotě 96 °C, kdy došlo k aktivaci HotStart Taq polymerázy (AB Gene, Epsom, Velká Británie). Poté následovalo samotné cyklování 15s/95 °C - 15s/65 °C. Reakční směs o celkovém objemu 25 μl pro detekci CEA obsahovala primery o koncentraci CEA3 300nM, CEA4 600nM, specifickou TaqMan sondu CEAP o koncentraci 200nM (vše Generi-Biotech, Hradec Králové, Česká republika), MgCl₂ 3mM, 10x PCR buffer, 1U HotStart Taq polymerázy (vše AB Gene, Epsom, Velká Británie), dNTP 200uM (Promega, Madison, WI, USA) a 100ng cDNA. K prevenci kontaminace během zpracování vzorků bylo používáno špiček s filtry a oddělených pracovních ploch. Každý vzorek byl analyzován v dubletu. Během analýz byly používány pozitivní a negativní kontroly k ověření senzitivity, specifity, reprodukovatelnosti a k detekci eventuální kontaminace. Vyhodnocení real-time RT-PCR reakce bylo provedeno softwarem Rotor-Gene 3000 verze 6.0 (Corbett-Research, Sydney, Austrálie) a absolutní kvantifikace hledaného markeru byla vztažena na množství RNA vstupující do reverzní transkripce.

Statistika

Pro statistické analýzy bylo použito software Statistica verze 6.0 (StatSoft © 2003). Byly vyhodnoceny korelace mezi expresí CEA o ostatními prognostickými faktory jako je velikost nádoru, infiltrace axilárních lymfatických uzlin, počet infiltrovaných uzlin, exprese hormonálních receptorů, histologický typ a nádorový grading. Byla provedena univariační analýza posuzující vliv CEA na dobu do sledované události (disease free survival, DFS), dobu do vzniku vzdálených metastáz (distant metastasis free survival, DMFS) a dobu do recidivy (relapse free survival, RFS). DFS byl definován jako doba od vstupu do studie do vzniku vzdálených metastáz, lokoregionální recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu, duktálního karcinomu in-situ (DCIS) nebo úmrtí bez nádoru. DMFS byl definován jako doba od vstupu do studie do vzniku vzdálených metastáz, lokoregionální recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu nebo duktálního karcinomu in situ (DCIS).

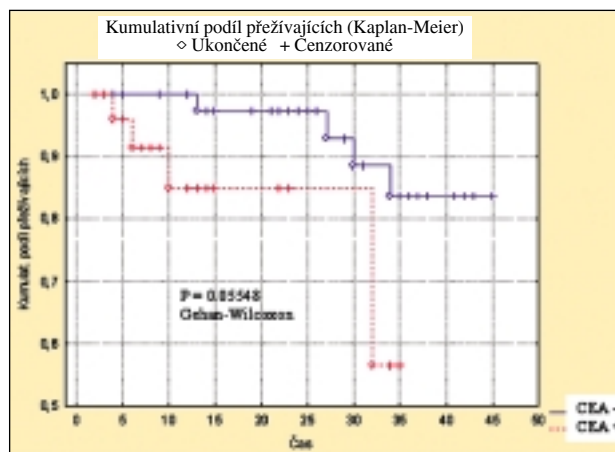
Výsledky

Celkem byly odebrány vzorky kostní dřeni od 70 pacientek před zahájením systémové léčby. Dostatečné množství mRNA bylo izolováno u všech 70 vzorků. Transkripty CEA mRNA byly zjištěny v kostní dřeni u 29 (41%) pacientek. Většina pacientek byla stádia II: 9 stádium IIA, 9 stádium IIB. Deset pacientek mělo klinické stádium I a pouze 1 stádium IIIB. Více jak polovina z nich (15/52%) měla prokázané postižení axilárních

lymfatických uzlin. Ve srovnání s ostatními prognostickými faktory nebyla prokázána korelace s nádorovým gradíngem ($r = -0,22$), expresí hormonálních receptorů ($r = 0$) a histologickým typem ($r = 0,06$).

Medián doby sledování činil v době analýzy 22 měsíců (rozmezí: 2 až 45 měsíců). U 8 pacientek (9%) byla zaznamenána událost hodnocena v rámci DFS. Z nich se jednalo u 4 pacientek o vznik vzdálených metastáz, 1 lokoregionální recidivu, 1 DCIS a 2 úmrtí bez nádoru (plicní embolie, autonehoda). U pacientek s transkripty CEA v kostní dřeni byly zaznamenány 2 systémové recidivy a 2 úmrtí bez nádoru. U pacientek bez CEA v kostní dřeni byly zjištěny 2 systémové recidivy, 1 DCIS a 1 lokoregionální recidiva. Byl zjištěn trend ke kratšímu DFS ve skupině s CEA v kostní dřeni. Nicméně statisticky se pohyboval těsně nad hranici statistické významnosti ($p=0,05548$, Gehan-Wilcoxon). Křivka pro DFS, je znázorněna na obrázku 1. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami ve smyslu DMFS ($p=0,271$) a RFS ($p=0,37231$). Celkové přežití nebylo hodnoceno, jelikož se v souboru objevily pouze 2 úmrtí (obě nenádorové).

Obr. 1: DFS (Kaplan Maier)



Diskuse

Detekce minimální reziduální choroby v kostní dřeni pacientek s časnými stádii karcinomu prsu může přispět k zdokonalení stagingových klasifikací a tím k přesnějšímu odhadu prognózy nemocné. (16). Doposud bylo pro RT PCR detekci reziduální choroby zkoušeno u pacientů s různými nádory včetně karcinomu prsu několik markerů jako např. cytokeratiny, mamoglobin a maspin (17,18,19). Exprese CEA jako markeru nádorových buněk byla zkoumána v lymfatických uzlinách, periferní krvi a kostní dřeni. Min a spol. (16) publikovali dobré výsledky s CEA RT PCR detekcí nádorových buněk v sentinelové uzlině. Mitas a spol. (11) dosáhl podobných výsledků při použití kvantitativní RT PCR. Naopak někteří autoři shledali detekci CEA exprese ve stejných indikacích jako málo přínosnou (21). Bohužel všechny zveřejněné studie trpěly malým počtem zařazených pacientek (od 17 do 22), a tak je obtížné na základě dostupných dat vyvodit konečné závěry. Podobně nekonzistentní výsledky byly publikovány o detekci CEA v periferní krvi (22). Na základě přehledu literatury byly transkripty CEA mRNA v kostní dřeni zjištěny u 17,4% až 67% pacientů. Gerhard a spol. (6) zjistil CEA pomocí RT PCR u 4 z 6 pacientek z karcinomem prsu. Zhong a spol. (23) detekoval CEA podobnou technikou u 27,8% pacientek v doposud největším publikovaném souboru (181 pacientek s karcinomem prsu po radikálním výkonu pro karcinom prsu). Berois a spol. (24) ve své práci publikoval proporcionálně nejmenší záchyt CEA ve vzorcích kostní dřeni (17,4%; 8 z 46 pacientek). V naší práci jsme pomocí metody kvantitativního RT-PCR pro detekci CEA prokázali minimální reziduální chorobu u 41% (29 ze 70) pacientek s časným karcinomem.

V dřívě publikovaných studiích byla minimální reziduální choroba detekována pomocí imunocytochemie potvrzena jako nezávislý negativní prognostický faktor pro kratší dobu do recidivy a celkové přežití pacientek s časným karcinomem prsu (16). Navíc nedávno publikovaná metaanalýza tyto závěry potvrdila (25). U CEA jako markeru nádorových buněk v periferní krvi byla prokázána negativní prognostická hodnota u pacientů s kolorektálním karcinomem a nemalobuněčným karcinomem plic (26, 27). U karcinomu prsu Jotsuka a spol. (28) publikoval výsledky studie ze 101 pacientkami z časným karcinomem prsu. Průkaz transkriptů mRNA pro CEA v periferní krvi byl prognosticky nepříznivým faktorem. Stathopoulou a spol. (29) zkoumali expresi CEA v periferní krvi pacientů s karcinomem prsu, tlustého střeva a hematologických malignit. Bohužel zveřejněné výsledky neobsahují data ohledně přežití. Doposud nebyla publikovaná větší studie zabývající se prognostickou hodnotou CEA v kostní dřeni. V naší studii při mediánu sledování 22 měsíců jsme pozorovali 8 událostí hodnocených v rámci DFS. Čtyři z nich byly popsány u pacientek s CEA transkripty v kostní dřeni. Nicméně 2 události ve skupině s CEA expresí neměly přímý vztah k nádoru. Ve skupině s CEA v kostní dřeni byl pozorován trend ke kratšímu DFS, který byl těsně nad hranicí statistické významnosti

($p=0.05548$). Nicméně tento trend nebyl potvrzen obdobnými nálezy u DMFS a RFS. Data týkající se DFS by měla být interpretována s velkou opatrností, protože mohou být při daném počtu pacientek a událostí ovlivněna 2 nenádorovými úmrtími ve skupině pacientek s CEA expresí v kostní dřeni. Nebyla potvrzena korelace s ostatními klinickými a laboratorními prognostickými faktory. Studie prokázala, že technika kvantitativní RT-PCR pro CEA může být využita pro detekci minimální reziduální choroby v kostní dřeni pacientek s časnými stádii karcinomu prsu. Nicméně specificita techniky by měla být ověřena na vzorcích kostní dřene zdravých dobrovolníků, aby byla stanovena míra ilegální transkripce CEA v normální kostní dřeni. Prognostická hodnota CEA v kostní dřeni pacientek s karcinomem prsu zůstává nejasná.

Poděkování

Výzkum byl podpořen grantem RASO ČOS ČLS JEP, zavedení metody detekce CEA transkriptů v kostní dřeni bylo financováno z projektu IGA MZČR NR7804 také výzkumnými záměry MSM0021620808 a MSM 6198959216.

Došlo: 25. 9. 2005

Přijato: 15. 10. 2005

Literatura

1. Cote R, Rosen P, Lesser M, Old L, Osborne M. Prediction of early relapse in patients with operable breast cancer by detection of occult bone marrow micrometastases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1749-56.
2. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, Costa SD, Kaul S, Bastert G. Detection of tumour cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol*. 1992;10:1534-9.
3. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann C, Schmaus W, Gath H, et al. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumour cells in bone marrow. *J Hematother* 1994; 3:165-73.
4. Kaul S, Zhong XY, Diel I, Bastert G. Tumour cell contamination (TC) in bone marrow of breast cancer patients: Improved sensitivity and quantification of tumour cells using BM2-immunomagnetic beads. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258:192.
5. Datta YH, Adams PT, Drobyski WR, Ethier SP, Terry VH, Roth MS. Sensitive detection of occult breast cancer by the reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 1994; 12:475-82.
6. Gerhard M, Juhl H, Kalthoff H, Schreiber HW, Wagener C, Neumaier M. Specific detection of carcinoembryonic antigen-expressing tumour cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 1994; 12:725-29.
7. Zhong XY, Kaul S, Diel I, Bastert G. Tumour cell contamination (TC) in bone marrow of breast cancer patients: Sensitive detection by reverse transcriptase-polymerase chain reactions for MUC1, CEA, keratin 19 and GA733±2. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258:92.
8. Krismann M, Todt B, Schroeder J, Gareis D, Mueller KM, Seeber S, et al. Low specificity of cytokeratin 19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction analyses for detection of hematogenous lung cancer dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13:2769-75.
9. Shively JE, Beatty JD. CEA-related antigens: molecular biology and clinical significance. *Crit Rev Oncol Hematom* 1985; 2:355-99.
10. Neumaier M. Chimeric CEA-specific antibody fragments and anti-idiotypic antibodies for immunoscintigraphy and new therapeutic approaches to colorectal carcinomas. In: Wagener C, Neumann S (eds) *Molecular diagnostics of cancer*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1993: p 187-206.
11. Mitas M, Mikhitarian K, Walters C, Baron PL, Elliott BM, Brothers TE, et al. Quantitative real-time RT-PCR detection of breast cancer micrometastasis using a multigene marker panel. *Int J Cancer*. 2001;93:162-71.
12. Sobin LH, Wittekind Ch. *Nádory prsu*. In: UICC - International Union Against Cancer TNM klasifikace zhoubných nádorů, 6. vydání 2002, česká verze 2004. John Wiley & Sons, Inc.; Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2004: p 111-19.
13. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:3817-27.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3357-65.
15. Silva JM, Rodriguez R, Garcia JM, Munoz C, Silva J, Dominguez G, et al. Detection of epithelial tumour RNA in the plasma of colon cancer patients

- is associated with advanced stages and circulating tumour cells. *Gut*. 2002;50:530-4.
16. Braun S, Pantel K. Clinical significance of occult metastatic cells in bone marrow of breast cancer patients. *Oncologist* 2001; 6:125-32.
17. Slade MJ, Smith BM, Sinnott HD, Cross NC, Coombes RC. Quantitative polymerase chain reaction for the detection of micrometastases in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):870-9.
18. Janku F, Kleibl Z, Novotny J, Tesarova P, Petruzelka L, Matous B. Mammaglobin A, a novel marker of minimal residual disease in early stages breast cancer. *Neoplasma*. 2004; 51:204-8.
19. Ballestrero A, Coviello DA, Garuti A, Nencioni A, Fama A, Rocco I, et al. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction of the maspin gene in the detection of bone marrow breast carcinoma cell contamination. *Cancer*. 2001;92:2030-5.
20. Min CJ, Tafra L, Verbanac KM. Identification of superior markers for polymerase chain reaction detection of breast cancer metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer Res* 1998; 58:4581-4.
21. Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R, et al. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2632-40.
22. Corradini P, Voena C, Astolfi M, Delloro S, Pilotti S, Arrigoni G, et al. Maspin and mammaglobin genes are specific markers for RT-PCR detection of minimal residual disease in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1693-8.
23. Zhong XY, Kaul S, Thompson J, Eichler A, Bastert G. Evaluation of the reverse transcriptase/polymerase chain reaction for carcinoembryonic antigen for the detection of breast cancer dissemination in bone marrow and peripheral blood. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:669-74.
24. Berois N, Varangot M, Sonora C, Zarantonelli L, Pressa C, Lavina R, et al. Detection of bone marrow-disseminated breast cancer cells using an RT-PCR assay of MUC5B mRNA. *Int J Cancer* 2003;103:550-5.
25. Braun S, Vogl FD, Pantel K. Disseminated tumour cells (DTC) in bone marrow (BM) and clinical outcome: Final results of pooled analysis on 10-year survival of 4703 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23, No 16S (June 1 Supplement): #502.
26. Guadagni F, Kantor J, Aloe S, Carone MD, Spila A, D'Alessandro R, et al. Detection of blood-borne cells in colorectal cancer patients by nested reverse transcription-polymerase chain reaction for carcinoembryonic antigen messenger RNA: longitudinal analyses and demonstration of its potential importance as an adjunct to multiple serum markers. *Cancer Res* 2001;61:2523-32.
27. Castaldo G, Tomaiuolo R, Sanduzzi A, Ponticciello A, Marchettiello I, Salvatore F. Carcinoembryonic antigen mRNA analysis detects micrometastatic cells in blood from lung cancer patients. *Eur Respir J* 2003;22:418-21.
28. Jotsuka T, Okumura Y, Nakano S, Nitta H, Sato T, Miyachi M, et al. Persistent evidence of circulating tumour cells detected by means of RT-PCR for CEA mRNA predicts early relapse: a prospective study in node-negative breast cancer. *Surgery* 2004; 135:419-26.
29. Stathopoulou A, Mavroudis D, Perraki M, Apostolaki S, Vlachonikolis I, Lianidou E, et al. Molecular detection of cancer cells in the peripheral blood of patients with breast cancer: comparison of CK-19, CEA and maspin as detection markers. *Anticancer Res* 2003; 23(2C):1883-90.

SROVNÁNÍ AKUTNÍ TOXICITY TROJROZMĚRNÉ KONFORMNÍ ZEVNÍ RADIOTERAPIE A KOMBINACE ZEVNÍ RADIOTERAPIE S VYSOKODÁVKOVANOU (HDR) BRACHYTERAPIÍ U LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL EXTERNAL RADIOTHERAPY VERSUS THE COMBINATION OF EXTERNAL RADIOTHERAPY WITH HIGH-DOSE RATE BRACHYTHERAPY IN LOCALIZED CARCINOMA OF THE PROSTATE: COMPARISON OF ACUTE TOXICITY

SOUMAROVÁ R.¹, HOMOLA L.¹, ŠTURSA M.², PERKOVÁ H.¹

¹ONKOLOGICKÉ CENTRUM J.G. MENDELA NOVÝ JIČÍN

²UROLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE NOVÝ JIČÍN

Souhrn

Úvod: Radioterapie patří mezi základní léčebné metody v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. S použitím nejmodernějších metod můžeme dosáhnout zvyšování dávky v oblasti prostaty a současně nižší ozáření kritických orgánů, zejména rekta. Dostatečně vysoká dávka záření je předpokladem úspěšné léčby. Vedle lokální kontroly onemocnění a celkového přežití pacientů musíme klást velký důraz na možné akutní a pozdní nežádoucí účinky léčby zářením, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života. **Metoda.** Nerandomizovaná, prospektivní studie, která srovnávala akutní genitourinární a gastrointestinální toxicitu pacientů ozařovaných pro lokalizovaný karcinom prostaty v období od srpna 2004 do června 2005. V jednom rameni léčby jsme u 57 pacientů použili samostatnou zevní konformní radioterapii (TRT). Ve druhém rameni léčby jsme použili kombinaci zevní radioterapie a high dose rate (HDR) brachyterapie u 40 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty T1c-T3a (TRT+BRT). Všichni pacienti podstoupili konformní zevní radioterapii na oblast pánve nebo prostaty a semenných váčků v dávce 45-50,4 Gy. Brachyterapie byla provedena ve dvou frakcích ve 3. a 5. týdnu zevní radioterapie v dávce 8 Gy na frakci technikou intersticiální transperineální aplikace s použitím Iridia 192. Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle vstupního PSA, Gleason skóre a T klasifikace: samostatná zevní RT versus kombinace zevní RT a BRT - skupina nízkého rizika (43,9 % x 27,5 %), středního rizika (26,3 % x 35 %) a vysokého rizika rekurence (29,8 % x 37,5 %). Průměrný věk ve skupině TRT byl 69,6 let, ve skupině TRT+BRT 68, 7 let. Hormonální manipulace byla provedena ve skupině TRT u 36, 8 %, ve skupině TRT+BRT 42,5 %. U každého pacienta jsme hodnotili dose volume histogram (DVH), dávku na přední stěně rekta. U každé implantace jsme vyhodnotili parametry kvality včetně maximální dávky na uretru a rektum dle vypočtených i naměřených hodnot. U všech pacientů jsme hodnotili akutní toxicitu léčby dle RTOG kritérií. Všichni pacienti před a po léčbě vyplňovali IPSS dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů. **Výsledky:** TRT - Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 20 mužů (35,1 %), stupně 2 u 13 - 22,8 % pacientů. Stupně 2-3 byla zaznamenána u jednoho pacienta - 1,7 %. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána u 31 pacientů (54,4 %). Stupeň jedna jsme mohli vyhodnotit u 16 mužů - 28, 1 %, stupeň dvě u 10 - 17,5 % a stupeň 3 u 5 pacientů - 8,8 %. TRT+BRT - Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 37,5 %, stupně 2 u 15 % pacientů. U jednoho pacienta si retence vyžádala nutnost provedení epicycystomie. K úpravě symptomů spojených s léčbou došlo dle mezinárodního skóre prostatických symptomů u většiny pacientů (90 %) do jednoho měsíce od skončení léčby. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána pouze stupně 1 u 40 % pacientů.

Závěr: Ve srovnání s kombinovanou radioterapií se stupeň jedna vyskytl u stejného procenta mužů (35,1 % x 37,5 %). Stupeň dvě genitourinární toxicity dle RTOG kritérií byl vyšší ve skupině s TRT (22,8 % x 15 %). Vyšší toxicita - grade 3 a 4 - se vyskytla v obou skupinách pouze u jednoho pacienta. Ve srovnání s kombinovanou léčbou (TRT+BRT) se vyskytla gastrointestinální toxicita u vyššího procenta pacientů (40 % x 54,4 %) . V rameni se zevní RT byla též zaznamenána GI toxicita stupně 2 a 3, která se u kombinované radioterapie (TRT+BRT) nevyskytla. V souboru jsme prokázali velmi dobrou toleranci kombinované zevní radioterapie a HDR brachyterapie v léčbě karcinomu prostaty . Akutní toxicita byla nízkého stupně a kvalitu života prakticky neovlivňovala. Jako rizikové faktory pro genitourinární toxicitu jsme vyhodnotili objem prostaty a pro gastrointestinální toxicitu především kombinaci s ozářením pánve a hormonální léčbou. Kombinace zevní RT a BRT má nižší výskyt akutní gastrointestinální toxicity než samostatná zevní radioterapie.

