

KONFORMNÍ RADIOTERAPIE – NADĚJE A SOUČASNÁ REALITA

CONFORMAL RADIOTHERAPY – HOPE AND PRESENT REALITY

KULHAVÝ M.*, ZÁMEČNÍK J.**

* RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ Nemocnice KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
** ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE, PRAHA 8

Souhrn: Autoři uvádějí základní pojmy, indikace, dosavadní klinické výsledky, stejně jako koncepční omezení třídimenzionální konformní radioterapie. Zdůrazňují, že při zavádění a použití této techniky do široké klinické praxe je nutno zohlednit mnoho požadavků komplexní povahy.

Klíčová slova: konformní radioterapie, třídimenzionální plánování léčby

Summary: Basic terms, indications, present clinical results as well as conceptional constraints of three-dimensional conformal radiotherapy are presented. The authors highlight the complexity of requirements which are necessary to be taken into account while introducing this technique into wide clinical practice.

Keywords: conformal radiotherapy, three-dimensional treatment planning

Úvod

Třídimenzionální konformní radioterapie (3DCRT) je často zmiňována jako nadějný prostředek ke zlepšení léčebných výsledků při léčbě maligních onemocnění. Vzhledem k tomu, že jde o termín poměrně nový, považujeme za užitečné informovat o problematice, současných možnostech a dosavadních výsledcích použití této metody. Úvodní nadšení, které téměř pravidelně provází uvedení nové metody do praxe, je často doprovázeno částečnou slepotou vůči problémům, tuto novou metodu zákonitě provázejícím. Po „procitnutí“ je zřejmá tendence k přehnané kritice, popřípadě odsouzení nového léčebného způsobu. K vyváženému stanovisku se často bohužel dospěje až po poměrně dlouhé době. Tuto dobu je v zájmu nemocných, zdravotnického personálu i celého systému zdravotnictví záhadno zkrátit na minimum. Do konformní radioterapie jsou vkládány velké naděje. Jelikož je však její realizace spojena s nemalými problémy a náklady, je nutno zodpovědně uvážit, jestli jsou na základě dosavadních znalostí a zkušeností tato očekávání v blízké budoucnosti reálná¹.

Definice a příčiny vzniku 3DCRT

Přes poměrně dlouhé období vývoje 3DCRT jednoznačná definice 3DCRT zatím není k dispozici². Důvodem je to, že přechod do komplikovanější „standardní“ radioterapie ke 3DCRT je plynulý a nejednoznačný. Při použití kolika polí se tedy už jedná o konformní radioterapii? Jak měřit komformitu ozařovacího plánu? Pokusy, vyvinout jednoduché měřítko, tzv. „index konformity“ nejsou zatím zcela uspokojivé³. Pro klinické použití je navíc nutno doplnit tento kvocient predikcí biologického efektu (tumour control probability- TCP a normal tissue complication probability- NTCP).

Za dostatečnou definici 3DCRT pro potřeby tohoto textu nabízíme: *Technika radioterapie, při které je třídimenzionálně definovaný cílový objem homogenně ozářen vysokou dávkou, přičemž okolní zdravé tkáně jsou vystaveny podstatně menší dávce záření. Oblast prudkého spádu dávky těsně sleduje cílový objem.*

Přičenou uvedení 3DCRT do praxe je pokus o zvýšení účinku radioterapie eskalací dávky při zachovaném nebo zlepšeném terapeutickém indexu^{4,5}. Není těžké pochopit i pro neodborníka, že při zvyšování dávky záření je efekt léčby, v tomto případě zabíjení maligních buněk, větší. Snad mimo extrémně radiosenzitivních tumorů byla eskalace dávky opakovaně prokázána jako žadoucí při radioterapii mnoha tumorů. Lokální, popřípadě lokoregionální kontrola je (kromě hemoblastóz) prvním předpokladem vylečení dosud negeneralizovaných malignit. Pro omezenou účinnost systémové terapie se na chemo- nebo hormonoterapii bohužel nelze spolehnout při eliminaci lokoregionální choroby. Skutečně účinná lokoregionální terapie přitom ve většině případů zlepšuje lokální/lokoregionální kontrolu, snižuje incidenci vzdálených metastáz, prodlužuje celkové přežití a zlepšuje kvalitu života.