Klíčová slova: konformní zevní radioterapie, high dose rate (HDR) brachyterapie, lokalizovaný karcinom prostaty, akutní toxicita

Summary

Introduction: Radiotherapy represents one of the basic therapeutic methods in treatment of localized carcinoma of the prostate. The current methodology allows us to increase the irradiation dose to the prostate while lowering the dose distributed to critical organs, particularly the rectum. Optimal irradiation dose is the cornerstone of a successful treatment. Along with local control of the disease and overall survival of the patient, possible acute and long-term side effects need to be monitored very closely, as they markedly influence the quality of the patient's life. **Methods:** A non-randomized prospective study comparing the acute genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients irradiated for localized carcinoma of the prostate between August 2004 and July 2005. 57 patients treated with conformal external radiotherapy alone represented the first treatment arm (EBRT arm). In the second treatment arm a combination of external radiotherapy and high-dose rate (HDR) brachytherapy (BRT) was employed in 40 patients with localized prostate carcinoma, T1c- T3a (EBRT+BRT arm). All patients underwent conformal external radiotherapy to the pelvic region or the area of prostate and seminal vesicles in the dose of 45 - 50.4 Gy. Brachytherapy in the EBRT+BRT arm was applied in two fractions during the 3rd and the 5th week of external radiotherapy at a dose of 8 Gy per fraction using the interstitial transperineal application technique with Iridium-192 source. Based on the initial PSA levels, Gleason score, and T classification, patients were divided into three groups according to the relapse risk: low risk group (43.9% of the EBRT arm vs. 27.5% of the EBRT+BRT arm, respectively), medium risk group (26.3% vs. 35.0%), and high risk group (29.8% vs. 37.5%). Average age was 69.9 years in the EBRT arm, and 68.7 years in the EBRT+BRT arm. Hormonal manipulation was performed in 36.8% of the EBRT arm, and in 42.5% of the EBRT+BRT arm. The dose volume histogram (DVH) and dose to the anterior rectal wall were evaluated in each patient. Parameters describing the quality of the distribution including the maximum dose to the urethra and rectum were evaluated based on both the calculated and the measured values. Acute toxicity of the treatment was evaluated according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria in all patients. Every patient filled out the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire both prior to and following the treatment. **Results:** *EBRT arm:* Acute grade 1 genitourinary (GU) toxicity was recorded in 20 patients (35.1%), grade 2 in 13 patients (22.8%), and grade 2-3 in one patient (1.7%). Acute gastrointestinal (GI) toxicity was experienced by 31 patients (54.4%), evaluated as grade 1 toxicity in 16 patients (28.1%), grade 2 in 10 patients (17.5%), and grade 3 in 5 patients (8.8%), respectively. *EBRT+BRT arm:* Acute grade 1 GU toxicity was recorded in 37.5%, and grade 2 in 15% of the patients. In one patient an epicystostomy was performed due to retention. Symptoms in connection with the treatment subsided within one month from therapy in majority of the patients (90%) according to the IPSS. Only grade 1 acute GI toxicity was recorded in 40% of the patients treated in the EBRT+BRT arm. **Conclusion:** Acute grade 1 GU toxicity was experienced by a similar percentage of patients in both treatment arms (35.1% vs. 37.5%). Acute grade 2 GU toxicity according to the RTOG criteria was more frequent in the EBRT arm over the EBRT+BRT arm (22.8% vs. 15%, respectively). Higher acute genitourinary toxicity - grade 3 or 4 - was recorded only in one patient per each treatment arm. Acute GI toxicity was more frequent in the EBRT arm over the EBRT+BRT arm (54.5% vs. 40%). Higher acute GI toxicity - grade 2 and 3 - was only observed in the EBRT arm, not in the EBRT+BRT arm. In our group of patients we demonstrated a very good tolerance of the combined external radiotherapy plus HDR brachytherapy treatment in carcinoma of the prostate. The acute toxicity observed was of low grade and had practically no influence on the quality of life. The size of the prostate was evaluated as the main risk factor for genitourinary toxicity, while the combination of pelvic irradiation with hormonal therapy was assessed as the main risk factor for gastrointestinal toxicity. The combination of external radiotherapy with BRT resulted in a lower incidence of gastrointestinal toxicity than external radiotherapy alone.

Key Words: conformal external radiotherapy, high-dose rate (HDR) brachytherapy, localized carcinoma of the prostate, acute toxicity

Úvod

Mezi základní léčebné modalitty lokalizovaného karcinomu prostaty patří vedle radikální prostatektomie kurativní radioterapie. Radioterapie prodělala v posledních dvaceti letech obrovský pokrok - postupný vývoj od jednoduchých ozařovacích technik s použitím kobaltových ozařovačů až po dnešní vysoce konformní trojrozměrnou radioterapii. Konformní radioterapie umožní ozařování prostaty a semenných váčků vyšší dávkou při menším zatížení okolních zdravých tkání - zejména rekta a močového měchýře. Právě dostatečně vysoká dávka záření je předpokladem úspěšné léčby (1). Vedle lokální kontroly onemocnění a celkové přežití pacientů musíme klást

velký důraz na možné akutní a pozdní nežádoucí účinky léčby zářením, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života.

Možnost eskalace dávek záření a nízká toxicita léčby je důvodem pro zařazení brachyterapie do léčby lokalizovaného karcinomu prostaty.

Výhodou brachyterapie je možnost aplikace vysokých dávek záření v oblasti cílového objemu (národu) s prudkým poklesem dávky do okolí. Zejména zatížení stěny rekta je relativně nízké. Přínos vyšších dávek záření na biochemickou kontrolu onemocnění a specifické přežití byl již prokázán i ve studiích s delší dobou sledování (2). V brachyterapii karcinomu prostaty je možné využít permanentní implantaci jódu I¹²⁵ nebo

Tab. č. 1: Protokol léčby pro kombinaci zevní RT a BRT

<i>Riziko rekurence</i>		<i>TRT</i>	<i>BRT</i>
Skupina s nízkým rizikem <i>T1a – T2a</i> <i>+ GS ≤ 6</i> <i>+ PSA ≤ 10</i>	PTV	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	6 izocentrických polí- konformní RT	intersticiální dočasná implantace
	dávka	45 Gy v 25 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
Skupina se středním rizikem <i>T2b</i> <i>nebo GS = 7</i> <i>nebo PSA 10 -20</i>	PTV	prostata + semenné váčky + bezpečnostní lem	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	6 izocentrických polí- konformní RT	intersticiální dočasná implantace
	dávka	50.4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
Skupina s vysokým rizikem <i>GS > 7</i> <i>nebo PSA > 20</i> <i>nebo T2c</i>	PTV	pánev	prostata + báze semenných váčků + lem 3mm
	technika	box	intersticiální dočasná implantace
	dávka	50.4 Gy v 28 frakcích 5 frakcí/ týden	2 x 8 Gy (ve 3. a 5. týdnu TRT)
	+ hormonální manipulace		

Tab. č.2: Protokol léčby pro samostatnou konformní zevní radioterapii

Postup dle prognostických skupin (vstupní hodnota PSA, GS, klinické stádium)		
1/ Nízké riziko rekurence <i>T1-T2a + PSA <10 + GS ≤6</i>		
1. fáze	PTV 1 dávka	prostata + báze semenných váčků + bezpečnostní lem 50 Gy/25 fr.
2. fáze	PTV 2 dávka technika	prostata + bezp. lem 20 -22 Gy/ 10-11 fr. 6 polí – konformní RT IMRT
Celková dávka 70-72 Gy , dle zatížení stěny rekta úprava lemu MLC		
2/ Střední riziko rekurence <i>T2b+T2c nebo GS 7 nebo PSA 10-20</i>		
1. fáze	PTV 1 dávka	prostata + SV + bezpečnostní lem 50 Gy / 25 fr.
2. fáze	PTV 2 dávka technika	prostata + bezpečnostní lem 24-26 Gy/12-13 fr. IMRT (v 1 nebo 2 fázích dle velikosti a uložení SV) (konformní RT- 6 polí dávka maximálně 74Gy)
Celková dávka 74-76 Gy (při neakceptovatelném zatížení stěny rekta snížení dávky, vždy preferovat IMRT techniku)		
3/ Vysoké riziko rekurence <i>T3a (T2c-viz výše) nebo GS 8-10 nebo PSA > 20</i> + velmi vysoké riziko rekurence <i>T3b, T4</i>		
TRT + androgenní deprivace		
1. fáze	PTV 1 technika dávka	malá pánev box 45 Gy / 25 fr.
2. fáze	PTV 2 technika dávka	prostata + semenné váčky + bezpečnostní lem /viz dále/ 6 polí – konformní RT 10 Gy/ 5 fr.
3. fáze	PTV 3 technika dávka	prostata 6 polí- konformní RT 18- 20 Gy/ 9-10 fr.
Celková dávka 73-75 Gy (korekce dávky dle zatížení rekta)		

palladia Pd¹⁰³ (LDR implantaci) nebo intersticiální dočasnou implantaci (HDR brachyterapii) s iridiem Ir¹⁹². Srovnání samostatné LDR a HDR implantace uveřejnil Grills (3). Toxicita byla nižší u pacientů s HDR brachyterapií. Brachyterapii je možné použít samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií (4,5).

Cíl práce

V naší analýze jsme porovnali akutní toxicitu pacientů léčených konformní zevní radioterapií a skupiny pacientů, kteří byli léčeni kombinací konformní radioterapie a intersticiální konformní high dose rate (HDR) brachyterapií. Pacienti byli léčeni dle protokolu uvedeného v tab. 1 a 2. Akutní genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI) toxicita byla hodnocena pomocí RTOG kritérií (tab. 3) (6) a na základě mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS dotazník). Za akutní toxicitu jsme považovali symptomy, které se objevily v průběhu léčby zářením nebo do 6 měsíců od skončení léčby. Tab.1,2,3

Materiál a metoda

Trojrozměrná konformní zevní radioterapie byla provedena s použitím lineárního urychlovače s energií brzděného záření 18 MeV v dávkě 72-76 Gy (2 Gy/frakce). Předepsaná dávka byla specifikována dle ICRU doporučení (International Commission on Radiation Units and Measurements Report 29). Pro každý plán byl zhotoven dose volume histogram (DVH) a pečlivě byla sledována dávka na přední stěně rekta, resp. objem rekta, který obdrží dávku 60, 65, 70 a 75 Gy. Limity dávky pro možné zatížení rekta jsou uvedeny v tabulce 4. Technika konformní radioterapie sestávala ze 6 polí tvarovaných s použitím multileaf kolimátoru (obr. 1). Pokud bylo indikováno ozáření celé pánve volili jsme nejdříve techniku 4 polí (BOX) s použitím multileaf kolimátoru a ve druhé fázi techniku 6 polí na oblast prostaty a semenných váčků.

Pacienti, kteří splňovali indikační kritéria pro intersticiální dočasnou HDR brachyterapii byli ozáření kombinací zevní konformní radioterapie a brachyterapií. Indikační kritéria a kontraindikace BRT jsou uvedeny v tab. 5. Brachyterapie byla provedena ve 3. a 5. týdnu zevní radioterapie s použitím afterloadingu s vysokým dávkovým příkonem (zdroj záření iridium Ir¹⁹²). Biologicky ekvivalentní dávka (BED) pro nádor, pokud počítáme poměr α/β 1,5, byla 89,5 Gy, pro late efekty při α/β 3 byla 65,6 Gy. V oblasti periferních laloků prostaty, kde se nádor

vyskytuje až v 75 % případů, byla dávka v rozmezí 150-200 % izodózy, čili BED pro tumor byla přes 200 Gy (obr. 2). Ve spinální anestézii byly pod ultrazvukovou kontrolou aplikovány transperineálně do prostaty kovové jehly. Popis techniky aplikace byl již publikován (7). K prevenci tromboembolické nemoci byly u všech pacientů podány nízkomolekulární hepariny.

Tab. č. 3: Akutní toxicita dle RTOG

	G1	G2	G3	G4
GI	Zvýšená frekvence nebo změna v konzistenci stolice nevyžadující medikaci nebo rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	Průjem vyžadující parasympatolytika, bolest vyžadující analgetika, hlenovitá sekrece nevyžadující vložky	Průjem vyžadující parenterální podporu, těžká hlenovitá sekrece nebo krvácení vyžadující vložky, napětí břicha, na RTG rozšířené střevní kličky	
GU	Častější močení nebo nykturie dvojnásobná ve srovnání s předléčebným stavem, dysurie, urgence nevyžadující medikaci	Frekvence močení nebo nykturie, která je méně častá než jednou za hodinu, dysurie, frekvence močení vyžadující lokální anestetika	Frekvence močení nebo nykturie, která je častější než jednou za hodinu, dysurie, bolest v pánvi vyžadující pravidelné podávání analgetik, větší hematurie	Hematurie vyžadující transfúze, akutní močová obstrukce, ulcerace nebo nekróza

Grade 5 – fatální komplikace v důsledku léčby

Tab. č. 4: Doporučení pro přípustné hodnoty ozáření rekta ze zevní radioterapie

1. Kontura zevní stěny rekta v řezech 1 cm nad a 1 cm pod úroveň PVT
2. Hodnocení DVH
75 Gy < 15% objemu rekta – V15
70 Gy < 25% objemu rekta – V25 !
65 Gy < 35% objemu rekta – V35
60 Gy < 50% objemu rekta – V50
Pro rozvoj pozdních (late) efektů je rozhodující objem ozářený vysokou dávkou – 75 a 70 Gy.
3. Nutno provést také kontrolu ve 2D zobrazení
- maximum dávky musí být mimo oblast rekta
- v žádném řezu by neměla být dávkou 70 Gy ozářena více jak 1/3 obvodu stěny rekta

Tab. č. 5: Indikační kritéria a kontraindikace pro intersticiální HDR brachyterapii

Indikace	T1b – T3b jakékoliv gleason skóre PSA < 100 ng/ml bez postižení lymfatických uzlin N0 bez zdálených metastáz M0
Kontraindikace	objem prostaty dle TRUS > 60 cm ³ provedení TURP před méně než 6 měsíci vzdálenost rektum – prostata < 5mm v transverzálním řezu nemožnost litotomické polohy kontraindikace anestézie

U každé intersticiální aplikace jsme vyhodnocovali *parametry kvality* - maximální dávku v uretře, maximální dávku na přední stěně rekta, D90 - dávku, kterou obdrží 90 % objemu prostaty (je důležité sledovat, ve které části prostaty je dávka nižší). V100 - objem, který je pokryt 100 % izodózou, V150 - objem, který je pokryt 150 % izodózou. U každé implantace byl proveden dose volume histogram (DVH).

Hodnoty vypočtené plánovací konzolou byly v uretře a rektu ověřovány in vivo dozimetrií. Pro močovou trubici jsme stanovili maximální dávku 125 % předepsané dávky na referenční izodóze, pro přední stěnu rekta dávku do 85 % referenční dávky.

Tab. 4, obr. 1, 2

Soubor pacientů

Od srpna 2004 do června 2005 bylo dle našeho léčebného

protokolu ozářeno 40 pacientů s histologicky verifikovaným adenokarcinomem prostaty kombinací zevní radioterapie a brachyterapie. Ve stejném období bylo samostatnou zevní konformní radioterapií ozářeno 57 pacientů. Všichni pacienti měli provedena vstupní vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, PSA, Gleason skóre, transrektální sonografie, CT pánve, RTG plic, scintigrafie skeletu v případě PSA > 10 ng/ml, IPSS dotazník). Na základě těchto vyšetření byli zařazeni do skupin nízkého rizika, středního a vysokého rizika biochemické rekurence. Srovnání charakteristik souborů je uvedeno v tabulce č. 6. Pacienti léčení kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT): skupina nízkého rizika (11 pacientů - 27,5 %), středního (14 pacientů - 35 %) a vysokého rizika rekurence (15 pacientů - 37,5 %). Průměrný věk byl 68,7 let (55-77). Hormonální manipulace byla provedena u 17 pacientů - 42,5 % (15 ve skupině vysokého rizika a 2 ze skupiny středního rizika). Pacienti léčení samostatnou zevní RT (TRT): skupina nízkého rizika (25 pacientů - 43,9 %), středního rizika (15 pacientů - 26,3 %) a vysokého rizika rekurence (17 pacientů - 29,8 %). Průměrný věk byl 69,6 (57-82 let). Hormonální manipulace byla provedena u 21 pacientů - 36,8%. Každý pacient byl po skončení léčby pravidelně sledován urologem a radiačním onkologem v jednoměsíčních až tříměsíčních intervalech. Akutní genitourinární (GU) a gastrointestinální (GI) toxicita byla hodnocena pomocí RTOG kritérií uvedených v tabulce č. 3.

Výsledky

Parametry kvality

U všech pacientů léčených kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT) jsme vyhodnotili dávku, kterou obdrží 90 % objemu prostaty (D90). V našem souboru byla D90 v průměru 7,24 Gy. (medián 7,22). Průměrný objem plánovacího cílového objemu (PTV - prostata+3 mm lem) byl 38,3 cm³ (medián 34,7 cm³). Průměrný objem, který byl ozářen 100 % izodózou byl 32,0 cm³ (medián 29,4 cm³). Objem, který byl ozářen 150 % izodózou byl v průměru 15,6 cm³ (medián 14,3 cm³).

Maximální dávka v uretře vypočtená plánovacím systémem byla v průměru 9,8 Gy (medián 9,9 Gy) - 122,5 %. Průměrná dávka na uretru změřená pomocí in vivo dozimetrie byla 9,1 Gy (medián 9,4 Gy) - 113,7 %.

Maximální dávka na rektum podle plánovacího systému - průměr 6,2 Gy (medián 6,3 Gy) - 78,7 %. Jedná se o dávku na nejventrálnější části stěny rekta při zavedení transrektální sondy. Dávka v rektu naměřená in vivo dozimetrií se pohybovala mezi 3-4 Gy, což je způsobeno měřením v lumen rekta a odstraněním sondy z rekta před vlastním zářením (po odstranění sondy je do rekta aplikován in vivo dozimetr). Parametry kvality jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Toxicita léčba

K akutním nežádoucím účinkům radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty patří zejména symptomy z oblasti genitourinárního a gastrointestinálního traktu.

Pacienti léčení brachyterapií před zahájením léčby vyplnili dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS

Tab. č. 6: Srovnání charakteristik souborů pacientů

Kombinace zevní RT a BRT		n	%	Zevní RT	n	%
Věk	≤60	2	5	≤60	7	12,3
	61-70	20	50	61-70	22	38,6
	>70	18	45	>70	28	49,1
PSA	≤10	14	35	≤10	27	47,4
	10-20	13	32,5	10-20	16	28,1
	>20	13	32,5	>20	14	24,5
Gleason score	<4	10	25	<4	13	22,8
	4-6	26	65	4-6	31	54,4
	≥7	4	10	≥7	6	10,5
				GS x	7	12,3
T stadium	T1c	11	27,5	T1c	18	31,6
	T2a-b	27	67,5	T2a-b	28	49,1
	T3a	2	5	T3	5	8,8
				T4	1	1,7
			Tx	2	3,5	
IPSS skóre před RT	<15	38	95	<15		
	≥15	2	5	≥15		
IPSS skóre po RT	<15	31	77,5	<15		
	≥15	9	22,5	≥15		

Tab. č. 7: Parametry kvality u pacientů s HDR brachyterapií

	Průměr	Medián	% z D_{ref}
Objem PTV	38,34 cm ³	34,70 cm ³	
D 90	7,24 Gy	7,22 Gy	
V 100	32,00 cm ³	29,40 cm ³	
V 150	15,64 cm ³	14,34 cm ³	
D_{max} uretra – plánovací systém	9,81 Gy	9,90 Gy	122,5
D_{max} uretra – in vivo	9,13 Gy	9,42 Gy	113,7
D_{max} rektum – plánovací systém	6,18 Gy	6,30 Gy	78,7

Tab. č. 8: Frekvence akutní toxicity v souboru 40 pacientů léčebných kombinací zevní RT a BRT a 57 pacientů léčených samostatnou zevní konformní RT

	Kombinace zevní RT a BRT	Zevní konformní RT
GU toxicita		
Stupeň 1 (počet pac./%)	15/ 37,5	20/ 35,1
Stupeň 2	6/ 15	13/ 22,8
Stupeň 3	0	1/ 1,7
Stupeň 4	1/ 2,5	
GI toxicita		
Stupeň 1	16/ 40	16/ 28,1
Stupeň 2	0	10/ 17,5
Stupeň 3	0	5/ 8,8
Stupeň 4	0	
Jiné		
trombóza	1/ 2,5	

dotazník). 95 % pacientů z celého souboru mělo vstupní skóre menší než 15 (38 mužů). Jeden měsíc po skončení léčby mělo IPSS skóre menší než 15 77,5 % pacientů (31 mužů). Za další měsíc došlo k úpravě u 5 pacientů, do 6 měsíců u dalších 2 mužů. U žádného pacienta tedy nepřetrvávaly symptomy ovlivňující kvalitu života déle než 6 měsíců.

Akutní gastrointestinální a genitourinární toxicitu jsme hodnotili podle RTOG kritérií.

Pacienti léčení zevní RT (TRT): Akutní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 20 mužů (35,1 %), stupně 2 u 13 - 22,8 % pacientů. Stupně 2-3 byla zaznamenána u jednoho pacienta - 1,7 %. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána u 31 pacientů (54,4 %). Stupeň jedna jsme mohli vyhodnotit u 16 mužů - 28,1 %, stupeň dvě u 10 - 17,5 % a stupeň 3 u 5 pacientů - 8,8 %.

Pacienti léčení kombinací zevní RT a BRT (TRT+BRT): Akut-

ní genitourinární toxicita stupně 1 byla zaznamenána u 37,5 %, stupně 2 u 15 % pacientů. U jednoho pacienta si močová retence vyžádala nutnost provedení epicystostomie. K úpravě symptomů spojených.

s léčbou došlo dle mezinárodního skóre prostatických symptomů u většiny pacientů (90 %) do jednoho měsíce od skončení léčby. Akutní gastrointestinální toxicita byla zaznamenána pouze stupně 1 u 16 mužů (40 %), stupně 2-4 u žádného pacienta z celého souboru. 24 pacientů (60 %) nemělo v průběhu radioterapie ani po jejím skončení žádné gastrointestinální potíže. Ke snížení gastrointestinální toxicity slouží vodní náplň mezi konečníkem a prostatou, která se po zavedení jehel odstraní (obr. 3). Jehly poté zafixují prostatu ve větší vzdálenosti od rekta.

Jeden pacient po první frakci brachyterapie prodělal hlubokou žilní trombózu a od druhé frakce brachyterapie bylo

ustoupeno, dávka byla doplněna ze zevní radioterapie.

Po výkonu se močový katetr extrahoval v průměru za 24-48 hodin, pouze u 2 pacientů bylo nutné opětovné provedení katetrizace. Příčinou byla právě objemnější prostata: 60, 48,5 cm³ dle plánovacího systému. Průměrný objem plánovacího cílového objemu (PTV) u pacientů s genitourinární toxicitou dvě a více byl 48,03 cm³ ve srovnání s 34 cm³ u pacientů s genitourinární toxicitou 1 nebo 0.

Akutní toxicita v obou souborech pacientů je uvedena v tabulce č. 8.

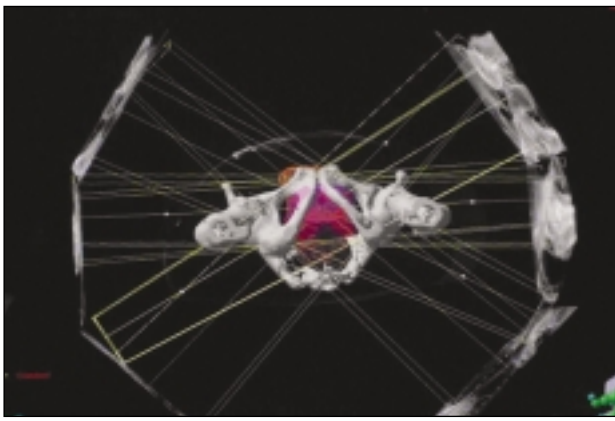
Diskuse

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty je stále třetí plochou mezi urology a radioterapeuty. Ještě v nedávné době technické vybavení radioterapeutických pracovišť nedovolovalo aplikaci dostatečně vysoké dávky záření, což často vedlo k selhání radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Konvenční radioterapie je výrazně omezena nežádoucími účinky ze strany okolních zdravých tkání a bez zvýšení toxicity je možné aplikovat dávku 65-70 Gy, což je dávka pro léčbu tumoru prostaty nedostatečná (8). Výsledky řady studií prokázaly, že existuje statisticky významný rozdíl v pětileté lokální kontrole onemocnění mezi nádory ozářenými dávkou menší a větší než 70 Gy (9,10,11,12,13).

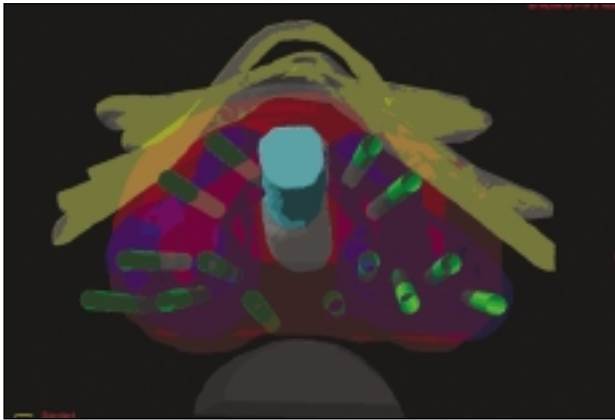
Druhým důvodem pro spíše negativní pohled na konvenční radioterapii byla značná akutní i pozdní zejména gastrointestinální toxicita. Příčinou byly omezené možnosti radioterapie, která se prováděla především na radiokobaltových ozářovačích s relativně nízkou energií záření. Používaly se jednoduché techniky záření - převážně dvě protilehlá pole (AP/PA), což vedlo k velkému ozáření okolních zdravých tkání (močového měchýře, rekta). Ani u techniky čtyř polí (BOX technika) se nepoužívaly vykrývací bloky. Nežádoucí účinky - proktitida, cystitida, fibróza - byly proto velmi časté. Zvýšení dávky neumožnilo ani používání lineárních urychlovačů s dvourozměrným plánováním (2D).

Během posledních dvou desetiletí však došlo k výraznému pokroku v technologii léčby zářením - od konvenční radioterapie ke konformní nebo intenzitně modulované radioterapii (IMRT). Tato změna umožnila dávkovou eskalaci na 80 Gy bez zvýšení toxicity (14, 15). Nicméně i přes velmi přesné a přesné plánování je nutné při těchto dávkách dodržovat přísné limity pro ozáření rekta, což může být v některých případech obtížné až neproveditelné.

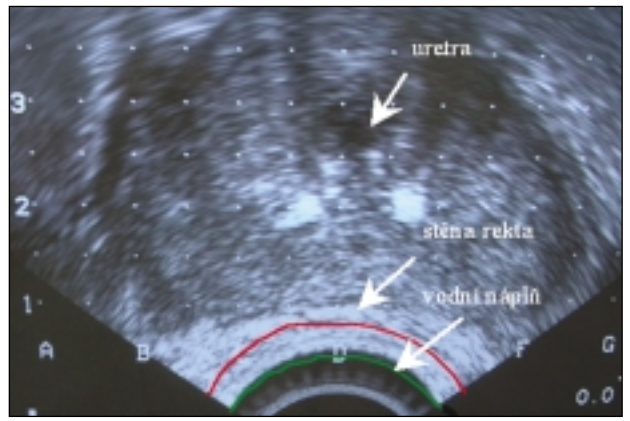
Pokroky zaznamenala i brachyterapie. Proces plánování a zobrazení je stále dokonalejší a konformnější, mluvíme o tzv.



Obr. 1.: Technika konformní radioterapie 6 polí



Obr. 2.: 3D zobrazení 150% izodózy (150% izodóza znázorněna tmavě modře, červeně cílový objem, světle modře uretra, žlutě kostěné struktury, hnědě rektum)



Obr. 3.: Oddálení dorsálního okraje prostaty od přední stěny rekta



Obr. 4.: Korekce reálné polohy jehel – intraoperační plánování (zeleně předem naplánované rozmístění jehel, modře posun jehly v souřadnicovém systému podle reálné polohy během implantace)

konformní brachyterapii. S pomocí konformní brachyterapije je možné dosáhnout dalšího zvýšení dávky až přes 100 Gy. Pro brachyterapii hovoří i radiobiologická data. U karcinomu prostaty se udává nízký poměr α/β (1,5 Gy), což by ospravedlňovalo předpoklad vyšší účinnosti vyšší dávky na frakci (16). Jedním z nejčastějších vedlejších účinků brachyterapie karcinomu prostaty je uretrální toxicita. Rubin analyzoval 1220 vzorků z radikální prostatektomie a zkoumal šíření nádoru do periprostatické tkáně. U 20 % pacientů byla postižena nádorem i tkáň v těsné blízkosti uretry. Proto je nutné dodat dávku záření i do této oblasti (17). Dávka 100-140 % aplikované dávky by měla být dobře tolerovatelná všemi segmenty prostatické uretry (18). Naše technika intersticiální brachyterapie zahrnuje zavedení močového katetru den před výkonem, kdy se provádí příprava ozařovacího plánu (preplanning). Močový katetr umožňuje zobrazení uretry s pomocí transrektálního ultrazvuku a přesné stanovení dávky v této oblasti, která byla i během ozáření in vivo ověřena. Pro naše pacienty byla stanovena maximální uretrální dávka 125 %. Po výkonu se močový katetr extrahoval v průměru za 24-48 hodin, pouze u 2 pacientů, jak již bylo uvedeno, bylo nutné opětovné provedení katetrizace. Příčinou byla objemnější prostata. K rizikovým faktorům pro vznik retence patří právě velká prostata, předimplantační obstrukční symptomy, vyšší uretrální dávka (19,20). Nesmírně důležité pro výpočet dávky v třetě je též přesné zavedení jehel a úprava polohy jehly dle reálné implantace, tzv. intraoperační plánování (obr. 4).

Močová retence se obvykle rozvíjí v průběhu 24-48 hodin, ale může u 2-10 % pacientů přetrvávat dny až měsíce. U LDR implantací je popisována u 4-14 % pacientů (21). Data z HDR implantací jsou omezená a často jsou zkreslena rozdílnými soubory pacientů. V našem souboru (TRT+BRT) mělo močovou

retenci různého stupně 17,5 % pacientů, ale u většiny z nich ihned po nasazení alfablokátorů došlo k úpravě. Pouze u dvou si vyžádala znovu zavedení permanentního katetru a u jednoho pro nemožnost zavedení katetru i provedení epicystostomie (7,5 %). Léčba retence je založená na aplikaci alfablokátorů, zavedení permanentního katetru, příp. provedení TURP. Některá pracoviště podávají alfablokátory profylakticky (22).

K dalším akutním nežádoucím účinkům patří dysurie, nykturie a polakisurie (23). Nykturie byla v našem souboru nejčastější příčinou k zařazení genitourinární toxicity do stupně dvě. Gastrointestinální toxicita je poměrně dobře zdokumentována u zevní radioterapie, ale existuje málo prací, které ji hodnotí u brachyterapie (24). Incidence gastrointestinální toxicity se pohybuje od 17 % do 30 %. Mezi rizikové faktory patří kombinace brachyterapie se zevní radioterapií a vyšší věk. Nejčastěji se vyskytuje stupeň jedna a dvě (25). V našem souboru (TRT+BRT) se vyskytla gastrointestinální toxicita pouze prvního stupně a to u 40 % pacientů (16 mužů). Mezi rizikové faktory ale určitě počítáme kombinaci s hormonální léčbou (flutamidem), což měla více jak polovina z nich (17 pacientů - 42,5 %). Kombinace hormonální léčby a léčby zářením u lokálně pokročilého onemocnění je z hlediska lokální kontroly onemocnění a celkového přežívání přínosná, což prokázala randomizovaná studie (26). Neoadjuvantní hormonální léčba by měla i pomocí redukovat objem prostaty a tím objem ozářených zdravých tkání (27). Dle již publikovaných dat by dávková eskalace v kombinaci s hormonální léčbou měla hlavně u pacientů ve skupině vysokého rizika rekurence dále zlepšit výsledky léčby (11). Dle našeho protokolu vysoce riziková pacienta absolvují neoadjuvantní a konkomitantní hormonální léčbu.

K dalším rizikovým faktorům pro vznik gastrointestinální toxicity patří ozářený objem v průběhu zevní radioterapie. U pacientů s vysokým rizikem recurence jsme ozářovali celou pánev (viz léčebný protokol) v souladu s doporučením NCCN - National Comprehensive Cancer Network (28).

Nízká akutní a pozdní toxicita je jednou z největších výhod kombinované radioterapie karcinomu prostaty (29).

Při srovnání samostatné zevní radioterapie a kombinace zevní RT s BRT (TRT+BRT) se genitourinární toxicita vyskytla u stejného procenta mužů (35,1 % x 37,5 %). Stupeň dvě genitourinární toxicity dle RTOG kritérií byl vyšší ve skupině se samostatnou zevní radioterapií (22,8 % x 15 %), ale rozdíl byl nevýznamný. Vyšší toxicita - grade 3 a 4 - se vyskytla v obou skupinách pouze u jednoho pacienta.

Gastrointestinální toxicita byla vyšší ve skupině se samostatnou radioterapií (54,4 %). Byla i vyššího stupně. Důvodem pro vyšší výskyt GI toxicity nebyla hormonální léčba, jelikož ve skupině s kombinací zevní radioterapie a brachyterapie (TRT+BRT) byla podána hormonální léčba ve vyšším procentu případů.

Příčinou vyšší toxicity samostatné zevní radioterapie (TRT) je těsná blízkost rektu a i přes dodržování výše uvedených limitů nepřesnosti v nastavení pacientů a změny v náplni rektu, které mohou významně ovlivnit zatížení přední stěny konečníku (30). Snížení akutní ale i pozdní GI toxicity může být dosaženo použitím techniky intenzivně modulované radioterapie (IMRT) nebo kombinací IMRT s BRT (31,32).

Závěr

Moderní trojrozměrná zevní konformní radioterapie umožňuje zvyšování dávky na oblast prostaty, což má významný vliv na lokální kontrolu i přežívání pacientů. Přesto je stále pro zevní radioterapii limitující zatížení přední stěny rektu, které může vést k závažné gastrointestinální toxicitě. Stále se proto hledají nové metody, které dovolí další dávkovou eskalaci bez ozáření okolních zdravých tkání, zejména rektu. K těmto metodám by mohla patřit kombinace zevní radioterapie a HDR brachyterapie. Kombinace zevní radioterapie a high dose rate (HDR) brachyterapie umožňuje optimální konformitu a dávkovou eskalaci s nízkou akutní a pozdní toxicitou.

Naše práce dokazuje velmi dobrou toleranci kombinace zevní konformní radioterapie a brachyterapie. Akutní nežádoucí účinky kombinace zevní RT a BRT byly nižší než u samostatné radioterapie, přičemž dávky v cílovém objemu byly vyšší. Pro maximálně možné snížení nežádoucích účinků je ovšem nutné dodržovat výše uvedené kontraindikace brachyterapie a určité omezení dávek na uretru a rektum s in vivo ověřováním vypočtené dávky.

Pro hodnocení pozdních nežádoucích účinků léčby a lokální kontroly onemocnění bude ovšem potřeba dlouhá doba sledování.

Došlo: 20. 10. 2005

Přijato: 5. 11. 2005

Literatura

1. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of the prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988, 15:1299-1305
2. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, et al. Dose escalation ion using conformal high dose rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:316-327
3. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004, 171: 1098-1104
4. Critz FA, Williams K, Sorace R, et al. Simultaneous irradiation for prostate cancer: Intermediate results with modern techniques. *Urology* 2000, 164:738-743
5. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, et al. Brachytherapy versus brachytherapy and external beam radiation for prostate cancer: morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. Program and abstracts of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 44th Annual Meeting 2002, abstr.6
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31:1341-1346
7. Soumarová R, Homola L, Perková H. Intersticiální HDR boost v léčbě karcinomu prostaty - popis techniky. *Radiační onkologie*, 2005, 5(1):1-2
8. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48(2):507-512
9. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, et al. 3D conformal radiation therapy for high-grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 47: 335-342
10. Pollack A, Zagars GK, Starschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105
11. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, et al. Higher than standard radiation dose (≥ 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46:567-574
12. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 41:491-500
13. Kuban D, Pollack A, Huang E, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003, 57(5):1260-8
14. Hanks GE, Schultheiss TE, Halon AL, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37(3):543-550
15. Zelefsky MJ, Libel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 41(3):491-500
16. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is α/β for prostate tumor really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 50:1021-1031
17. Rubin MA, Bagiella E, Ennis RD. Urethral sparing techniques in prostate

brachytherapy and cryosurgery: is cancer as being spared. Program and abstracts of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 44th Annual Meeting: 2 002, abstr.

18. Allen ZA, Merrick GS, Hitler WM, et al. Detailed urethral dosimetry in the evaluation of prostate brachytherapy-related urinary morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:98 1-987
19. Schwarz DJ, Scild SE, Wong WW, et al. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61:60-63
20. Locke J, Ellis W, Wallner K, et al. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52:712-719
21. Desai J, Stock RG, Stone NN, et al. Acute urinary morbidity following 1125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig* 1998, 6: 135-141
22. Schwarz DJ, Scild SE, Wong WW, et al. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61:60-63
23. Odrázka K, Vanasek J, Vaculikova M, et al. Conformal radiotherapy for prostate cancer - Longer duration of acute genitourinary toxicity in patients with prior history of invasive urological procedure. *Acta Oncol.* 2001, 40(7):810-815
24. Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48:119-124
25. Kang SK, Chou RH, Dodge RK, et al. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:99-103
26. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997, 337:295-300
27. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: A retrospective analysis with special focus on tolerance and chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56:213-220
28. NCCN, Practice Guidelines in Oncology v.1.2005
29. Pellizzon ACA, Nadali W, Salvajoli JV, et al. Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiation Therapy and Oncology* 2003, 66: 167-172
30. Crevoiser R, Tucker SL, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:965-973
31. Schwarz R. Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results. *Urologe A.* 2003, 42(9): 1212-1220
32. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, et al. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005, 41(6):908-921

PROTINÁDOROVÁ VAKCÍNA S VYUŽITÍM MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM - VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE FÁZE II.

MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN-DERIVED VACCINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA - PHASE II CLINICAL STUDY RESULTS

ZAHRAĐOVÁ L.^{1,2}, BÜCHLER T.^{1,2}, SMEJKALOVÁ J.², OČADLÍKOVÁ D.², KOVÁŘOVÁ L.², KREJČÍ M.¹, ADAM Z.¹, PENKA M.², VORLÍČEK J.¹, HÁJEK R.^{1,2}

¹INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

²LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ HEMATOLOGIE A BUNĚČNÉ IMUNOTERAPIE (LEHABI), ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN BRNO

Souhrn

Východiska: Idiotypové (Id) proteinové struktury monoklonálního imunoglobulinu produkovaného maligními buňkami mnohočetného myelomu jsou exprimovány na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk a dají se využít pro indukci nádorově specifických T lymfocytů. **Typ studie a soubor:** V našem centru proběhla klinická studie fáze II, kde se Id-protein po konjugaci s imunogenním nosičem keyhole limpet hemocyanin (KLH) podával pacientům s mnohočetným myelomem. K posledním 3 aplikacím vakcíny se přidával interleukin 2. Vakcína byla použita ve skupině 12 nemocných po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk se stabilním nebo mírně aktivním onemocněním, u kterých nebyla indikovaná standardní terapie. **Metody a výsledky:** Podání vakcíny mělo minimální toxicitu. Během sledování došlo k progresi onemocnění u 3 pacientů, jedna pacientka zemřela bez souvislosti s vakcinací. Klinická odpověď na imunoterapii nebyla zaznamenána. Ve všech případech byla zaznamenána pozitivita testu oddálené hypersenzitivity na obě složky vakcíny (Id protein i KLH). Proliferační test mononukleárních buněk v přítomnosti antigenu byl pozitivní u 2 pacientů, aktivace mononukleárních buněk pomocí IFN γ metodou ELISPOT na úrovni jednotlivé buňky nebyla prokázána. Nespecifická monitorace imunitního systému neprokázala významnou aktivaci žádné složky imunity. Bylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení počtu paměťových B lymfocytů. **Závěry:** Výsledky naznačují, že imunitní systém nemocných je schopen reakce na podaný antigen, který však není natolik imunogenní, aby vyvolal klinickou odpověď.