Zvýšení dávky záření samo o sobě není žádným problémem. Překážkou eskalace dávky je incidence závažných toxicitních projevů radioterapie při aplikaci velmi vysokých dávek záření. Vzhledem k tomu, že různé zdravé tkáně mají různou determinovanou i – např. na základě radiobiologických poznatků – ovlivnitelnou radiosenzitivitu (bližší rozbor je mimo rámec tohoto sdělení), je definice „velmi vysoké dávky“ obtížná.

V dalším textu vycházíme pro srozumitelnost z toho, že u omezeně radiosenzitivních tumorů je při stejně nebo alespoň po únosnou míru zvýšené toxicitě v zásadě žadoucí zvýšit dávku záření. Toxicitu rozumíme poškození zdravé tkáně, kritických orgánů a velikosti prozářeného objemu.

Podmínky pro vývoj 3DCRT

Koncept 3DCRT byl umožněn především pokrokem v inženýrství a počítačové technice – viz. tab. 1.

První podmínekou pro uplatnění třídimenzionálního konceptu ozařování bylo zavedení „tfetitého rozměru“ do praxe diagnostických zobrazovacích technik⁶. Radioterapie zprvu reagovala pouze přijetím této zpřesněné diagnostiky do svých dvoudimensionálních úvah, popřípadě tyto informace zahrnovala do tzv. pseudotřídimenzionálního plánování radioterapie.

Tabulka 1.
Technické prostředky pro plánování 3DCRT

CT, MRI, PET	v úvahu i změny polohy a objemu tkání a orgánů s dýcháním a dalšími fyziologickými funkcemi, popřípadě následkem progrese nebo naopak zmenšování tumoru ⁸ . Dalším, často opomíjeným problémem je to, že CT a tím spíše MR snímky mohou být poměrně značně nepřesné i z hlediska linearity ^{9, 10} . Je zpravidla na radiačním fyzikovi na takové nebezpečí upozornit.
rychlé grafické stanice	
multileaf kolimátory	
možnost „beam's eye view“	
histogramy dávka-objem	
on-line zobrazovače ozařovaného pole (electronic portal imaging devices-EPIIDs)	
nové algoritmy distribuce dávky	
automatické ozařovače, ovládané počítačem	

Teprve zavedením nových plánovacích systémů byla umožněna plná implementace třetího rozměru do plánování ozařování.

Počítače hrájí zásadní roli při vývoji a praxi moderního plánování radioterapie. Podobně jako byl zpětně urychlen vývoj počítačové techniky samotnými počítači, pokračoval závratně rychle i vývoj plánovacích systémů. Problémy se projevily teprve se zpožděním, po předbežném vyhodnocení prvních zkušeností. V čem se liší standardní, „klasické“ ozařování od 3DCRT? Už při určení cílového objemu a rizikových orgánů/struktur jsou zřetelné rozdíly v přísném zhodnocení třetího rozměru a zvýšeném důrazu na přesnost. Tato přesnost není samoúčelná, nýbrž je naprosto nezbytná. Prudký spád dávky v relativně těsné blízkosti cílového objemu totiž při prostorových odchylkách v aplikaci záření, které by jinak sotva byly klinicky významné, prudce mění terapeutický index. Negativní dopad oproti „standardní“ radioterapii v takovém případě může být hned dvojí: 1. část cílového objemu je ozářena výrazněji suboptimální dávkou (zvýšené riziko až jistota persistence tumoru), 2. část zdravých tkání je ozářena vyšší dávkou, než v nejhorším případě nepřesné „klasické“ radioterapie, protože jsme zvýšili dávku záření (viz výše).

Příprava a provedení konformní radioterapie

Předpoklady

Pracoviště, které chce provádět 3DCRT, musí mít k dispozici vhodné technické vybavení. Protože v zásadě platí, že úroveň požadované „konformity“ se může pracoviště od pracoviště podstatně lišit podle finanční i personální situace a spektra malignit léčených pacientů, je i nutné přístrojové vybavení variabilní⁷. Za základní součásti plánovacího systému je nutno pokládat především speciální, popřípadě upravený CT přístroj, eventuálně MR, 3DCRT plánovací počítač a program pro výpočet histogramů dávka-objem (DVH). Některé ukazatele, které je při výběru vhodných přístrojů třeba dodržet, jsou uvedeny v tab. 2. Např. nutnost přifázení Hounsfieldových jednotek prakticky vylučuje jiný než on-line nebo pseudo-on-line přenos obrazových dat mezi CT/MR přístrojem a plánovacím počítačem. Je nutné mít na zřeteli, že vzhledem k rychlému spádu dávky a úzkému „bezpečnostnímu lemu“ je třeba vzít

v úvahu i změny polohy a objemu tkání a orgánů s dýcháním a dalšími fyziologickými funkcemi, popřípadě následkem progrese nebo naopak zmenšování tumoru⁸. Dalším, často opomíjeným problémem je to, že CT a tím spíše MR snímky mohou být poměrně značně nepřesné i z hlediska linearity^{9, 10}. Je zpravidla na radiačním fyzikovi na takové nebezpečí upozornit.

Pro exekutivní fázi třídimenzionální teleterapie je samozřejmostí moderní lineární urychlovač s příslušenstvím, který při správné obsluze zajistí bezchybnou aplikaci vytvořeného plánu na pacientovu.

Jelikož se u 3DCRT stále jedná do značné míry o experimentální metodu, předpokládá se i vývoj a přísné dodržování relevantních léčebných protokolů včetně pečlivé evidence výsledků a toxicity terapie.

Základní personální požadavky jsou uvedeny v tab. 3.

Tabulka 3.

Základní personální předpoklady 3DCRT

Erudovaný radiační onkolog
Erudovaný fyzik
Zkušený ozařovací laborantky
Technik
Spolupracující specialisté – radiodiagnostika...

Stanovení cílového objemu a rizikových orgánů

Tuto část procesu musí v každém případě provádět radiační onkolog, jelikož jde o postup, který spojuje jak třídimenzionální vidění, vlastní anatomické, fyziologické, patofyziologické i onkologické znalosti, stejně jako klinickou zkušenosť. I když si lze částečně pomocí některými technickými finesami, jako např. kopírování a editování obrysů, rychlá 3D vizualizace některých anatomických poměrů..., jedná se o proceduru často velmi náročnou na čas^{11, 12}. Cílem přesnéjší chceme být, tím více fezů (a zakreslených objemů) v dané sekci musíme použít. Naopak při použití příliš „řídících“ řezů se může stát, že naší pozornosti unikne část cílového objemu se všemi negativními následky. Nelze poskytnout přesné pokyny. Znalosti a zkušenosť jsou hlavním vodítkem při požadavku dostačné přesnosti a klinickým významem. Pro radiačního onkologa jistě není hanbou v nejasných případech požádat o pomoc radiodiagnostika při ozfajmění struktur na CT nebo MR řezu. Naštěstí jsou ve vývoji i klinickém zkoušení postupy automatizovaného rozpoznávání anatomických struktur, které snad v budoucnu daleko zlehčí tento časově náročný postup^{13, 14}.

Vypracování ozařovacího plánu

Stanovení ozařovacích polí

Při určení, jakými poli budeme ozařovat, musíme stanovit několik ukazatelů jako např. velikost pole, umístění a úhel centrálního paprsku, vážení (zatižení jednotlivých polí), bloky... Často se jedná o rutinní proces, který je však nutno pro zavedení moderní techniky podstatně revidovat.