Klíčová slova: Id-protein, imunoterapie, mnohočetný myelom

Summary

Backgrounds: Malignant cells in multiple myeloma produce a monoclonal immunoglobulin which is tumor-specific and can be used for the induction of T lymphocytes. The idiotype (Id) is expressed at the cell surface of malignant plasma cells and allows for recognition and targeting of these cells by Id-specific T lymphocytes. **Design and subject:** A phase II clinical study underwent in our centre, investigating the efficacy and toxicity of Id conjugated with keyhole limpet hemocyanin (KLH) given as a vaccine. 12 patients with multiple myeloma with stable disease or with slow progression not requiring systemic therapy were immunized six times without interleukin-2 (IL-2) or with IL-2 in the last three vaccination. **Methods and Results:** No significant toxicities were observed during vaccination. Three patients relapsed during the study, one patient died without connection to vaccination. Id-specific delayed type hypersensitivity skin tests were positive in 7 of 7 tested patients. The generation of Id-specific T-cell proliferative responses was documented in 2 patients. No significant production of interferon gamma was recorded. Relative number of memory B cells increased. No significant clinical response was observed. **Conclusions:** These findings show that Id-protein is not a strong immunogen, therefore, the Id-KLH vaccine boosted by IL-2 can not evoke a significant clinical response.

Key words: Id-protein, immunotherapy, multiple myeloma

Úvod

Nádorové buňky u mnohočetného myelomu produkují monoklonální imunoglobulin, který je prokazován v séru pacientů. Idiotypové (Id) proteinové struktury jsou exprimovány a pre-

zentovány hlavním histokompatibilním komplexem (MHC) na buněčném povrchu myelomových plazmatických buněk, a takto jsou předkládány jako vysoce specifický antigen asociovaný s nádorem (tumor-associated antigen) (1-3). Tato pre-

zentace Id-proteinu umožňuje předkládat nádorovou plazmatickou buňku jako terč pro Id-specifické T-buňky (4).

Vakcinace Id-proteinem je jednou z možností imunoterapie mnohočetného myelomu a jiných B-buněčných malignit s cílem vyvolat specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Vzniklá celulární i humorální odpověď pak kontroluje růst myelomového klonu (3,5,6).

V našem centru proběhla v roce 2003 - 2004 klinická studie, které se Id-protein po konjugaci s imunogenním nosičem keyhole limpet hemocyanin (KLH) podával pacientům s mnohočetným myelomem ve fázi stabilního onemocnění. Jedná se o první protinádorovou vakcínu vyrobenou v České republice. V článku uvádíme definitivní hodnocení souboru pacientů, první informace o studii byly publikovány v Büchler et al 2004 (7).

Soubor hodnocených pacientů a metody

Design studie

Vakcína byla použita ve skupině 12 předléčených nemocných se stabilním onemocněním nebo s mírnou aktivitou nevyžadující standardní terapii. Charakteristika pacientů ve studii je uvedena v tabulce 1. Pro všechny nemocné s MM byla základní podmínkou měřitelnost onemocnění pomocí imunoelktroforézy. Vakcína byla aplikována v měsíčních intervalech. Vždy se jednalo o očkovací látku Id proteinu konjugovaného s KLH, imunogenním peptidem, který byl při vakcinacích již vyzkoušen (8-10). Pro první 3 podání vakcíny byla podána vakcína samotná (0,5mg), poté byla při následujících 3 podáních vakcína kombinovaná s interleukinem-2 (IL-2) v netoxické dávce $1 \times 10^6 \text{ IU/m}^2$ vyzkoušené v první generaci našich imunoterapeutických protokolů (11). Cytokin byl přidán ve snaze maximalizovat stimulační účinek vakcíny na buněčnou imunitu. Pacienti museli pro zařazení do studie splňovat tato kritéria: jednalo se o myelom produkující měřitelné množství sérového M-Ig, jehož hladina byla $>10 \text{ g/l}$, onemocnění bylo v platé fázi, pacient neobdržel poslední 3 měsíce žádnou specifickou léčbu na MM včetně glukokortikoidů a podepsal informovaný souhlas. Vylučovací kritéria studie byl nesecernující nebo relabující myelom a další závažná choroba s negativním vlivem na délku života.

Počet pacientů	12 (9 žen, 3 muži)
Věk (medián, rozsah)	62 (48-76) let
Typ myelomu	8 IgG kappa, 4 IgG lambda
Doba od stanovení dg. (medián, rozsah)	59 (13-108) měsíců
Předchozí léčba	medián 8 (4-14) cyklů chemoterapie 5 pacientů 1 x SCT, 2 pacienti 2x SCT UL: 9 pac. IFN, 1 pac. DEX, 2 pac. thalidomid
Vstupní stav nemoci (medián, rozsah)	MIg: 14,6 (10,2-34,2) g/l albumin: 42,4 (36,4-46,4) g/l beta 2-mikroglobulin: 2,1 (1,1-4,1) mg/l infiltrace kostní dřeně: 2,4 (0-10,8)%

Tab. 1.: Charakteristika pacientů.

SCT- autologní transplantace kmenových buněk

UL- udržovací léčba

IFN- interferon-alfa

DEX – dexamethason

MIg – monoklonální imunoglobulin

Terapeutické schéma

Terapeutické schéma je uvedeno v tabulce 2.

Příprava vakcíny

Izolace Id proteinu byla provedena z periferní krve nemocných s mnohočetným myelomem technikou afinitní chromatografie. Po vysrážení imunoglobulinové frakce síranem amonným v poměru

Cyklus A

Den 0 Podání Id-KLH, min. 0.5 mg i.d.
Den 1-28 Bez léčby

Cyklus B – IL-2

Den 0 Podání Id-KLH, min. 0.5 mg i.d.
Den 1-14 IL-2 1x 106 IU/m2 3 x týdně
Den 15-28 Bez léčby

Tab. 2.: Terapeutické schéma vakcinace autologním Id-proteinem konjugovaným s KLH u pacientů s mnohočetným myelomem.

1:1 byla směs míchána 24 hod.; 4°C. Následovala centrifugace 20min; 10 000 rpm. Získaný precipitát byl rozpuštěn v minimálním množství fyziologického roztoku (PBS, pH 7,3) a dialyzován pro odstranění srážecího činidla. Při dialýze bylo použito dialyzační střívkvo (68035CY, MWCO:3,5K; BioTech), dialyzační roztok (PBS, pH 7,3), doba dialýzy 24 hodin s 3 násobnou výměnou dialyzačního roztoku. Následovalo stanovení koncentrace M-Ig v dialyzátu imunoturbidimetricky. Vlastní izolace M-Ig afinitní chromatografií byla provedena na protein-G koloně (Sigma P4691; kapacita kolony-30mg Ig/1ml Proteinu G). Vzorek byl na kolonu nanesen v množství, které odpovídalo kapacitě kolony. Nenavázané frakce byly odstraněny promytím 25-50 ml fyziologického roztoku (PBS, pH 7,3). Eluce navázaného proteinu byla provedena 0,2M glycinem (pH 2,7). Byly odebrány jednotlivé frakce po 0,9 ml, které byly okamžitě neutralizovány přidávkou 0,1 ml 1M TRIS - baze. Obsah proteinů ve frakcích byl stanoven na základě měření absorbance při vlnové délce 280nm. Dále byla provedena 4 hodinová inkubace s ekvivalentním množstvím proteinu KLH (Sigma) za přítomnosti 0,1% glutaraldehydu (Sigma). Výsledný konjugát byl zbaven endotoxinu inkubací s Polymyxinem B (Sigma). Následovalo přečištění dialýzou a přefiltrování (0,22 m filtr) konjugátu (12). Případná přítomnost bakteriálních endotoxinů byla vyloučena LAL testem (Limus Amebocyte Lysate, Bio Whittaker).

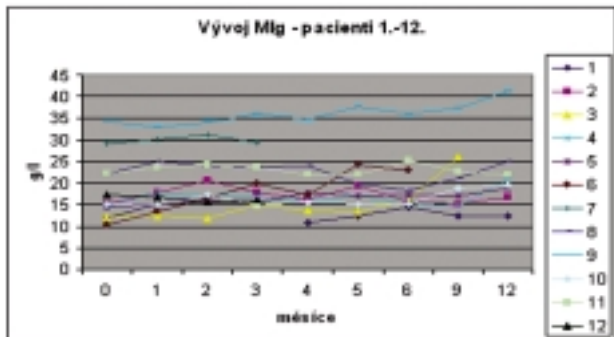
Monitorování klinické a imunologické odpovědi

Vyšetření zahrnovala vyhodnocení imunitního systému a jeho reakce na vakcínu, klíčové bylo hodnocení léčebné účinnosti. Léčebná odpověď byla hodnocena dle EBMT kritérií. (13) Stimulace specifické imunitní odpovědi byla hodnocena thymidinovým proliferacním testem mononukleárních buněk v přítomnosti antigenu s pozitivní a negativní kontrolou a metodou ELISPOT. Metodou ELISPOT byla hodnocena specifická aktivace imunitního systému antigenem (Id-protein) na základě produkce aktivačního markeru interferonu gama (IFN γ) hodnocená na úrovni jednotlivé buňky. (2) Nespecifická imunitní odpověď byla hodnocena pomocí diferenciálního krevního obrazu a výsledků flow cytometrického panelu. Byly sledované tyto parametry: antigeny T buněk (CD3, CD5, kombinace CD4/8), NK buněk (kombinace CD16/CD56), B buněk (kombinace CD19/CD20), monocytů (CD14), dendritických buněk (kombinace CD83/DR/11c a CD83/DR/123) a aktivačních markerů (CD25, CD69, HLA-DR, CD45RO, CD45RA). Specifická imunitní reakce IV. typu byla hodnocena pomocí kožního testu s Id-proteinem a KLH, hodnotila se velikost zarudnutí a indurace (8). Test byl prováděn po dokončení série vakcinací. Současně byl odebrán základní panel autoimunity pro objektivní zhodnocení možnosti rizika autoimunity (protilátky anti-thyreoglobulin IgG, ANA (ANF) screening, ASLO, RF, IgE celkové). Dále byly před zahájením vakcinace zamrazeny 10 ml plazmy a 10 ml séra a 1×10^6 mononukleárních buněk pro potřebu dalšího hodnocení.

Výsledky

Sledování klinické a imunologické odpovědi na vakcínu
Vakcinace byla předčasně ukončena u 2 pacientů, v jednom případě pacient zemřel ve 4. měsíci vakcinace na náhlou srdeční smrt při současném onemocnění srdce, v druhém případě nastala progresse onemocnění ve 4. měsíci vakcinace. U 2 paci-

entů došlo k progresi onemocnění s nutností specifické terapie po ukončení vakcinace v 6. a 9. měsíci sledování. Základním parametrem pro sledování klinické odpovědi na vakcínu byla hladina monoklonálního imunoglobulinu v séru pacientů. Během vakcinací a při sledování po 3 a 6 měsících po jejím ukončení nebyla zaznamenána klinická odpověď u žádného pacienta, hladina MIG kolísala po dobu sledování v rozmezí 25% s výjimkou progredujících pacientů (graf 1). Specifická aktivace imunitního systému na základě produkce aktivního markeru IFN g hodnocená na úrovni jednotlivé



Graf 1: Vývoj hladin monoklonálního imunoglobulinu (MIG) v průběhu vakcinací a 6 měsíců po ukončení vakcinace. K progresi onemocnění došlo u pacientů č. 2, 4 a 5.

buňky metodou ELISPOT byla pozitivní pouze ve dvou případech. Nejednalo o stejného pacienta a pozitivita testu byla vždy jednorázová. V jednom případě se objevila pozitivita již ve vstupním vzorku (průměrně 11 spotů), v dalších měsících se neopakovala. V druhém případě byla pozitivita detekována pouze ve 3. měsíci sledování (11,5 spotů).

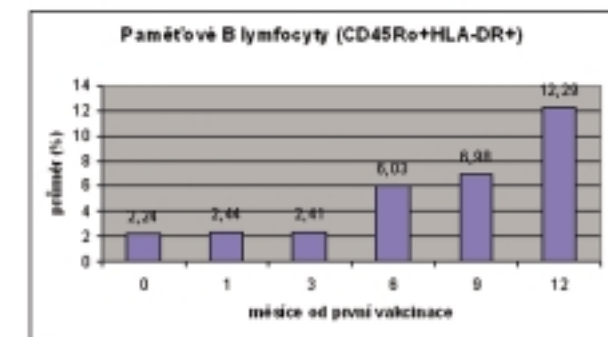
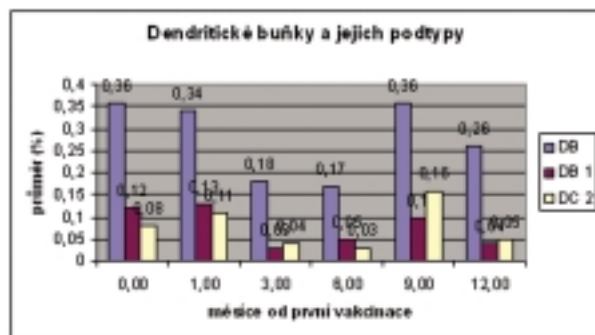
Proliferace specifických T lymfocytů stimulovaných Id proteinem byla hodnocena thymidinovým proliferací testem. Test byl prováděn při vstupu do studie a dále každé 3 měsíce v průběhu a po ukončení vakcinací. Specifická anti-Id odpověď na Id-vakcínu byla pozorována u 2 pacientů. U pacientů s progresí byl proliferační index (poměr proliferační aktivity lymfocytů pacienta stimulovaných koncentrovanou vakcínou a proliferační aktivity samotných lymfocytů) ve srovnání s výchozí hodnotou při zahájení vakcinace v jednom případě bez významné změny (0,97 vs 1,05), v druhém případě zvýšen (0,93 vs 1,79) a ve třetím snížen (1,36 vs 0,8). Významné změny proliferačního indexu v souvislosti s progresí onemocnění nebyly tedy pozorovány.

Pomocí nespecifického hodnocení reakce imunitního systému na základě flow cytometrického panelu nebyly zaznamenány jasné známky aktivace imunitního systému reagující na podání vakcíny. Ve 6, 9 a 12 měsících sledování bylo zaznamenáno statisticky významné zvýšení počtu paměťových B lymfocytů (CD45RO⁺, HLA-DR⁺) oproti hodnotám před vakcinací (2,24% vs 6,03% resp. 6,98%, 12,29%; p=0,015 resp. 0,021, 0,017), snížení oproti hodnotám před vakcinací bylo zaznamenáno u monocytů (CD14⁺) v 9. měsíci sledování (0,779% vs 0,043%; p=0,043), u dendritických buněk (CD83⁺) v 3. a 6. měsíci (0,36% vs 0,18% resp. 0,17%; p=0,011, resp. 0,028), přičemž nedošlo ke změně jednotlivých podtypů DB, a v případě aktivního markeru CD69⁺ na CD8⁺ T lymfocytech v 9. a 12. měsíci sledování (0,78% vs 0,37%, resp. 0,40% ; p=0,015, resp. 0,028). Výsledky flow cytometrického panelu viz. graf 2.

Jednoznačná pozitivita u všech pacientů byla detekována v případě specifické reakce IV. typu. Jako pozitivní reakce bylo hodnoceno zarudnutí a indurace. Kožní reakce byla testována jak na KLH, tak na Id vakcínu. Ve všech sedmi hodnocených případech došlo k zarudnutí, ve čtyřech případech též k induraci. U 4 pacientů byla reakce na Id vakcínu výraznější než reakce na KLH. Oddálený test hypersenzitivity byl jako jediný prokazatelně pozitivní u většiny pacientů, jeho pozitivita však nekorelovala

s imunologickými parametry ani klinickou odpovědí na vakcínu. Specifická imunitní odpověď, klinická odpověď ani nespecifická aktivace imunitního systému nebyla pozorována.

Nežádoucí účinky a reakce na vakcínu



Graf 2. Výsledky flow cytometrického panelu.

Během všech vakcinací jsme ve vakcinační studii nezaznamenali závažnější toxickou reakci stupně III/IV dle WHO. Z celkového počtu 65 vakcinací u všech pacientů byly u 4 pacientů zaznamenány febrilie nad 38°C, u 9 pacientů subfebrilie a u dvou jiné obtíže (exantém po podání IL-2, bolesti kloubů). U všech pacientů došlo po podání k lokální reakci - erytému v místě injekce, po první vakcinaci v průměru 50mm (min.25, max.65), po druhé 57mm (min.0, max.100). U 50% pacientů došlo i ke vzniku indurace. Lokální obtíže vymizely do 3-5 dnů.

Diskuze

Podání vakcíny sestávající z nádorového antigenu (Id protein, myelomové buňky) v kombinaci s imunostimulační látkou - proteinem keyhole limpet hemocyanin (KLH) nebo bez ní má minimální toxicitu. V odborné literatuře není popsán případ, kde by došlo k závažnějšímu ohrožení nemocného, podání vakcíny lze považovat za bezpečnou terapii.

Klinický léčebný efekt ve smyslu redukce nádorové hmoty nebyl v průběhu sledování pozorován. V naší klinické studii nebyl dosud dosažen medián přežití, nelze se tedy vyjádřit k posouzení vlivu vakcinace na celkové přežití nemocných. Z předchozích studií však vyplývá, že nedostatečný léčebný efekt neovlivňuje negativně celkové přežití pacientů ani dobu do progresu onemocnění. (2, 3, 8)

V popsáních studiích prodělala většina zařazených pacientů chemoterapii případně vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk. Vakcíny se skládaly z autologního nekonjugovaného Id proteinu vsráženého v aluminium fosfátu (2), podaného spolu s GM-CSF (3) nebo konjugovaného s KLH a zároveň podaného s GM-CSF, případně IL-2 (8). U jednoho pacienta došlo k poklesu sérového IgM o 65%, který trval 1 rok, žádná další klinická odezva nebyla pozorována.

Klíčovým prostředkem ke zhodnocení ovlivnění imunitního systému a účinnosti a rozsahu protinádorové odpovědi u vaci-

novaných pacientů je monitorace imunitního systému. Hodnotili jsme specifickou i nespecifickou složku imunitního systému. Proliferačním testem byla ve studii detekována Id-specifická odpověď u 2 z 12 pacientů. V literatuře byla odpověď zaznamenána u 20% pacientů. Proliferační test nemusí být nejvhodnější metodou k hodnocení buněčně zprostředkované imunitní odpovědi. Jednak generace cytotoxických T lymfocytů (což je hlavní cíl vakcinací) se může projevit spíše produkcí cytokinů než významnou proliferací. Dále pak může být frekvence Id-reaktivních T buněk tak nízká, že nemusí být detekovatelná krátkodobými proliferačními testy.

Pomocí testu oddálené hypersenzitivity jsme u všech sedmi pacientů, u kterých byl test prováděn, zaznamenali pozitivní reakci nejen na KLH, ale také na samotný Id protein. Ve 4 případech byla reakce výraznější na Id než na KLH. Test je založen na lokálním rozpoznání antigenu, kterým byl hostitel imunizován po předchozí expozici, prostřednictvím CD4 a CD8 T lymfocytů. Ve studii Massaia et al. (8) prováděli biopsie z místa pozitivní kožní reakce. Zaznamenali perivaskulární infiltrace CD4 a CD8 T lymfocyty bez granulocytární komponenty, což odpovídá histologickému nálezu antigen-specifické kožní reakce. Intenzita perivaskulární infiltrace odpovídala intenzitě lokální reakce. Naopak kožní test hypersenzitivity byl negativní ve studii Osterborga et al. (3), kde byli pacienti vakcinováni autologním Id bez přítomnosti KLH. Tato diskrepance může souviset s různým protokolem vakcinací jako je konjugace s KLH, dávky a typy použitých cytokinů a počet imunizací. Tato skutečnost svědčí o tom, že organismus na podanou vakcínu sice reaguje, ale reakce není dostatečně silná nejen k vyvolání klinické odpovědi, ale i pozorovatelného efektu na imunitní systém nemocného ve smyslu aktivace antigen kompetentních buněk. Bergenbrand et al. (2) sledovali také humorální imunitní odpověď na Id protein u vakcinovaných pacientů a s použitím metody Elispot detekovali B buňky produkující anti-Id protilátky. Jejich počet stoupal v průběhu imunizace, po skončení pak došlo k poklesu.