Základní integrální součástí vývoje moderních plánovacích systémů 3DCRT je umístění a tvarování svazku záření pomocí „beam's eye view“. Tato pomůcka podstatně usnadňuje, popřípadě umožňuje i non-koplanární umístění ozařovacích polí. Málo radiačních onkologů si po dlouhé praxi s „klasickým“ plánováním uvědomuje, že při směrování polí není nutno vycházet z transverzální roviny, popřípadě komplikovaně položovat pacienta, jako je tomu při standardní radioterapii např. v oblasti hypofýzy. Revize prakticky všech „standardních“ technik je nutná nejen z důvodu dosažitelnosti pokročilejší techniky, ale především proto, že v mnoha případech pracujeme se zvýšenou (alespoň biologicky) dávkou záření. I další faktory, jako např. stálé častěji aplikovaná konkomitantní chemoterapie, mohou podstatně zvyšovat toxicitu a vyžadovat pokročilejší plánování ozařování.

Běžný postup při stanovování ozařovacích polí je založen na

Tabulka 2.

Požadavky na plánovací systém 3DCRT

Fixace pacienta v poloze, identické s ozařovací polohou	
Volumetrické snímky cílového objemu a rizikových orgánů	
Přesně paralelní vrstvy	
Ortogonalita k podélné ose	
Konstantní tloušťka vrstev	
Přesně odpovídající a konstantní faktor zvětšení	
Linearita v ose X, Y a Z	
Automatické přifázení Hounsfieldových jednotek	
On-line nebo srovnatelný přenos dat z CT nebo MR do plánovacího systému	
Zpracování dat a příprava třídimenzionálního souboru údajů v plánovacím systému	

technice pokusu a omylu, tedy postupném přiblížování k přijatelnému řešení. Jde o časově náročnou a obtížnou činnost, zejména při větším počtu polí, blízkosti kritických struktur a komplikovaném tvaru cílového objemu. Řešením tohoto problému by mohlo být tzv. inverzní plánování, kdy jsou ozařovací pole odpovídajících vlastností vypočítána pomocí výkonného computeru a vhodných algoritmů přímo na základě klinicky indikované dávky v cílovém objemu a blízkých zdravých tkáních. Ukazuje se, že „automaticky“ vytvořené plány mohou být přinejmenším stejně kvalitní, někdy dokonce i lepší, než plány vyvinuté standardní metodou zkušeným radiačním onkologem a fyzikem^{15, 16}. Obzvláště je tato metoda vhodná tam, kde lidský faktor do značné míry selhává pro komplikovanost problému – při použití multileaf kolimátoru v dynamickém modu¹⁷. Přesto není inverzní plánování vhodné v každé klinické situaci¹⁸.

Zajímavá je problematika bloků. Multileaf kolimátory podstatně zjednodušily a zrychlily jednak výrobu a klinické použití individuálních bloků, jednak byla jejich nasazením umožněna technika dynamického bloku a dynamický režim tzv. modulace intenzity v ozařovacím poli. Poznámka: I když se pojednává o modulaci intenzity v ozařovacím poli běžně používá ve spojení s multileaf kolimátory, spíše by měl být modulace svazku záření blokem o variabilní tloušťce v závislosti na anatomických poměrech pacienta – tzv. field-integrated dose modification (FIDM)^{19, 20}. Protože se ale FIDM (nesměšovat s jednoduchým klínem!) zatím příliš široce neujala, bude pojednávání o modulaci intenzity v ozařovacím poli zřejmě nadále spojen s 3DCRT.

I když lze konformní radioterapii provádět s klasicky zhotovenými, tedy litými bloky, je multileaf kolimátor v případě 3DCRT téměř ideálním prostředkem²¹. Obzvláště při použití většího počtu polí je individuální manuální zhotovení každého bloku velmi pracné²². Při vlastním ozařování je navíc nutno po ozáření každého pole otevřít ozařovnu a blok vyměnit, což značně snižuje „průchodusnost“ radioterapeutického přístroje. 3DCRT, prováděná v dynamickém modu, je možná prakticky výhradně s multileaf kolimátory.

Ve fázi optimalizace, event. porovnání a výběr nejlepšího z navržených plánů je zvláště důležitá detailní znalost radiotolerance rizikových struktur v oblasti nebo v těsné blízkosti cílového objemu. V této fázi jsou velmi cennou pomůckou histogramy dávka-objem. Umožňují přesnou kvantifikaci části cílového objemu i objemu rizikových orgánů, zatížených určitou dávkou. Biofyzikální modelování výsledků léčby, pro které jsou údaje DVH základním činitelem, umožnilo v některých případech přesnější odhad pravděpodobnosti eliminace tumoru i incidence toxicity^{23, 24, 25, 26}.

Stanovení dávky, frakcionace, rozložení v čase

Jak už bylo uvedeno, je výše dávky, stejně jako frakcionace a celková délka ozařování často kompromisem mezi žadaným efektem a očekávanými nebo skutečně pozorovanými toxicitami účinky terapie. Vzhledem k tomu, že je všechny aspekty ozařování nutno chápát komplexně, je často na konci plánovacího procesu nutno dávku/frakcionaci/čas modifikovat. Až tehdy je totiž známa míra zavzetí zdravých orgánů do cílového objemu.

Aplikace plánu na konkrétním pacientovi – vlastní 3DCRT

Jako první předpoklad úspěšné realizace optimalizovaného ozařovacího 3DCRT plánu je bezchybná a jednoznačně reproducovatelná immobilizace. Jelikož se metody immobilizace liší podle orgánu nebo části těla, ve které se nachází cílový objem a dalších ukazatelů (technická a finanční náročnost, dostupnost, zkušenosť a preference pracoviště...)²⁷, nebudeme se touto otázkou bližě zaobírat.

Dalším stupněm procesu je přenesení plánu na pacienta, obvykle především stanovení projekcí izocentra. K tomu slouží referenční body, označené na pacientovi ve fázi prováděného plá-

novacího CT/MR a simulace²⁸. Následuje event. zakreslení vstupních polí, ověření nastavení a pravidelné certifikace. V indikovaných případech dozimetrie *in vivo*.

Potenciální problémy při použití 3DCRT Stanovení cílového objemu

Možná nejobtížnější problém při implementaci 3DCRT spočívá v přetrvávající nejistotě při stanovení cílového objemu. Základním krokem každé radioterapie je stanovení cílového objemu (velikosti, tvaru, topografických vztahů k okolí – lokalizace). I při stanovení cílového objemu u konformní radioterapie postupujeme od GTV (Gross Tumor Volume), tj. objem nádorového ložiska, který můžeme dostupnými vyšetřovacími metodami (palpace, CT, NMR aj.) s určitou mírou přesnosti stanovit. K tomuto objemu je nutno přičíst okraj (lem, margin) předpokládaného subklinického šíření nádoru objektivně nezjištitele (bezpečnostní lem). To je klinický krok při předpisu ozařování. K tomuto klinickému cílovému objemu je nutno přičíst další zónu – z technického hlediska (nepřesnost výpočtu, změna v topografických vztazích k okolí jak vzniká při dýchání, peristaltice aj., pohyb pacienta a přesnost nastavení polí). Tak dostaneme PTV (Planning Treatment Volume). Při stanovení objemu kritických orgánů musíme rovněž přičíst technický lem.

Takže všechny výše uvedené parametry zvětší konečný cílový objem od GTV přes CTV až k PTV. Jsou to parametry s výhradou subjektivní, závislé na empirii a zkušenostech lékaře a fyzika, na pečlivosti a přesnosti nejen plánování a zaměření, ale též na každé reprodukci ozáření. Naproti tomu stojí vysoká technická přesnost 3DCRT. Vzhledem k omezeným diagnostickým zobrazovacím metodám před zavedením především CT a MRI do běžné praxe si radiační onkologové při stanovení cílového objemu často vypomáhali normálnimi radiokontrastními anatomickými strukturami, většinou skeletem. Dodnes se i u seriózních autorů setkáváme s doporučeniami, která se jednoznačně opírají o kostěnné struktury²⁹. V některých případech to má své dobré důvody. Subklinické šíření zatím spolehlivě nezobrazí žádná z uvedených metod a normální struktury nejsou často s dostatečnou přesností postižitelné – např. spádová lymfatika orgánů. Pakliže by toho další metody nakránsně i schopné byly, zůstává problém, jak tuto informaci s dostatečnou přesností přenést do 3-D systému, vhodného k plánování 3DCRT. Přesto – ať přímo nebo přeneseně – je CT a komplementárně MR ve spojení s dalšími klinickými údaji nejdůležitějšími zdroji prostorových informací pro plánování 3DCRT^{10, 30}. Výsledky dalších relevantních vyšetřovacích metod je samozřejmě nutno do zakreslovaného cílového objemu zakomponovat.