V naší studii se nepodařilo až na 2 výjimky (v jednom případě již ve vstupním vzorku před vakcinací) prokázat aktivaci T lymfocytů pacientů na základě produkce IFN γ . Jiní autoři (3) zvýšenou produkcí cytokinů prokázali. Produkce IFN γ , ale také IL-2 stoupla až 2-3 násobně.

Pomocí nespecifického hodnocení reakce imunitního systému na základě flow cytometrického panelu nebyly zaznamenány jasné známky aktivace imunitního systému. Tato metoda je pravděpodobně málo citlivá ke zhodnocení stavu imunitního systému po málo výrazné stimulaci jakou je Id-protein.

Celkové výsledky lze hodnotit jako očekávané. Podobný typ vakcín byl již vyzkoušen a nežádoucí účinky byly vždy zanedbatelné. Podobně tomu bylo i v této studii.

U pacientů s MM po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetočivých buněk se podařilo vyvolat reakci imunitního systému, ale omezenou pouze na kožní test oddálené hypersenzitivity a ve 2/12 případech proliferační test. Tyto výsledky svědčí o tom, že imunitní kompetence je u těchto pacientů přes předchozí léčbu zachována. Z výsledků studie je však zřejmé, že ani použití Id-KLH (6x) spolu s imunomodulační dávkou IL-2 nedokáže vystimulovat imunitu nemocného k pozorovanému klinickému účinku, respektive poklesu monoklonálního imunoglobulinu. Na druhé straně vzhledem k zanedbatelným nežádoucím účinkům může být Id-KLH vakcinace využita k udržovací terapii po autologní transplantaci periferních kmenových buněk. Coscia et al. publikovali podobnou účinnost Id-KLH vakcinace jako při použití IFN α nebo kombinaci IFN α s kortikoterapií (14). O to více je nezbytné pokračovat ve vývoji účinnějších vakcín v rámci klinických studií fáze II z oblasti buněčné terapie. Další perspektivní imunoterapeutickou možností je využití přirozených adjuvans dendritických buněk (5,6). Při použití dendritických buněk dochází k výraznější aktivitě odpovědi T-lymfocytů ve srovnání se samotnou Id-KLH vakcínou (15, 16, 17). Další možností posílení imunitní reakce organismu na vakcínu je použití více imunogenního antigenu ve formě apoptických tělísek nádorových buněk nebo vybraných proteinů (18). Protokol klinické studie, kde by se u pacientů s mnohočetným myelomem podávaly dendritické buňky exprimující autologní Id-protein či jiný nádorový antigen, v současnosti připravujeme.

Poděkování

Tato práce vznikla ve spolupráci s Výzkumným ústavem veterinárního lékařství.

Došlo: 20. 9. 2005

Přijato: 15. 10. 2005

Literatura

1. Kwak LW, Taub DD, Duffey PL et al. Transfer of myeloma id iotype-specific immunity from an actively immunized marrow donor. *Lancet* 1995; 345: 1016-20.
2. Bergenbrant S, Yi Q, Osterborg A et al. Modulation of anti-idiotypic immune response by immunization with the autologous M-component protein in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 1996; 92: 840-6.
3. Osterborg A, Yi Q, Henriksson L et al. Idiotype immunization combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myeloma patients induced type I, major histocompatibility complex-restricted, CD8- and CD4-specific T-cell responses. *Blood* 1998; 91: 2459-66.
4. Titzer S, Christensen O, Mancke O et al. Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells: immunological and clinical aspects. *Br J Haematol* 2000; 108: 805-16.
5. Büchler T, Hájek R. Dendritic cell vaccines in the treatment of multiple myeloma: advances and limitations. *Med Oncol* 2002; 19: 213-8.
6. Büchler T, Musilová R, Kovářová L, Hájek R. Vakcíny v léčbě mnohočetného myelomu. *Klinická onkologie* 2002; 15 (Suppl): 44-7.
7. Büchler T, Hanak L, Smejkalová J et al. Využití monoklonálního imunoglobulinu k přípravě protinádorové vakcíny u nemocných s mnohočetným myelomem - první zkušenosti z klinické studie. *Klinická onkologie* 2004; 17: 64-7.
8. Massaia M, Borrione P, Battaglio S et al. Idiotype vaccination in human myeloma: generation of tumor-specific immune responses after high-dose chemotherapy. *Blood* 1999; 94: 673-83.
9. Reichardt VL, Okada CY, Liso A. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma - a feasibility study. *Blood* 1999; 93: 2411-9.
10. Liso A, Stockerl-Goldstein KE, Auffermann-Gretzinger S et al. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 621-7.
11. Hájek R, Zackova D, Buchler T et al. Treatment of chronic myeloid leukemia with autologous transplantation using peripheral blood stem cells or bone marrow cultured in IL-2 followed by IL-2, GM-CSF, and IFN-alpha administration. *Med Oncol* 2003; 20: 69-76.
12. Musilová R, Táborská E, Bourková L et al. Příprava a použití nádorového antigenu z patologického imunoglobulinu pro pacienty s mnohočetným myelomem. *Transfúze a hematologie* 2002; 8: 91-5.
13. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
14. Coscia M, Mariani S, Battaglio S et al. Long-term follow-up of idiotype vaccination in human myeloma as a maintenance therapy after high-dose chemotherapy. *Leukemia* 2004; 18: 139-45.
15. Timmerman JM, Czerwinski DK, Davis AT et al. Idiotype-pulsed dendritic cells vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune response in 35 patients. *Blood* 2002; 99: 1517-1526.
16. Cull G, Durrant L, Stainer C et al. Generation of anti-idiotypic immune responses following vaccination with idiotype-protein pulsed dendritic cells in myeloma. *Br J Haematol* 1999; 107: 648-55.
17. Reichardt VL, Milazzo C, Brugger W et al. Idiotype vaccination of multiple myeloma patients using monocyte-derived dendritic cells. *Hematologica* 2003; 88: 1139-49.
18. Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M et al. Ex vivo induction of multiple myeloma-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2003; 102: 1435-1442.

BEVACIZUMAB V KOMBINACI S CHEMOTERAPIÍ FOLFOX4 V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOMU

BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLFOX4 IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

KOCÁKOVÁ I., DEMLOVÁ R., BLAŽKOVÁ S., KOCÁK I., ŠEFR R., PACAL M.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: VEGF je klíčový mediátor angiogeneze, která je nezbytná pro růst nádoru. U většiny lidských nádorů je pozorována zvýšená exprese VEGF, která je často spojena se špatnou prognózou. Účinnost VEGF je zajištěna vazbou na receptory buněk, zejména VEGFR-2. Bevacizumab je rekombinantní, humanizovaná monoklonální anti-VEGF protilátka, která brání interakci VEGF s jeho receptory. Normalizuje nádorovou vaskularizaci, usnadňuje průnik cytostatika, omezuje růst cév, inhibuje progresi primárního nádoru i metastáz. V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientky s lokálně pokročilým metastatickým postižením jater.

Klíčová slova: bevacizumab, chemoterapie, kolorektální karcinom

Summary: VEGF is the key mediator of angiogenesis, which is essential for tumour growth. VEGF is upregulated in most human cancers and is often linked to poor prognosis. The activity of VEGF is induced through binding to cell surface receptors, principally VEGF receptor-2. Bevacizumab is a recombinant, humanized monoclonal anti-VEGF antibody which prevents the interaction of VEGF with its receptors. Bevacizumab normalizes tumour vasculature, increases chemotherapy delivery, reduces microvascular growth, inhibits progression of primary and metastatic disease. In the following case report we present the significant antitumour activity of bevacizumab in combination with chemotherapy in a patient with locally advanced metastatic liver involvement.

Key words : bevacizumab, chemotherapy, colorectal carcinoma

Úvod:

Kolorektální karcinom (KRK) představuje skupinu nádorových subtypů s rozdílným chováním, které vyžadují i rozdílný terapeutický přístup. Je obecně známý fakt, že agresivita novotvaru jde ruku v ruce s neoangiogenezí zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým faktorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou u kolorektálního karcinomu. Tyto okolnosti vedly vědecký výzkum k snahám o cílenou inhibici VEGF jako prostředku protinádorové terapie. Bevacizumab je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti VEGF, blokuje vazbu VEGF na jeho receptory. Neutralizace biologické aktivity VEGF snižuje vaskularizaci nádoru a tím inhibuje růst nádoru a snižuje riziko metastazování. Mimoto byl v experimentálních studiích prokázán synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií, který lze vysvětlit snazším průnikem cytostatik do nádoru, v němž dochází vlivem bevacizumabu k poklesu nitronádorového tlaku (1).

Výsledky studií u kolorektálního karcinomu ukazují, že cílená léčba monoklonální protilátkou proti VEGF v kombinaci

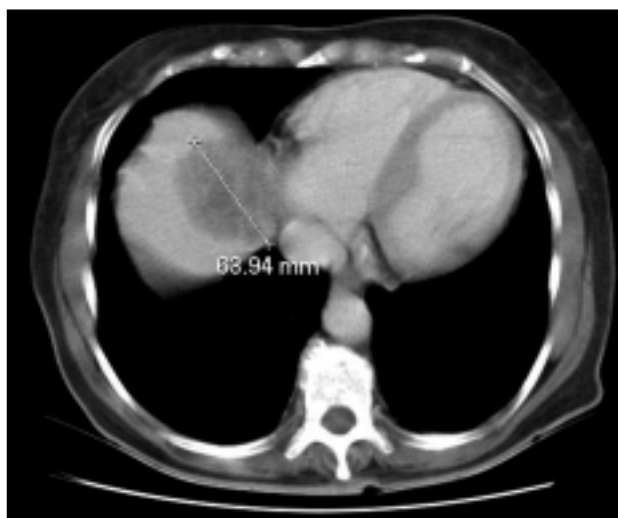
se standardní chemoterapií 5 - fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2192g) nebo 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) zvýšila počet léčebných odpovědí, prodloužila délku remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK, tab. 1 (2-4). Na základě těchto výsledků agentura FDA v USA schválila bevacizumab pro léčbu metastatického KRK v rámci 1. linie chemoterapie, od 1. července tohoto roku je podání této léčby možné i v ČR.

Jako součást komplexní léčby metastatického kolorektálního karcinomu se bevacizumab jeví slibným v kombinaci i s dalšími cytostatiky, například kapecitabinem, 5-fluorouracilem a oxaliplatinou (5). Na výsledky současně probíhajících klinických studií s bevacizumabem v adjuvantním podání (AVANT, NSABP C-08) si budeme muset ještě nějaký čas počkat.

Popis případu

V prosinci 2004 byla do konziliární ambulance MOÚ odeslána 54-letá žena, která podstoupila na sektorovém chirurgickém pracovišti resekci rektosigmoidu pro karcinom rekta, histologicky se jednalo o adenokarcinom G2, pT3N2M1 (solitární inoperabilní metastáza jaterní). Pro dehiscenci anastomózy byla následně provedena dvouhlavňová transversostomie s evakuací presakrálního abscesu. Z interkurencí byla v dokumentaci uvedena hypertenzní nemoc III. stupně dle WHO kompenzována medikací, chronická ischemická choroba srdeční

bez syndromu anginy pectoris, stav po prodělaném netransmurálním infarktu myokardu před 5 lety, hypothyreosa na substituční terapii. Pacientka byla dispenzarizována v nefrologické ambulanci pro chronickou glomerulonefritidu, segmentárně fokální formu, nefrotický syndrom. Na našem pracovišti bylo provedeno celkové přešetření za účelem stanovení aktuálního rozsahu nemoci. Na sumačním snímku hrudníku je popsána hraniční šíře srdečního stínu, bez průkazných metastáz. CT vyšetření popisuje objemnou solitární metastázu na rozhraní pravého a levého jaterního laloku velikosti 64x55x49mm (obr. 1) a presakrálně infiltrát nejspíše jen jizevnatých změn s přitaženou děložou a pooperačními změnami na rektu. Byla zaznamenána zvýšená hodnota nádorových markerů, CEA: 61,2 ug/l (norma do 4,6), CA 19-9: 585,0 kU/l (norma do 37,0). V době zahájení léčby byl výkonnostní stav pacientky dle Karnofského hodnocen jako 100%, byly přítomny normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření včetně renálních funkcí s výjimkou proteinurie za 24 hodin (395 mg/den, norma 0-120mg). Tato však nebyla kontraindikací ke zvážení aplikace bevacizumabu v kombinaci se systémovou chemoterapií. Před zahájením terapie byl pacientce implantován podkožní port.



Obr. 1: CT jater před zahájením systémové chemoterapie. Solitární metastatické ložisko vysoko v pravém laloku velikosti cca 64x55x49mm (segment S4a/S8), ostatní jaterní parenchym přiměřené denzity bez ložiskových změn.

Léčebné schéma - FOLFOX4 a bevacizumab:

Kyselina folinová 200 mg/m² v 2 hodinové infuzi, 5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. bolus a následně 22 hodinová infuze 5-FU 600 mg/m², den 1., 2., interval 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 2 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut).

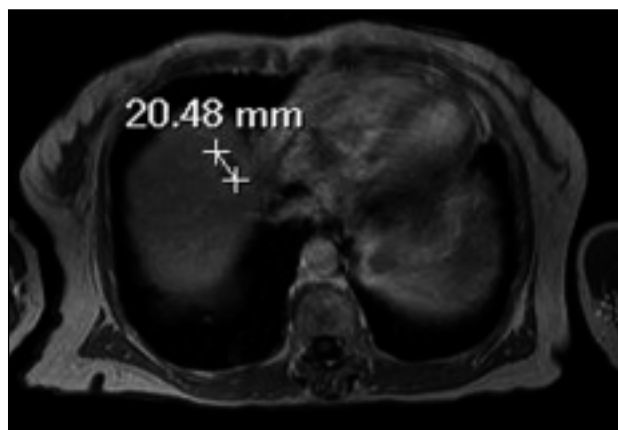
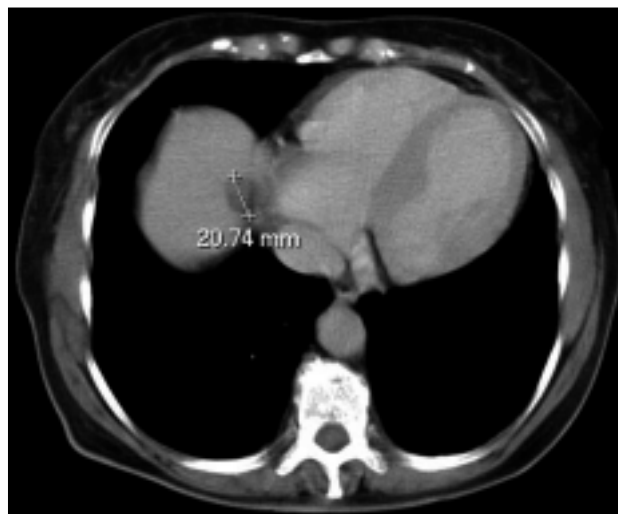
Nežádoucí účinky léčby:

Vzhledem k dobré toleranci a výrazné protinádorové účinnosti bylo podáno XVII. cyklů chemoterapie. V průběhu léčby byla zaznamenána trombocytopenie stupně 1, anémie stupně 1 a asymptomatická lymfopenie stupně 3. Pro proteinurii > 1 g/24 hodin nebyla protilátka aplikována při 7., 13. a 16. sérii chemoterapie. Neurotoxicita nepřesahovala stupeň 1.

Účinnost režimu:

V průběhu léčby došlo k normalizaci nádorových markerů a výrazné regresi jaterního nálezu dle zobrazovacích metod (obr. 2, 3). CT vyšetření opakovaně prokazuje v pánvi výrazný, velikostně stacionární presakrální infiltrát. Nukleární magnetická rezonance pánve vylučuje lokální recidivu či rezidu

dium původně lokálně pokročilého karcinomu rekta. V říjnu pacientka podstupuje laparotomii. Peroperačně je viditelná solitární metastáza, působící nekrotickým dojmem po předchozí chemoterapii, těsně naléhající na průběh pravé jaterní žíly. Je indikována resekce s resekční linií 1 cm od ložiska (obr. 4).



Obr. 2, 3: CT a MR jater po XVII. cyklech chemoterapie. Výrazná regrese solitární jaterní metastázy.



Obr. 4: Pooperační CT jater. Játra nezhvěšená, stav po resekci solitární metastázy na rozhraní obou laloků, svorky v operačním poli, bez zjevného ložiskového postižení v jaterní tkáni.

Tab. č. 1: Terapeutické schéma a účinnost v klinických studiích

Studie II. fáze AVF2192g				
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie II. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu irinotekanem.				
<i>Léčebné schéma: 5-FU/FA +/- bevacizumab</i>				
5-Fluorouracil: 500 mg/m ² i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období Kyselina folinová: 500 mg/m ² i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny				
Studie III. fáze AVF2107g				
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie III. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA/irinotekan v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu.				
<i>Léčebné schéma: IFL +/- bevacizumab</i>				
Irinotekan: 125 mg/m ² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období 5-Fluorouracil: 500 mg/m ² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období Kyselina folinová: 20 mg/m ² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny				
Studie	Studie II. fáze: AVF2192g		Studie III. fáze: AVF2107g	
	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab	IFL +placebo	IFL +bevacizumab
Počet pacientů	105	104	411	402
Celková doba přežívání (OS)				
Medián (měsíců)	12,9	16,6	15,6	20,3
Přežití bez známek progresu (PFS)				
Medián (měsíců)	5,5	9,2	6,2	10,6
Celková léčebná odpověď (ORR)				
Četnost (%)	15,2	26	34,8	44,8
Trvání odpovědi na léčbu				
Medián (měsíců)	6,8	9,2	7,1	10,4

Histopatologický nález:

Patologem je popsáno pouze ložisko resorptivně reparativních změn, bez známek předchozího neoproduktu - kompletní histopatologická remise metastázy po chemoterapii.

Závěr:

Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů

s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií při současné nesynergní toxicitě, se tato anti-VEGF protilátka stane v blízké budoucnosti neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Došlo: 2. 12. 2005

Přijato: 12. 12. 2005

Literatura

- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65
- Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, San Francisco, California, January 22-24, 2004.
- Hochster H, Welles L, Hart L et al. Bevacizumab (B) with oxaliplatin (O)-based chemotherapy in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of the randomized „TREE-2“ trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium. Hollywood, Florida, January 27-29 2005.