U normálních „kritických“ tkání a orgánů je situace příznivější především vzhledem k jejich relativně pravidelnému nebo alespoň dobře odhadnutelnému tvaru, velikosti a poloze. Námitka, že při stanovení cílového objemu jde o proceduru manuální a náročnou na čas, je jen chabým argumentem. Pakliže neurochirurg věnuje několik hodin detailní práce jednomu pacientovi, aby dosáhl nejlepšího výsledku, nevidíme důvod, proč by radiační onkolog nemohl nebo neměl vynalozit přinejmenším stejnou náručí při základní proceduře, která často rozhoduje o pacientově osudu. Dostupnost adekvátní techniky je zde samozřejmým předpokladem.

Částečné zjednodušení a zrychlení plánování může přinést použití standardizovaného plánu, který se pouze upraví podle individuálních poměrů pacienta – tzv. *class solution*1. Předpokladem úspěšné aplikace této techniky je podobnost anatomie tumoru i normálních struktur mezi jednotlivými pacienty.

Standardizace, jakkoli komplikovaná a obtížná, je pro stanovení cílového objemu eminentně žádoucí. Vzhledem k prudkému spádu dávky v okolí cílového objemu mohou mít zásadní vliv na výsledky terapie i relativně malé změny ve stanovení PTV. Malá standardizace radioterapie, která je stálým

a z části oprávněným terčem kritiky ze strany ostatních onkologických specialistů, má další možnost k napravení reputace. Navíc standardizace zjednoduší porovnávání výsledků mezi pracovišti.

Velkým problémem při definici cílového objemu je nejistota, zdali jednou detailně zachycená anatomická situace (např. na CT a/nebo MRI) se může stát základem pro celou ozařovací sérii. Je známo, že mnoho tkání a orgánů podstatně mění během krátké (dýchání, sekrece, distenze...) nebo delší doby (edém, ztráta tukových zásob, odstranění překážky v dýchacích cestách a korekce atelektáz...) svůj tvar, velikost i lokalizaci. Pro ilustraci lze jmenovat extrémní případ, kdy se část tenkého střeva může během několika minut posunout mimo středně velký cílový objem. I při zachování všech zásadních kautel (přehled v6) je nutno mít toto riziko na zřeteli³¹. Pravidelné verifikace poskytuje jen částečnou záruku správné aplikace. V indikovaných případech je nutno zobrazovací metody opakovat a plán změnit i v průběhu ozařovací série.

V mnoha klinických situacích je zřejmě vhodným východiskem z dilematu rizika nepřesného zakreslení cílových a rizikových objemů a potřebou aplikovat vysokou dávkou záření progresivní zmenšování cílového objemu během ozařovací série. Vysoká dávka je pak za dodržení přísných kautel 3DCRT aplikována do minimálního cílového objemu. Situace, která přímo volá po standardizaci.

Nebezpečí chybnejho nastavení

Podobným kritickým faktorem správného provedení 3DCRT je přesná pozice pacienta/části tělesného objemu při každé frakci ozařování. U relativně pevných struktur (např. lebka, oblast ORL) je nastavení možné s malou tolerancí. Bezpochyby větší toleranci je nutno zohlednit např. v plíci nebo GIT. Tím je ovšem v této lokalizacích koncept 3DCRT částečně zpochybněn (viz výše). Pomoci snad mohou do určité míry být metody přesného a reprodukovatelného nastavení s použitím videotechniky³².

U automatizované radioterapie, kdy po počátečním nastavení pacienta do třídimenzionálního souřadnicového systému přebírá každé nastavení ozařovacích polí počítač, je každá nepřesnost o to závažnější.