NÁRODNÍ PROGRAM SCREENINGU CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU Z POHLEDU PATOLOGŮ

NATIONAL CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAM FROM THE PATHOLOGISTS' POINT OF VIEW

DUŠKOVÁ J.*, POVÝŠIL C.*, JULIŠ I.***, HORÁČEK J.***

*ÚSTAV PATOLOGIE I.LF UK A VFN A KATEDRA PATOLOGIE IPVZ PRAHA,

**BIOLAB PRAHA,

***ÚSTAV PATOLOGICKÉ ANATOMIE ZSF OU OSTRAVA

Úvod

Cytopatologie zaznamenává v současné době celosvětově nebývalý rozvoj. Stojí před ní významné úkoly a nové možnosti související s rozvojem metod imunohistochemie a molekulární biologie. Jednou z nesporných priorit je snížení incidence cervikálního karcinomu včasným záchytem prekanceróz hrdla děložního. Je to úkol, kterého se v Evropě dokázaly s úspěchem zhostit země, jako je např. Velká Británie, Norsko, Finsko, Island. Jiné, jakkoli disponující vyvinutým zdravotnickým systémem, dosud tento úkol řeší (Rakousko, Belgie, Francie). I když se rýsuje možnost účinné vakcinace proti kancerogenním HPV kmenům, bude do nástupu jejího předpokládaného účinku tohoto programu ještě nepochybně třeba. V ČR se jeho nastartování potýká s řadou problémů. Odrážejí mimo jiné i historicky vzniklou a v zahraničí již prakticky neexistující situaci, kdy gynekologickou cytodiagnostiku provádějí i gynekologové školení v gynekologické cytologii. Souvisí to se skutečností, že obor patologie trpí v ČR dlouhodobě nedostatkem specialistů. Přestože se všechny klinické obory využívající biopické a cytodiagnostické služby patologů shodují na významu neustále rozsáhlejších a podrobnějších údajů, jež od patologů získávají, jsou v oblasti gynekologické cytologie a screeningu cervikálního karcinomu patologové neprávem obviňováni z nedostatečně vstřícných a konstruktivních postojů. Na evropské scéně lze při mezinárodních setkáních - zejm. evropských cytologických kongresech - porovnávat stav řešení tohoto problému i organizaci ostatní cytodiagnostické služby. Osobní rozhovory vysvětlí mnohé, nejsou však oficiálním a dohledatelným zdrojem ověřitelné informace. Proto pro účely tohoto sdělení použijeme především citace publikovaných zpráv ze seriálu *Cytopathology in Europe*, který vydává časopis *Cytopathology*. Přinášíme pohled českých patologů na problematiku screeningu cervikálního karcinomu. Naše stanovisko bylo předneseno na na letošních Brněnských onkologických dnech a v bodech publikováno v Edukačním sborníku (5). Při jeho formulaci jsme vycházeli důsledně z oficiálních materiálů Výboru pro kontrolu kvality (QUATE) při Evropské federaci cytologických společností (EFCS). Již zveřejněné principy porovnáme se situací a postupy zemí, jež do zmíněného seriálu již zaslaly své přehledy. Za českou republiku byl příspěvek zpracován autorkami z oboru gynekologie (1). Úloha patologů je v tomto příspěvku částečně zkrácena, nepochybně minimalizována.

V následujícím textu podáme podrobnější pohled a srovnání k našim publikovaným zásadám (5).

Postoj Společnosti českých patologů jakožto odborného garan-

ta morfologických vyšetření k rozpracovanému programu lze shrnout do následujících bodů:

1. S ohledem na výskyt karcinomu děložního hrdla v ČR a nedosta-
tečný záchyt prekanceróz považujeme program za vysoce žádoucí.

2. Dommníváme se, že až dosud bylo těžiště přípravy soustředěno
disproporčně pouze na laboratorní a diagnostickou část programu.
Proto jsme žádali rozpracování a podrobnější informaci o fázích
předcházejících - jaký byl výsledek analýzy výskytu Ca v ČR pro-
vedený cíleně před zahájením přípravy screeningového programu,
jaký byl výsledek analýzy dostupných kapacit klinických a labo-
ratorních, jaká data v jaké struktuře budou sledována a zejména,
kdo tato data bude shromažďovat a analyzovat. V části metodika
screeningu nás zajímaly otázky prezentace programu laické veřej-
nosti, nejen způsob zvaní žen, ale zejm. kvalifikační a provozní
podmínky účastníků Programu, tj. gynekologů a cytologů.

3. Ministerstvo zdravotnictví, jako vyhlášovatel Programu a Odbor-
ná společnost gynekologů jsou podle našeho názoru zodpovědné
za definování, přípravu a realizaci administrativní, klinické a ana-
lytické (zpracování dat) části screeningového programu.

4. Odborná společnost českých patologů ČLS JEP, která je obecně
garantem morfologických vyšetření, je zodpovědná za zajiš-
tění diagnostického vyhodnocování gynekologické cytologie.
Vycházíme z následujících principů:

4.1. Považujeme za nezbytné využít k zajištění programu stáva-
jící síť laboratoří a v nich pracujících specialistů. Předběžné
odhady předpokládají celkový 5-10% nárůst počtu vyšetření.

4.2. Trváme na těsné vazbě cytologických a následných histo-
patologických vyšetření vzorků odebraných z čípku, jakožto na
závažném prvku kontroly kvality

4.3. Nepovažujeme za racionální centralizaci cytologických
vyšetření s transporty materiálu do vzdálených laboratoří, jsou-
li dostupné odpovídající kapacity blíže lokalizované, a to niko-
li z důvodu prosté „rajonizace“, nýbrž prodražování programu
a snížené vazby na další vyšetření a spolupráci s kliniky.

4.4. Pro diagnostickou mikroskopickou část screeningového pro-
gramu považujeme za základ Standard gynekologických cytolo-
gických vyšetření, který je již tři roky přístupný na stránkách Spo-
lečnosti patologů. Je připraven inovovaný Standard, který jsme
vypracovali v souladu s pravidly Evropské federace cytologických
společností QUATE (Quality Assurance Training and Education).

Ad 1. Potřebnost dobře organizovaného efektivního programu
Společnost patologů nikdy nezpochybnila, je zřejmá jak z vyslo-

ké incidence této malignity v naší populaci, tak z dosaženého poklesu v zemích, které otázku screeningu zvládly.

I když nejsou porovnatelné finanční vstupy do zdravotnictví, preferenčně jsme věnovali pozornost zejména zprávám ze zemí, jejichž počet obyvatelstva je přibližně stejný, popř. menší než v ČR (Belgie (10 mil.), Rakousko (8 mil.), Norsko (4,5 mil.), Finsko (5,2 mil.) a kde lze tudíž předpokládat rozložení zdravotnických služeb bližší naší situaci, než ve velkých zemích (USA, Velká Británie, Francie).

Ad 2. Ze zmíněných menších států má dobře organizovaný screeningový program zejm. Norsko a Finsko (6,7), pouze lokální programy pilotního rázu probíhají v Rakousku a Belgii (2,4). Za zmínku stojí, že pilotní studie v Norsku probíhaly v pěti cyklech v letech 1959-1977, výsledky byly publikovány 1987. Z tohoto hlediska není sice časový průběh zavedení screeningu v ČR zatím nikterak kritický, lze však nepochybně namítnout, že dobré zkušenosti lze převzít a neztrácet čas. K nim z našeho pohledu patří zejména zavedení **centrální databáze a jednotné průvodky**. Automatické zvaní z počítačového registru osobním dopisem (dvouletý interval v Norsku - neobjeví-li se do půl roku po výzvě v registru záznam o vyšetření, následuje druhý osobní dopis registrované ženě, pětiletý interval ve Finsku - místy s nízkou účastí žen ve screeningu korelují s vysokou lokální incidencí karcinomu hrdla).

Ad 3) Považujeme tedy za zcela nezbytné, aby MZd zřídilo a udržovalo tento centrální registr, zavedlo jednotnou průvodku (dle příjatoého systému Bethesda 2001) a podmínilo účast poskytovatelů cytologického vyšetření užíváním této průvodky a včasným dodáváním výsledků vyšetření do centrální databáze. Ta musí disponovat rovněž specialisty pro vyhodnocování účinnosti programu.

Ad 4) K otázce vybavení a kompetence laboratorů byla až dosud soustředěna v návrzích na organizaci celonárodního screeningu téměř veškerá pozornost. Diskutováno bylo jak vybavení technické, tak zajištění personální. Jsme přesvědčeni, že tato část screeningového programu patří zcela do kompetence patologů a proto byly vypracovány Společností českých patologů standardy minimálního (a zároveň také doporučeného) vybavení laboratorů a v souladu s pravidly QUATE byly rovněž stanoveny kvalifikační podmínky, a to jak na úrovni screenerů, tak patologů. V souvislosti s tímto zajištěním byl opakovaně diskutován zejména počet nutných - v řadě příspěvků častěji od jiných specialistů než patologů přímo „nepodkročitelný“ počet vyšetření, která jsou podmínkou pro kvalitní diagnostické výsledky. Bližším šetřením k této otázce jsme zjistili že určité limity jsou uplatňovány pouze tam, kde do procesu screeningu vstupují screeneri, nikoli pro patology. Toto opatření považujeme za správné a proto jsme sledovali v našem standardu doporučení QUATE - používá-li laboratoř screenery pouze pro gyn. cytologii, měla by mít počet vyšetření 15000 (dva screeneri na toto množství). Míní se ovšem laboratoř s průměrnou frekvencí lézí 2,5% (stanoveno analýzou velkých souborů). Screener by tedy měl vidět cca 375 lézí/rok, aby neztrácel diagnostickou citlivost. Nedosahuje-li pracoviště toho počtu vyšetření, pak je možno dle doporučení QUATE doškolovat screenery dvou blízkých pracovišť, jež dohromady tohoto počtu vyšetření, cirkulací pozitivních nálezů. Dále je zřejmé, že uvedeného počtu pozitivních nálezů dosahují některé laboratoře, soustřeďující pacientky s pozitivními nálezy LSIL, příp. sledované po provedených výkonech, na pod-

statně menším počtu vyšetření. Nebylo by tedy ani logické, ani ekonomické vyřazovat tato pracoviště z programu screeningu. Rakouská cytologická společnost pro srovnání požaduje jako minimum pro laboratoře, jež mohou vstoupit do procesu Dobrovolné kontroly kvality 10 000 gynekologických cytologických vyšetření anebo 1000 negynekologických cytologií. Dále se doslova uvádí: Institute für Pathologie und gynäkolog.-zytologische Spezialambulanzen mit Erfassung eines hohen Anteiles an cervikalen Präneoplasien und Neoplasien werden Laboratorien mit ausschliesslich nicht gynäkologisch zytologischen Untersuchungen gleichgestellt (mindestens 1000 Untersuchungen pro Jahr)“ (8). Pokud jde o práci patologa, nejsou limity počtu vyšetření stanovovány. Francie oficiálně screeneri dosud vůbec nemá, i když se snaží o jejich uznání, dosud musí každý preparát vidět patolog (3). V Belgii (4) sice 60% stěrů odečítají screeneri po dohledem patologa, 38% však v malých laboratorů skrínují i vyhodnocují patologové sami (zbylá dvě procenta jsou prací rezidentů ve školicích centrech). Podobně jako v ČR je tedy v Belgii vyhodnocování cervikální cytologie denní rutinní součástí práce většiny patologů aniž by byla zavedena specializace v cytologii. Většina zemí se spíše než na minimální počty vyšetření laboratorů soustředí na tolerovatelnou maximální denní pracovní zátěž screenera. Rozptýl je i zde poměrně značný. Evropské materiály QUATE neuvádějí v nejnovější podobě horní limit, hovoří o „rozumné“ zátěži o tom, že po dvou hodinách screeningu má mít screener přestávku a že by neměl screening provádět více než 6 hodin své prac. doby (9). Naš limit 60 nátěrů pro screenera/den, je vnímán spíše jako mírná zátěž, avšak odvozen právě z výše uvedených kritérií.

Pokud jde o koncentraci vyšetření pouze do několika velkých center, jsme přesvědčeni, že za touto snahou nejsou primárně deklarované aspekty odborné, nýbrž zčásti. Žádné vyšetření není anonymní, lze tedy zpětnou revizí zjistit, zda byl cytologický nálezy pacientky s prokázaným karcinomem skutečně či falešně negativní. Doporučujeme revizi cytologických nálezů nezávislou komisí u všech pacientek s histologicky prokázaným karcinomem hrdla. Pro úspěch programu je nutno z pohledu patologů splnit následující podmínky:

1. vysoká účast ženské populace ve screeningu,
2. kvalitní odběr materiálu,
3. kvalitní zpracování vzorku,
4. správné vyhodnocení,
5. registrace nálezů a vyhodnocování programu,
6. ošetření odpovídající nálezů.

V uvedeném výčtu považujeme za položky v odpovědnosti Ministerstva zdravotnictví body 1 a 5, v kompetenci gynekologů jsou body 2 a 6, plnou odpovědnost za body 3 a 4 akceptuje odborná Společnost českých patologů. Výsledkem jejího odpovědného přístupu je znění věstníku MZD s úpravami, jež vyplývají z uplatnění evropských standardů (10).

Závěr

Stanovisko patologů k otázce Národního programu screeningu cervikálního karcinomu je konstruktivní v položkách, jež spadají do jejich kompetence. Vychází striktně z mezinárodně přijatých doporučení EFCS/QUATE. V ostatních součástech programu očekáváme odpovídající součinnost dalších specialistů.

Literatura

1. Beková, A., Kobliková, J.: Cytopathology in the Czech Republic. Cytopathology, 2005, 16, 147-9
2. Breitenacker, G., Dinges, H.P., Regitnig P., Wiener, H., Vutuc, Ch.: Cytopathology in Austria. Cytopathology, 2004, 15, 113-8
3. Cochand-Priollet, B., Vincent, S., Vielh, P.: Cytopathology in France. Cytopathology, 2004, 15, 163-6
4. Drijkoningen, M., Bogers, J.-P., Bourgain, C., Cuvelier, C., Delvenne, P., Gompel, C., Saerens, L., Thienpont, L., VanDamme, B., Van Eycken, L., Verhest, A., Weynand, B.: Cytopathology in Belgium. Cytopathology, 2005, 16, 100-4
5. Dušková, J., Povýšil, C., Juliš, I., Horáček, J.: Národní program screeningu karcinomu děložního hrdla z pohledu patologů. Edukační sborník.

- XXIX. Brněnské onkologické dny s XIX. Konferencí pro sestry a laboranty. 26.-28.května 2005, Brno. ISBN 80-86793-05-2. s.73-4
6. Hagmar B., Bofin, A., Berner, A., Sauer, T.: Cytopathology in Norway. Cytopathology, 2004, 15, 283-5
7. Toivonen, T., Nieminen, P., Tarkkanen, J., Timonen, T., Krogerus, L., Klemi, P.: Cytopathology in Finland. Cytopathology, 2005, 16, 210-4
8. Leitfaden 2005: Leitfaden zur Beteiligung an der freiwilligen selbstkontrollierten zytologischen Laboratorien. Herausgegeben vom Komitee für Qualitätssicherung in der Zytologie. Mai 2005.
9. QUATE (Quality Assurance Training and Education)
10. Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 9, září 2005.str. 28

ONKOPREVENCE PRO ČESKOU REPUBLIKU

CANCER PREVENTION FOR THE CZECH REPUBLIC

ŽALOUĐÍK J.¹, VYZULA R.¹, VORLÍČEK J.²

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

²INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Onkologická prevence znamená předvídání a předcházení nežádoucím událostem, souvisejícím se vznikem a progresí zhoubných nádorů. Preventivní doktrína pro boj se zhoubnými nádory musí být komplexní a dotýkat se nejen vzniku a časného záchytu zhoubných nádorů, ale také důsledků progresu a léčby nádorového onemocnění. Onkopreventivní opatření lze strukturovat ve čtyřech kategoriích či úrovních :

Primární prevence

si klade za cíl pokles výskytu zhoubných nádorů. Jde o snižování až eliminaci rizikových faktorů, které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik malignit. *Indikátorem úrovně primární prevence je vývoj incidence zhoubných nádorů.*

Při současné úrovni poznání je zapotřebí podporovat :

1. boj proti kouření, zejména v mladších věkových skupinách a u žen
2. programy pro odvykání kouření a léčbu závislosti na tabáku
3. boj s alkoholismem, zejména chronickým pijáctvím destilátů
4. ochranu kůže před neúměrnou expozicí slunečnímu záření
5. eradikaci infekcí žaludku *Helicobacter pylori*
6. vakcinace proti hepatitidám
7. vakcinace proti papilomavirům
8. výchovu ke zdravé výživě a zdravému životnímu stylu, a to již na školách
9. analýzy a hodnocení komerčních produktů z hlediska možné kancerogenity
10. analýzy stavu životního prostředí z hlediska kancerogenity, hlavně pak vodních zdrojů

Sekundární prevence

je zaměřena na záchyt zhoubných nádorů v časném, plně vyléčitelném stadiu. *Indikátory její úrovně jsou poměr lokalizovaných stádií nádorů k ostatním pokročilejším stádiím a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory.*

V současné době je třeba podporovat nebo lépe propracovat :

1. screening rakoviny prsu
2. screening rakoviny hrdla děložního
3. screening rakoviny tlustého střeva a konečníku
4. kampaně pro záchyt zvrhávajících se melanotických morf, zejména po letní sezóně
5. dispenzarizaci jedinců se zvýšeným dědičným rizikem vzniku nádoru na základě rodinné anamnézy, onkogenetické konzultace a v indikovaných případech genetické testování
6. preventivní onkologické prohlídky zohledňující věkově specifická onkologická rizika
7. oborově specifické depistáže prekanceróz a časných nádorů ve stomatologii, ORL, pneumologii, gastroenterologii, gynekologii, urologii či hematologii
7. pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii časného záchytu rakoviny prostaty

8. pilotní a cílené studie zaměřené na metodologii časného záchytu rakoviny plic u rizikových skupin
9. pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku nádorů jater, žluč.cest, pankreatu a ledvin
10. pilotní studie zaměřené na časnou diagnostiku nádorů u seniorů jako specifické skupiny s vysokým onkologickým rizikem a limitovanými možnostmi kombinované léčby

Je třeba si uvědomit, že úsilí o sekundární prevenci může dosáhnout dobrých výsledků jen za předpokladu provádění datového auditu parametrizovaných záznamů. Za screening lze pak prohlásit pouze takový program sekundární prevence, který má kromě datového auditu také kódově a platbami odlišena vyšetření asymptomatických jedinců.

V ČR existuje dosud pouze screening nádorů prsu, v němž je každoročně na více než padesáti akreditovaných mammodiagnostických jednotkách zachyceno přes tisíc časných případů rakoviny prsu. Ty pak mají naději úplné vyléčení. Informace o pravidlech i výsledcích jsou veřejně k dispozici na <http://www.mamo.cz>. Patří k paradoxům ČR, že tento jediný úspěšný screeningový program musí být opakovaně zdola hájen zejména vůči vedení resortu zdravotnictví. V minulém období bylo třeba odolávat snahám administrativně snížit kvalitu screeningu opuštěním akreditačních kritérií, v současné době je to zase nastavování iracionálních limitů, bránících zvyšování účasti žen ve screeningu. Podle údajů NOR se v uplynulých letech výrazně zvýšil podíl prvních stádií a mortalita na rakovinu prsu klesá i při dosud trvajícím nárůstu incidence. Podíl prvních stádií nádorů kolorekta a nádorů hrdla děložního se dosud bohužel nemění. Úsilí o organizovaný časný záchyt obou těchto typů nádorů má zatím četné organizační slabiny. Chybí datový audit i oddělení kódů screeningových vyšetření. U nádorů hrdla děložního chybí zatím konsensus také o metodice, preventivním vyšetření jsou gynekology prováděna a účtována výrazně častěji, avšak s nižší efektivitou, než je tomu v referenčních zemích, kde incidence i mortalita jsou ve srovnání s ČR podstatně nižší. Bez podpory vedení resortu i zdravotních pojišťoven zůstává snaha praktiků věnovat více pozornosti preventivním onkologickým prohlídkám. Vyhlaška o preventivních prohlídkách je zastaralá, celým svým pojetím špatná a proto jen málo respektovaná. Prakticky bez odezvy zůstává návrh koncepce věkově specifických onkopreventivních prohlídek jak je na základě věkové distribuce nádorů v NOR navrhl již před několika lety resortní onkologický ústav MOÚ (viz www.prevencenadoru.cz a www.mou.cz).

Centrální a dlouhodobě koncepční podpora specifickým pilotním projektům pro rozšiřování možnosti časného záchytu nádorů je zatím vlašná a ani grantové agentury nevnímají tuto oblast organizace preventivní zdravotní péče jako dostatečně „vědeckou“. Zčásti je to způsobeno absencí soustavné a kvalifikované diskuse na toto téma a nízké informovanosti rychle se střídajících vedoucích garnitur.

Terciární prevence

si klade za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě a bezpříznakovém intervalu včas a tedy ve stále ještě léčitelné podobě. Základem pro úspěšnou terciární prevenci je jasné stanovení odpovědnosti za pacienta a odbourávání disperzního systému, v němž se za přemíry vyšetření prováděných na různých místech, často vytrácí jednotící pohled na onkologicky nemocného. To často vede ke zpoždování diagnostiky nádorové recurence, desinterpretaci nálezů či nesprávnému posouzení dalších léčebných možností.

Cesta ke zlepšení zde nevede přes nové kapacity, nové laboratorní či zobrazovací metody, ale především přes lepší organizaci dispenzární péče a lepší komunikaci mezi odbornými specialisty a praktiky. Název zdravotnického zařízení a jméno lékaře odpovědného za dispenzarizaci daného onkologicky nemocného se musí stát součástí diagnosticko léčebného algoritmu každého případu nádorového onemocnění. Dispenzarizující lékař samozřejmě využívá více vyšetřovacích metod a spolupráce s dalšími odborníky, ale informace integruje v jeden závěr, za který nese odpovědnost a k němuž navrhuje nemocnému řešení. Měla by platit zásada, že o každém onkologicky nemocným by měl existovat v případě návratu jeho onemocnění konziliární zápis odborného onkologického pracoviště s návrhem postupu, a to i v případech, kdy s vyléčením nemocného již nelze počítat a půjde třeba jen o terapii symptomatickou. Mnoha nemocným s návratem nádorového onemocnění se totiž nedostává aktivní léčby, která by je mohla zachránit nebo aspoň prodloužit jejich život či zlepšit jeho kvalitu.

Další slabinou je dosud sekundární prevence u onkologicky nemocných, respektive časný záchyt jiných nádorů než je ten, pro který je onkologický pacient dispenzarizován. Dispenzární vyšetření bývají i po celá léta soustředěna na dříve léčený orgán a nejčastější místa metastazování, pacientovi se však nezdívá nedostává ostatních preventivních vyšetření. Ženám po léčbě karcinomu tlustého střeva tak nezdívá po mnoho let chybějí preventivní mammografie, mužům po léčbě karcinomu prostaty vyšetření na okultní krvácení ve stolici a podobně. Tím mají mnozí onkologicky nemocní ve skutečnosti zajištěn menší rozsah preventivní onkologické péče než dosud zdraví jedinci, byť riziko vzniku dalšího nádoru jiné provenience je u nich zpravidla výrazně vyšší než v běžné populaci. V rámci terciární prevence, s využitím spíše ekonomických nástrojů zdravotních pojišťoven než pouze administrativních příkazů, je třeba podporovat:

1. povinnost označit zdravotnické zařízení a lékaře odpovědné za dispenzarizaci onkologicky nemocného po primární léčbě
2. povinnost konzultace každého případu návratu nádorového onemocnění v jednom z 18 garantovaných onkologických center, ať již je očekávaný postup jakýkoli
3. poskytovat onkologicky nemocným dispenzarizovaným s jedním typem nádoru preventivní vyšetření také pro časný záchyt jiných typů nádorů čili sekundární prevenci, a to s vědomím zvýšeného rizika duplicitních nebo i triplicitních nádorových onemocnění u těchto geneticky či provedenou léčbou stigmatizovaných jedinců

Indikátorem kvality terciární prevence je především doba celkového přežití nemocných s nádory primárně diagnostikovanými v I.-III. klinickém stadiu.

Kvartérní prevence

znamená předvídaní a předcházení důsledkům progredujícího a nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. Jakkoli nejsme zvyklí hovořit o prevenci u pokročilých a nevléčitelných případů nádorových onemocnění, je zapotřebí preventivního myšlení i preventivních postupů také zde, a to v somatické, psychické i sociální oblasti.

Na zajištění a trvalou dostupnost analgetické léčby a odborné algeziologické péče je třeba myslet ještě dříve než se bolest plně rozvine. Různé derivační výkony endoskopickým stento-

váním či operačně je třeba indikovat a provést dříve než dojde k akutním stavům neprůchodnosti. Podobně je třeba myslet na stabilitu skeletu a zachování mobility nemocného u kostních metastáz, ať již včas provedenou cílenou radioterapií či dokonce ortopedickými intervencemi. Je třeba předvídat a včas řešit výživová opatření, psychologickou podporu i sociální zázemí při omezené soběstačnosti.

Pro zajištění kvartérní prevence je třeba

1. akceptovat, že preventivní myšlení a postupy se týkají i pokročilých případů nádorových onemocnění, pouze mají jiné organizační a léčebné nástroje než je tomu u výše uvedených prevencí u zdravých a úspěšně léčených
2. zajistit všem onkologicky nemocným s nevléčitelným nádorovým onemocněním včas možnost odborné konzultace algeziologa a onkologa s orientací na paliativní medicínu
3. zajistit podle potřeby nemocného včas psychologickou, duchovní a sociální podporu

Indikátorem kvality kvartérní prevence je především soustavné vyhodnocování dotazníků kvality života, přizpůsobených danému typu onemocnění. Ty však musejí být nejprve zavedeny a pravidelně vyhodnocovány.

Informační nástroje podporující onkoprevenci

jsou její nepochybnou součástí a jedním z kritérií jejího fungování. Lze je rozdělit na

- a) nástroje pro informování laické veřejnosti
- b) nástroje pro odborné rozhodování, zpětnovazebnou korekci a řízenou preventivní péči

Preferovat je třeba soustavnost, srozumitelnost a dostupnost onkopreventivních informací na rozdíl od kampaňovitých, obskurních a subjektivních sdělení. Obskurními jsou míněny především epizodické mediální výkřiky vytrhávající informace z kontextu, vycházející s neověřených a účelově zaměřených údajů, jak se objevují nezdívá i v zahraničí, nebo zprostředkovaných informací bez uvedení zdrojů. Vznikal-li pro tuto defektní informační činnost prostor dříve z důvodu absence našich vlastních spolehlivých zdrojů a citace se opíraly hlavně o analýzy poměrů v zahraničí, pokročili jsme v posledních letech ve zpracování vlastních informačních zdrojů do té míry, že můžeme nabízet informace relevantní a vlastní.

a) *Informace k onkoprevenci pro veřejnost* jsou již k dispozici na <http://www.prevcenadoru.cz>, údaje o trendech v incidenci a mortalitě nádorů, doporučí klinických stádií a srovnání se zahraničím na <http://www.cba.muni.cz>. Dále je k dispozici bezplatná telefonní linka 800 222 322 a Onkologické informační centrum v MOÚ v Brně pro distribuci informačních tiskov s onkopreventivní problematikou.

b) *Odborné informace* zprostředkují webové zdroje České onkologické společnosti <http://www.linksos.cz>, Masarykova onkologického ústavu <http://www.mou.cz> s diagnosticko-léčebnými guidelines a nově i webový portál onkocenter, který bude brzy integrovat všechny onkologické informační zdroje. Tabulkovou podobu NOR v tištěné podobě poskytuje ÚZIS. Odborné onkologické informace bude dále stále více poskytovat 18 komplexních onkologických center či skupin pro solidní nádory dospělých, 6 hematoonkologických center a 2 centra pediatrické onkologie, což je základ sítě onkologických pracovišť garantovaných Českou onkologickou společností. Za potřebnou informační podporu je třeba pokládat také pravidelnou informovanost střídajících se garnitur poslanců, manažerů zdravotní péče a vedení zdravotních pojišťoven na všech úrovních formou seminářů a přehledů o dlouhodobých cílech a dosažených výsledcích v zájmu kontinuity onkopreventivních programů. Interval, v nichž lze hodnotit efektivitu onkoprevence a provádět cílené korekce, jsou totiž delší než proměny politických koncepcí a obsazování manažerských míst v České republice. Zanedbávání průběžné a opakované informovanosti manažerů a zastupitelů přináší pro rozvoj onkoprevence rovněž nemalé překážky a mnohdy to vypadá jako bychom začínali stále znovu.

ECCO 13 - THE EUROPEAN CANCER CONFERENCE, PAŘÍŽ, 30.10. - 3.11.2005

ŠLAMPA P., HYNKOVÁ L.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO,
ODD. RADIČNÍ ONKOLOGIE

Největší evropský onkologický kongres tohoto roku byl uspořádán v obrovském komplexu Le Palais Des Congrès de Paris v centru Paříže poblíže Vítězného oblouku a za účasti asi 12 tis. účastníků. Jednání kongresu probíhalo paralelně ve více sálech a v možnostech jedince nebylo reálné celý program absolvovat. V následujícím textu se věnuji některým novinkám, zajímavostem a postřehům především z oblasti radioterapie.

Karcinom prsu

Kanadská studie na souboru 1234 pacientek srovnává výsledky ozařování celého objemu prsu standardní frakcionací 25x2,0 Gy (během 35 dnů) s frakcionací 42 Gy/16 frakcí (16x2,62 Gy) během 22 dní u pacientek po parciální mastektomii. Výsledky tříletého sledování v přežití a kosmetické výsledky jsou ekvivalentní. K obdobným výsledkům dospěla i anglická studie na souboru 1410 pacientek srovnávající 25x2,0 Gy, 13x3,0 Gy a 13x3,3 Gy během 5-ti týdnů. Na konferenci byla jedna sekce věnována otázce parciálnímu ozařování prsu - jen lůžka tumoru. Závěr jednání nepotvrdil tuto metodu jako rutinní způsob radioterapie po parciální mastektomii pro karcinom prsu. Hodně diskuse se věnovalo také indikaci ozařování svodné lymfatické oblasti při pozitivitě 1-3 uzlin. Rada pracovišť tuto indikaci nepovažuje za chybnou. V edukačním programu bylo také referováno tři studie, jejichž výsledky byly zveřejněny v letošním roce a které nepotvrdily zvýšené riziko závažných vedlejších účinků léčby ionizujícím zářením při současné aplikaci tamoxifenu. Na konferenci zazněly také práce popisující efektivitu metronomického podávání chemoterapie (orální cyklofosfamid či metotrexát, paklitaxel) jako konsolidační léčba trvající až jeden rok po aplikaci základní řady adjuvantní kombinované chemoterapie. M. Overgaard uvedla výsledky rozsáhlé dánské studie na souboru 3 083 pacientek - 8% riziko lokálního relapsu u pacientek 2. a 3. klin. stádia s adjuvantní radioterapií a 41% riziko lokálněregionálního relapsu u pacientek léčených pouze systémovou terapií. Francouzští autoři zveřejnily výsledky statistické studie vyhodnocující na souboru 16 705 pacientek vznik duplicitních karcinomů po ozařování při karcinomu prsu. Signifikantně byla zvýšena incidence pouze sarkomů a karcinomů plic. Opakovaně ve více sdělení zaznělo efektivní využití polohy při ozařování prsu na břiše či na boku z hlediska prevence ozařování kritických orgánů.

Nádory mozku

Kontrolované randomizované studie potvrdily efektivitu v léčebných výsledcích konkomitantiho podání temozolomidu s radioterapií u *high grade* gliomů v adjuvantním podání. U dětí s mozkovými PNET tumory po resekci R0M0 v rámci randomizované studie SIOP jsou hodnoceny výsledky dvou skupin - jen s adjuvantní chemoterapií a chemoradioterapií. Na konferenci zazněla práce japonských autorů využívající IMRT techniky s integrovaným boost ozařením u maligních gliomů (soubor zatím 12 pacientů).

Karcinom prostaty

Na konferenci byly mj. popisovány výsledky akcelerovaných režimů ve srovnání se standardní frakcionací, např. 20x2,62 Gy vs. 33x2,0 Gy, nebo s frakcionací 5x3,0 Gy do celkových dávek

57 Gy, 60 Gy či 66 Gy. Nebylo zjištěno významnějších rozdílů v pozdní toxicitě. Za akceptabilní režim lze pokládat i 6x6 Gy, 2x týdně. Tyto alterované režimy frakcionace jsou prováděny v rámci studií fáze I-III. Na základě výsledků EORTC studie 22911, jejichž výsledky byly na konferenci předneseny, je indikováno pooperační ozařování lůžka tumoru (50+10 Gy) při pozitivních okrajích po radikální prostatektomii u stádia pT3. V otázce neoadjuvantní hormonální terapie před a během kurativní radioterapie u pacientů se středním rizikem převládá názor aplikovat „short course“ androgenní suprese (celkem 4 měs. před radioterapií) než dlouhodobé (2 roky) podávání antiandrogenů po provedení radioterapie. Z nových možností léčby u hormonodependentních karcinomů prostaty jsou ve studiích zkoušen atlasentan - selektivní antagonist endotel-A receptoru, dále Bevacizumab a vakcína APC8015 (Provence) .

Karcinom konečníku

V edukační přednášce zaznělo, že už dávka 30 Gy/ekv. znamená statisticky signifikantní redukcí rizika lokální recidivy onemocnění (dávka 5x5 Gy odpovídá 37,5 Gy/5x2,0 Gy). V rámci jednání konference byly uvedeny další výsledky známé švédské studie s předoperační radioterapií 5x5,0 Gy (medián sledování 13 let). Míra lokální recidivy u ozařovaných pacientů byla 9%, u pouze operovaných 26%. Specificky pro karcinom přežití je u ozařovaných pacientů 72% vs. 62% u neozařovaných. Rada sdělení se věnovala neoadjuvantnímu podání capecitabinu konkomitantně s radioterapií s nadějnými výsledky.

Karcinomy hlavy a krku

Bourhis ve svém sdělení na základě metaanalýz pokládá konkomitantní chemoradioterapii za efektivnější metodu léčby než neo- či adjuvantní chemoterapii. Autoři sdělení z Aarhusu působivě na CT snímcích předvedli riziko odložení zahájení radioterapie (medián 28 dnů), které má za následek v řadě případů (58%) významné zvětšení objemu tumoru.

Varia

Ve sdělení autorů z Nizozemí bylo uvedeno 25% riziko snížení funkce levé ledviny po ozařování lůžka tumoru po gastrektomii pro karcinom žaludku dávkou 45 Gy.

J. Overgaard v sekci prevence pozdních vedlejších účinků radioterapie pokládá za nejdůležitější přesné (3D) plánování radioterapie a použití adekvátní ozařovací techniky. Z medikamentózních preparátů potvrdil význam v prevenci pozdních změn aplikací vitamínu E a pentoxifylinu. Význam statinů v této otázce není potvrzena.

V oblasti stereotaxe bylo více prací zaměřeno na využití stereotaktické radioterapie v extrakraniálních lokalizacích (tumory plic, obratlů, jater).

Závěrem lze snad konstatovat, že kongres provázelo po většinu dnů krásné slunečné počasí a nebyl poznamenán pyroman- skými nepokoji v předměstí Paříže.

28TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2005

ŠLAMPA P.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO,
ODD. RADIČNÍ ONKOLOGIE

Ve dnech 8.-11. prosince 2005 proběhl v texaském městě San Antonio další ročník sympózia věnovaného nádorům prsu. Účastníky kongresu přivítalo nezvykle chladné počasí, první

dva dny se venkovní teploty pohybovaly těsně pod bodem mrazu, nicméně zbytek kongresu provázely teploty kolem 15-20 °C. Obraz kaktusů s rampouchy byl i pro trvalé obyvatele San Antonia nezvyklým pohledem. Basketbalový nadšenci mohli v době konání kongresu po dva večery navštívit zápasy mistra NBA San Antonio Spurs.

Hlavní jednání kongresu bylo zaměřeno na výsledky randomizovaných studií aplikace cytostatik, hormonoterapie a nádorových protilátek, na nanotechnologii v léčebné strategii karcinomu prsu (zatím jen velmi teoretické závěry), na dlouhodobé léčebné výsledky, na roli radioterapie, na význam odběru sentinelové uzliny a disekce axily. Velký prostor v jednání dostala problematika prediktivních faktorů, dále role angiogeneze, genetické faktory, epidemiologie a edukace, biologie nádorové buňky, imunoterapie.

Na sympóziu byly prezentovány výsledky randomizované studie EORTC 10853 hodnotící desetileté sledování výsledků konzervativních léčebných postupů u duktálního karcinomu in situ (DCIS). Na souboru 1010 pacientek bylo bezpříznakové období popsáno u 75% pacientek jen po operačním řešení, ve skupině u pacientek i s radioterapií (50 Gy, celá mamma) po chirurgickém výkonu bylo 85% žen bez příznaků lokální recidivy. Riziko kontralaterálního karcinomu bylo u obou skupin stejné, stejně jako riziko vzdálené diseminace. Riziko lokálního relapsu bylo zvláště vysoké u žen mladších 40 let.

Prospektivní randomizovaná studie rakouských autorů na skupině 875 postmenopauzálních žen s nádorem menším než 3 cm, s pozitivními hormonálními receptory a negativními axilárními uzlinami, udává riziko lokálního relapsu 3,26% u pacientek s následnou radioterapií a 5,17% u pacientek bez radioterapie jen s hormonální terapií (medián sledování 121 měs.). Angličtí autoři retrospektivně vyhodnotili riziko lymfedému po samplingu axily (2,2%, 312 pac.) a po disekci (12,3%, 194 pac.); podle očekávání přichází k významnému rozdílu.

Australská retrospektivní studie na souboru 98 žen mladších 45 let s karcinomem prsu z let 1982-2000 a s následným těhotenstvím hodnotila pětileté přežití. Celkem 69% pacien-

tek mělo primárně negativní uzliny, adjuvantní chemoterapii absolvovalo 40% žen a jen u 5% pacientek byl podáván tamoxifen. Medián od stanovení diagnózy k graviditě byl 18,5 měsíce. Pětileté přežití bylo popsáno u 93% pacientek.

Na souboru 4368 pacientek ozařených pro karcinom prsu v Holandsku, které byly plánovány pomocí počítačových plánovacích systémů, nebylo pozorováno zvýšení rizika vzniku akutního infarktu myokardu. Toto riziko bylo zvýšeno u pacientek-kuřaček. Dalším zajímavým sdělením bylo kanadských autorů, kteří v případě ozařování uzlin podél levostranné art. mamm. int. doporučují inverzní plánování a techniku IMRT radioterapie. Signifikantně se proti standardnímu plánování sníží riziko poškození plic (V20 vlevo: 12,8% vs. 20,6%) a srdce (V30: 0,45% vs. 6,59%).

Dalším zajímavým sdělením bylo o aplikaci efaproxiralu (EFAPROXYNTM) během paliativního ozařování celého mozku u pacientek s karcinomem prsu a s diseminací do mozku (soubor 106 pacientek, Cleveland). Tento preparát zvyšuje radiosenzitivitu modifikací hemoglobinu a snížením hypoxie tkání. Medián přežití je popisován u skupiny pacientek s radiosenzibilizací 9 měs., bez senzitizeru 4 měs.

Několik sdělení bylo věnováno akcelerované parciální radioterapii po konzervativním chirurgickém výkonu za použití brachyterapie (MammoSite), ale i zevní radioterapie s metodou řízeného dýchání (2x denně, celkem 5 dnů, 38,5 Gy). Jednou z možností aplikace akcelerované parciální radioterapie (50 Gy, 5 frakcí, 5 dnů) je neoadjuvantní redukce tumoru (velikost do 3-4 cm), které je dosaženo v 71%. Tuto studii na souboru 12 pacientek prezentovali autoři z Japonska.

V oblasti konkomitantní chemoradioterapie bylo zajímavé sdělení o výsledcích fáze 1 klinického zkoušení aplikace gemcitabinu během radioterapie pro lokální recidivu karcinomu prsu hrudní stěny u pacientek, které nebyly primárně ozařovány. Přiměřeně tolerovanou dávkou s výbornými léčebnými výsledky byla aplikace gemcitabinu 300 mg/m² jedenkrát týdně po dobu celé radioterapie (25x2,0 Gy).

recenze

**JAN DVOŘÁČEK, MARKO BABJUK ET AL.:
UROONKOLOGIE.**

**Koedícia Galén - Karolinum, Praha 2005, 1. vyd., 589 s.
ISBN 80-7262-349-4, ISBN 80-246-1108-2.**

Problematika urologické onkológie je v celosvetovom meradle veľmi aktuálna a intenzívne sa rozvíja. Svedčí o tom fakt, že aj napriek stúpajúcej incidencii väčšiny urologických malignít dochádza u niektorých z nich k zlepšeniu prežívania pacientov vďaka zavádzaniu nových diagnostických i terapeutických postupov. Preto sú urologické malignity dôležitou kapitolou onkológie z pohľadu onkológov, ale aj významnou kapitolou urológie z pohľadu urológov. Celosvetovo sa problematike onkourológie venuje mnoho vedecých a odborných tímov, ktoré produkujú stále nové a nové poznatky. Tieto tímy vytvárajú, resp. v určitých časových periódach aktualizujú štandardné diagnostické a liečebné postupy. Je úlohou nás všetkých, ktorí sa tejto disciplíne venujeme, začleňovať tieto postupy do svojej každodennej medicínskej praxe.

Ucelený prehľad informácií o urologických nádoroch poskytuje najnovšia publikácia autorského kolektívu skúsených odborníkov pod vedením prof. MUDr. Jana Dvořáčka, DrSc. a doc. MUDr. Marka Babjuka, CSc., ktorú pražské nakladateľstvá Galén a Karolinum predložili na jeseň 2005 medicínskej verejnosti.

Zostavovatelia vybrali na písanie jednotlivých kapitol skutočne erudovaných autorov, ktorí sa zhostili svojich úloh s najvyššou zodpovednosťou a profesionalitou.

V autorskom kolektíve sa takto ocitlo vyše 30 renomovaných odborníkov nielen z oblasti urológie, ale aj odborníkov z oblasti biológie a genetiky, endokrinológie, gynekológie, chirurgie, intenzívnej medicíny, onkológie a detskej onkológie, patológie a rádioterapie.

V celkove 11 kapitolách sa rozoberá veľmi detailne problematika molekulárnej biológie a genetiky urologických malignít, nádorov nadobličiek a retroperitonea, obličiek a horných močových ciest, močového mechúra, prostaty, uretry, penisu, testisu, semenného povrazca a skróta. Autori sa venovali aj urologickým komplikáciám gynekologických a chirurgických malignít, urologickým nádorom detského veku a v nie poslednom rade významnej problematike paliatívnej terapie urologických nádorov.

Všetky lokality urologických malignít sa analyzujú z hľadiska epidemiológie, etiológie, patológie, symptomatológie, diagnostiky, klasifikácie, terapie podľa jednotlivých štádií, prevencie i prognózy.

Táto publikácia, ktorá bola venovaná nedávno zosnulému „bardovi“ českej urológie - prof. MUDr. Eduardovi Hradcovi, DrSc., je určite významným prínosom pre širokú odbornú čitateľskú obec.

„Onkourologie“, ktorú možno považovať za cenný zdroj súčasných odborných poznatkov, by nemala chýbať v knižnici žiadneho urológa, najmä však takého, ktorý sa orientuje na diagnostiku a liečbu urologických malignít. Určite rád po nej siahne aj klinický onkológ, patológ, rádiodiagnostik i rádioterapeut. Môže byť tiež odporúčanou literatúrou pre poslucháčov lekárskej fakulty i pre frekventantov postgraduálneho medicínskeho vzdelávania v spomínaných špecializáciách a to nielen v českých zemiach, ale aj na Slovensku.

Prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 15. 11. 2005 V HRADCI KRÁLOVÉ

Přítomni: Vorlíček, Aschermannová, Eckschlager, Finek, Jelínková, Konopásek, Petera, Petruželka, Přibyllová, Rob, Stáhalová, Stan-kušová, Vyzula, Žaloudík

Omluveni: Abrahámová, Cwiertka

Hosté: Dr.Medková, Dr.Siráková (za okresní onkologická pracoviště Hradeckého kraje)

V úvodu podal doc.Petera, přednosta hradeckého onkologického pracoviště, komplexní informaci o situaci v onkologii v kraji po stránce epidemiologické, organizační i kvalifikační a seznámil přítomné s plány do budoucna.

1. Kontrola zápisu - opatření v časopise Klinická onkologie splněna.
2. Postgraduální vzdělávání v klinické onkologii. Byl diskutován dosavadní vývoj, současný stav, rozpory mezi dle Zákona 95/2004 a možným vývojem podle připomínek expertů EU, upozorněno na smlouvu, kterou nesystémově uzavřela I.LF UK s IPVZ. Byl citován dopis tajemníka AK prof. Škrhy z posledních dnů, kterým se odsouvá termín akreditací, avšak očekává se práce na původním konceptu implementace nového zákona a především ujasnění financování mezd školenců po dobu jejich dlouhodobých praxí ve školících zařízeních.
3. ČOS vyhláší soutěž o příspěvky na přístroje pro onkologický výzkum a rozvoj z letošního grantu Běhu T.Foxe s termínem odevzdání do konce roku 2005. Přihláška formulovaná na jedné straně musí obsahovat pojmenování přístroje, stručnou charakteristiku jeho funkce a použití, předpokládanou cenu a podíl, kterým se bude organizace žadatele na zakoupení podílet (v procentech), samozřejmě adresu pracoviště, jméno žádají osoby s kontaktními údaji a podpis statutárního zástupce organizace, z níž žádost pochází. Rozdělována bude částka asi 2,5 mil Kč. Do konce roku 2005 mají být odevzdány zprávy o řešení projektu RASO (roční analytické studie v onkologii) z roku 2005, podmínkou je také odevzdání práce k publikaci do Klinické onkologie.
4. Po dohodě s poskytovatelem grantu z Běhu T.Foxe a Kanadským velvyslanectvím budou i nadále ob jeden rok střídány projekty typu RASO a granty typu příspěvku na přístroje. Výběr provede v lednu 2006 výbor ČOS.
5. Byl upřesněn postup stran garance KOC na základě přihlášek, které mají být zaslány předsedovi ČOS do konce listopadu. Následující etapou bude pojmenování onkosít v regionech za pomoci KOC, která se zavazují převzít starost o pojmenování a organizace sítí v okruhu své působnosti. Regionální síť nebude již ČOS garantovat, její chod je v kompetenci krajského zdravotnictví ve spolupráci s KOC. Dále je třeba upřesnit specializovanou část ve struktuře onkocenter, představují již řadu let dvě pediatricko-onkologické skupiny (POS) v Praze a Brně a šest hematoonkologických skupin (HOS) v Plzni, 2 v Praze, v Hradci Králové, Brně a Olomouci které budou v současném procesu potvrzeny garancemi v součinnosti s vedením Pediatrické sekce a České hematologické společnosti.
6. V reakci na současnou diskuse na MZD se výbor ČOS jednoznačně shoduje, že lékovou kategorií X je pro okruh protinádorových preparátů třeba zachovat. ČOS dlouhodobě usiluje o racionální využívání prostředků na onkologickou farmakoterapii i pro reprodukci a rozvoj onkologických technologií. ČOS má dlouhodobě zveřejněny doporučené postupy onkologické péče a zásady cytostatické terapie, organizuje pravidelná setkání odborníků pro racionální využívání nových nákladných protinádorových léků (příkladem je třeba společná celostátní databáze pro trastuzumab, podobně se diskutuje o cetuximabu a bevacizumabu). Efektivitu nákladné onkologické terapie zvýší také garance Komplexních onkologických center, budou-li pojišťovny respek-

tována jako partneři pro nejnákladnější onkologickou péči. ČOS významně podporuje a stimuluje preventivní programy, které mohou snížit náklady na léky záchytem v časných stádiích. Je třeba také relativně samostatně posuzovat náklady v jednotlivých odlišných okruzích onkologie, tedy potřeby a náklady péče v dětské onkologii, v hematoonkologii a onkologii solidních nádorů dospělých.

6. Předseda prof. Vorlíček jménem výboru ČOS a po dohodě se zástupci výboru SROBF (doc.Petera, dr.Stankušová) zašle dopis ing. Mazánkové, ředitelce ÚZIS, v němž jí sdělí, že obě kompetentní společnosti velmi důrazně trvají na svých recenzích všech článků v odborných, zejména zahraničních časopisech, v nichž pracovníci ÚZIS interpretují či komentují údaje o onkologické a radioterapeutické péči. Dr.Stankušová citovala z článku dr. Aimové, která charakterizuje přístrojové kapacity české radioterapie dosti zmataným způsobem. Podobně zástupci ÚZIS nekalifikovaně komentovali údaje o výsledcích onkologické péče pro Eurocare 3 v minulosti. Nekalifikované komentáře mohou u zahraničních odborníků poškozovat obraz české onkologie, již proto, že čtenáři nemusí být zřejmé, že nejde o komentář psaný administrativou ÚZIS bez vědomí onkologických odborných společností. ČOS pokládá ÚZIS za blízkého spolupracovníka, avšak správce onkologických dat, nikoli reprezentanta české onkologie a radioterapie.
7. Žádost o akreditaci školících akcí u ČLK zašle s potřebnou dokumentací předseda prof. Vorlíček cestou ČLS, jak je požadováno předsedou ČLS prof. Blahošem.
8. Výbor ČOS vzal na vědomí písemnou informaci o vzniku občanského sdružení „Diagnóza CML“(chronická myeloidní leukémie).
9. Připomínkování návrhu na změny v systému poskytování lázeňské péče : zajistit ucelené spektrum diagnóz, ujasnit opakovaní indikací v dalších letech.
Je prospěšné, že v novém návrhu indikují lázeňskou léčbu v onkologických indikacích specialisté, klinický onkolog a další. Návrh obsahuje i možnost opakování komplexní lázeňské péče v intervalu 1 roku.
10. Výbor ČOS schválil přijetí nových členů : Vlčková (Brno), Hrstka (Hradec Králové), Juříčková (Rajhrad), Hora (Plzeň), Otevřelová (Znojmo), Kalvodová (Brno), Škrobánková (Olomouc), Vaněk (Nový Jičín)
11. Pokladník ČOS doc. Finek informoval, že ČOS má nyní na účtu 388 tis. Kč, vydavateli Klinické onkologie bude převeden roční příspěvek na odborový časopis 60 tis. Kč, zůstane tedy 328 tis. Kč. Výbor ČOS postupně zváží náměty na účelné čerpání těchto prostředků pro rozvoj nových aktivit ČOS.
12. Předseda prof. Vorlíček zajistí všem členům výboru elektronické týdenní přehledy článků z tisku o onkologii.
13. Dr.Stankušová informovala o vzdělávacím kurzu brachyterapie ESTRO v březnu 2006 v Praze, pro české účastníky je možno domluvit i snížený poplatek, podrobnější informace podá zájemcům na požádání.
14. Doc.Rob informoval o kurzu onkogynekologie European School of Oncology (ESO) konaném v červnu 2006 v Praze, podrobnější informace podá zájemcům na požádání.
15. Výbor ČOS rozhodl vyhlášovat u příležitosti Brněnských onkologických dnů Soutěž o nejlepší poster pro mladé autory do 30 let, nejlepší poster vybraný na akci zástupci výboru bude odměněn částkou 10 000 Kč.
16. Podobně jako vloni, i letos dostanou všichni členové ČOS diář České onkologické společnosti se seznamem všech onkologických akcí v roce 2006. Diář je opět doprovázen reprodukcemi obrazů a soch.

Příští jednání výboru ČOS věnované především garancím KOC bude 20.12.2005 od 10h ve FN Motol.

**Nezapomínejte na naše stránky
- každý den něco nového.**

Zápis z jednání výboru České onkologické společnosti konaného dne 20. 12. 2005 v Praze - Motole

Přítomni : Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Cwiertka, Eckschlager, Fínek, Jelínková, Konopásek, Petera, Petruželka, Příbylová, Stáhalová, Stankušová, Vyzula, Žaloudík

Omluven: Rob

Hosté: doc. Dušek (CBA)

V úvodu členy výboru ČOS přivítal přednostka KDO prof. MUDr. Jan Starý, DrSc. a seznámil přítomné stručně se strukturou pracoviště.

1. Doc. Dušek představil výboru ČOS návrh webového portálu Národní onkologického programu *NOP ON-LINE*, který může představovat základní informační i komunikační platformu sjednocující onkologii v ČR, včetně odkazů na již existující četné webové onkologicky orientované zdroje. Jde vlastně o pracovní odnož *www.linkos.cz*, která může především prezentovat stav plnění NOP, datovou základnu a dílčí projekty NOP a aktivity garantovaných onkocenter a zobrazovat i celou onkosíť (road map). Členové výboru po širší diskusi podpořili tuto sjednocenou informační platformu a doporučili, aby návrh byl dále rozpracován pro realizaci již na počátku roku 2006. Schůzka přípravné skupiny pro portál NOR ON LINE se uskutečnil 6.1.2006 v 16h v Kongresovém centru BVV Brno. Zváni jsou všichni zájemci, kteří by se chtěli na práci pro portál NOP ON LINE systematicky podílet.

2. Výbor ČOS projednal přihlášky o statut komplexního onkologického centra (KOC) či komplexní onkologické skupiny (KOS) na základě deklarovaných kritérií a po hlasování udělil garanci následujícím pracovištím (uvedeny jsou oficiální názvy KOC/KOS, jméno vedoucího a výsledek hlasování - hlasování se zdrželi členové výboru z projednávaného pracoviště) :

KOC FN Plzeň, vedoucí doc. Fínek, hlasů: 14 pro, 0 proti, zdržel se 1 - doc. Fínek

KOC Nemocnice Chomutov, vedoucí dr. Kůta, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Masarykova nemocnice Ústí n/L, vedoucí dr. Lysý, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Nemocnice Liberec, vedoucí dr. Bartoš, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC FN Hradec Králové s kooperativní skupinou Hradecko, vedoucí doc. Petera, hlasů: 14 pro, 0 proti, zdržel se doc. Petera

KOC Nemocnice Pardubice, vedoucí doc. Vaňásek, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Nemocnice České Budějovice, vedoucí dr. Fišer, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Nemocnice Jihlava s kooperativní skupinou Vysočina, vedoucí prim. Slaviček, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC FN Olomouc, vedoucí prof. Mihál, hlasů: 14 pro, 0 proti, zdržel se dr. Cwiertka,

KOC Nemocnice Zlín s kooperativní skupinou Zlínsko, vedoucí dr. Kohoutek, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Nový Jičín, vedoucí dr. Soumarová, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC FN Ostrava, prozat. vedoucí dr. Dokulil (upřesnění po konkursu), hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC Masarykův onkologický ústav Brno, vedoucí prof. Vyzula, hlasů: 13 pro, 0 proti, hlasování se zdrželi prof. Vyzula a prof. Žaloudík

KOC FN Brno, vedoucí dr. Kiss, hlasů: 14 pro, 0 proti, zdržel se prof. Vorlíček

KOC FN U Svaté Anny Brno, vedoucí dr. Spurný, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOC FN Praha-Motol s kooperativní skupinou ÚVN a Nemocnicí Na Homolce, vedoucí: dr. Prausová, hlasů: 13 pro, 0 proti, zdrželi se dr. Stankušová a prof. Eckschlager

KOC FN Královské Vinohrady Praha, vedoucí dr. Kubecová, hlasů: 15 pro, 0 proti

KOS Praha a Středočeský kraj (Onkologická klinika VFN 1, LF UK, Ústav radiční onkologie FNB 1, LF UK, Onkologické oddělení FTN 1, LF UK, Ústav onkologie a pneumologie Pleš) vedoucí doc. Petruželka, hlasů: 9 pro, 0 proti, zdržel se doc. Abrahámová, doc. Petruželka, doc. Konopásek, dr. Ashermanová, dr. Stáhalová, dr. Příbylová

Žádost o přihlášení se ke statutu KOS podanou z Diagnosticko-terapeutického centra Praha 4 výbor doporučuje řešit navázáním součinnosti s některým z KOC či KOS v Praze.

Žádost o statut KOC s garancí ČOS Onkologické ambulance Bruntál výbor neschválil, neboť pracoviště nenaplnuje všechna potřebná kritéria KOC, avšak doporučuje navázat součinnost s některým z regionálních KOC.

Žádost o statut KOC s garancí ČOS Slezské nemocnice Opava, resp. její onkologické ambulance výbor neschválil, neboť pracoviště nenaplnuje všechna potřebná kritéria KOC, avšak doporučuje navázat součinnost s některým z regionálních KOC.

Žádost o statut KOC s garancí ČOS Nemocnice Píseň výbor neschválil, neboť pracoviště nenaplnuje všechna potřebná kritéria KOC, avšak doporučuje navázat součinnost s některým z regionálních KOC.

3. Doc. Abrahámová informovala výbor ČOS o nové verzi hlášenky zhoubného novotvaru inovované při přechodu na pilotní elektronické hlá-

šení. Formulář se nyní nazývá Incidence a léčba novotvaru a došlo v něm ke korekci některých diskrpancí z minulosti. Výbor ČOS vzal existenci nového typu formuláře na vědomí.

4. Prof. Žaloudík informoval o celodenní konferenci výročního auditu mamárního screningu ČR, který se konal za účasti zástupců všech akreditovaných mamodiagnostických pracovišť a zástupce IARC z Lyonu dne 9.12. 2005 v Brně. Připomněl, že screening je systematicky monitorován jednotným software MaSc a komplexní informace o screningu je veřejně k dispozici na *www.mamo.cz*. Za datově kompletizované dva roky mamárního screningu 2003-2004 bylo preventivně vyšetřeno 487 203 žen a u 2 142 byl zachycen karcinom. V 77% šlo o nádory T1 nebo Tis, tedy potenciálně dobře vyléčitelné. Celá cílová populace žen ve věku 45-69 čítá přes 1,6 miliónu. Prošetřeno žen je tedy za první dva roky screningu kolem 30%. Značně se liší prošetřenosť při srovnání krajů, nejvyšší je v Jihomoravském kraji (46,4%) a v kraji Vysočina (35,7%) , nejnižší v Ústeckém kraji (17,3%) a v kraji Karlovarském (17,9%). V Praze činí screningová prošetřenosť žen 23,4%, ve Středočeském kraji 24,4%. Prošetřenosť žen klesá s věkem, resp. s věkovou kategorií následovně: 45-49let: 31,7%, 50-54let: 29,4%, 55-59 let: 26,2%, 60-64 let: 23,0%, 65-69 let: 16,1%. Nejvyšší počet screningových vyšetření byl proveden v Mamacentru DTC v Praze 4. Výše uvedená nově garantovaná onkocentra budou vyzvána, aby se o stav mamárního screningu ve své oblasti zajímala a vytvářela všestranné podmínky pro navázání užší spolupráce s akreditovanými mamodiagnostickými pracovišti v okruhu své působnosti i pro zvýšení účasti žen ve screningu.

5. Výbor ČOS doporučuje vytvoření stránek onkologických pacientů na *www.linkos.cz*

6. Námět prof. Arenbergera na ustavení sekce dermatoonkologie při ČOS bude ještě vyžadovat projednání a posouzení argumentů za účasti navrhovatele na výborové schůzi v lednu 2006.

7. Výbor ČOS přijal s uspokojením informaci VZP, že při platbách onkologické léčby hodlá pojišťovna dbát na zásadu nutné verifikace onkologické diagnózy a stanovení stadia onemocnění jako její nedílné součásti, což se dosud nedělo.

8. Výbor ČOS převezme záštitu nad konáním následujících odborných akcí: Mladí onkologové 3.- 5. 6. 2006 v Medlově, Hradecké dny v březnu 2006, Central European Lung Cancer Conference 16. 3. 2006, Kongres patologů v Olomouci 4.-6. 5. 2006, který je věnován onkopatologii,

9. Dne 25.1. 2006 bude v Praze uspořádána tisková konference o onkocentrech (KOC/KOS)

10. Ve dnech 2.-3. 3. 2006 se bude konat ve Štíříně dvoudenní diskusní soustředění o onkocentrech (KOC/KOS) za účasti zástupců zdravotních pojišťoven, politiků a zástupců pacientů. Členové výboru byli vyzváni, aby se zúčastnili.

11. Hlavní hygienik dr. Vít požaduje doporučení stran indikací k vakcinacím proti chřipce u onkologických pacientů. Byla zadána příprava odborného návrhu, který bude odeslán.

12. Předseda prof. Vorlíček spolu s doc. Peterou oznámili, že LF UK v Hradci Králové získala nově akreditaci pro doktorský studijní program klinická a radiační onkologie v jazyce českém i anglickém.

13. Výbor schválil doplnění dispenzarizačních protokolů dle požadavku ředitele odboru zdravotní péče MZ dr. Štrofa. Shodl se, že doporučené intervaly dispenzarizace je třeba individualizovat podle rozsahu onemocnění, stavu pacienta, typu provedené léčby a rizika progresu nemoci a že vyhovuje dosavadní širší stanovený rámec 3-12 měsíců.

14. Prof. Dienstbier zaslal výboru brožuru k 15-letům trvání Ligy proti rakovině Praha. Výbor ČOS Lize proti rakovině Praha k tomuto výročí úspěšné práce pro českou onkologii gratuluje.

15. Výbor ČOS s lítostí oznamuje, že 9. 12. 2005 náhle zemřel známý moravský onkolog, dlouholetý přednostka RTO Ostrava a dřívější předseda Rady NOR prim. MUDr. František Beška. Oceňujeme jeho činnost v onkologické oblasti a vyjadřujeme upřímnou soustrast.

Plánované schůze výboru ČOS v roce 2006:

17. 1. FN KV Praha

14. 2. Pardubice

14. 3. Ostrava

11. 4. Nový Jičín

16. 5. Ústí n/L

13. 6. Chomutov