Ověření správného nastavení na ozařovači (verifikace)³³

Dalším rizikovým faktorem mnoha složitějších plánů 3DCRT je obtížná verifikace. Klasický jednoduchý postup, tedy vizuální porovnání simulačních snímků se snímkami pořízenými vlastním ozařovacím přístrojem, často selhává. Důvodem je mnohdy velmi nesnadné vyhodnocování snímků v šikmých transverzálních a non-koplanárních projekcích. Dozimetrická verifikace je opět o úrovni složitější³⁴.

Zvýšení ekvivalentní dávky

Po rozšíření megavoltové radioterapie do široké praxe byla otázka ekvivalentní dávky odsunuta do pozadí³⁵. K dosažení dostatečné hloubkové dávky při přijatelné toxicitě bylo totiž většinou možno použít menší počet ozařovacích polí. 3DCRT, která z důvodu strmého spádu dávky v okolí cílového objemu a dobrého sledování cílového objemu referenční izodózu často používá větší počet ozařovacích polí pod různým úhlem, někdy i non-koplanárně, má samozřejmě tendenci integrální dávku zvyšovat. Integrální dávka je důležitá především z hlediska zvýšeného rizika radiačně indukovaných malignit. Proto se v poslední době zdůrazňuje, aby byl při implementaci 3DCRT brán v úvahu i tento faktor, především u fotonových svazků o energii nad 10 MV³⁶.

Etika

3DCRT s sebou samozřejmě přináší i několik specifických etických otázek. Bude po předběžném zjištění tolerance vyšší dávky eticky přijatelné randomizovat pacienty do skupiny s menší dávkou záření? Ale: neměla by být prospěšnost této

metody jednoznačně prokázána dříve, než se uplatní v široké praxi? Jsou zvýšené náklady obhájitelné? Jako v podobných případech, bude zřejmě i zde rozhodující bezchybná indikace a provedení techniky, stejně jako vysoké náklady, spojené se selháním protinádorové terapie^{37, 38}. 3DCRT je zřejmě pouhým plýtváním prostředků u případů s vysokou pravděpodobností vývoje vzdálených metastáz, u velmi radiosenzitivních i velmi radiorezistentních tumorů.

Koncepcní omezení 3DCRT

I při bezchybném provedení má 3DCRT své jasné limity. Pakliže akceptujeme – ať už z jakéhokoliv důvodu – koncepcí bezpečnostního lemu (možná nepřesnost při stanovování cílového objemu, pravděpodobnost přítomnosti tumoru pod hranicí detektovatelnosti zobrazovacími metodami, změna objemu a tvaru orgánů, chyba nastavení...), nevyhneme se při stanovování cílového objemu a následném ozáření vysokou dávkou zavzeti zdravých orgánů v těsné blízkosti tumoru^{16, 39}. To je vzhledem k předpokládanému menšímu objemu tkání zdravých orgánů, ozářených vysokou dávkou, většinou přijatelné v situacích, kdy je aplikovatelný koncept tzv. paralelní architektury tkání⁴⁰. V situacích, kdy jde o opačný charakter rizikových struktur, je situace často velmi obtížná a dilema značné⁴¹.

Výběr maligních lézí, vhodných pro konformní radioterapii a výsledky klinických studií

Protiklad subjektivního a objektivního vstupu při plánování konformní radioterapie předurčuje její klinické využití². Týká se to zejména případů, kde lze marginální zvětšování cílového objemu minimalizovat zejména v klinickém kroku (subklinické šíření), ale i v technickém kroku (fixace pacienta, pohyb cílového objemu). Širší uplatnění 3DCRT se tedy zatím omezilo na léze, kde je přesné stanovení cílového objemu relativně snadné a spolehlivé – především tumory prostaty, CNS a oblasti ORL^{42, 43}. Zde uvádíme jen několik příkladů klinických studií. Lze předpokládat, že se zvyšují i účinnosti systémové terapie, která by mohla efektivně postihnout i regionální chorobu, se aktivní indikační spektrum rozšíří.

Zdaleka převládají studie s 3DCRT karcinomu prostaty. A to hned z několika důvodů: vysoká incidence, relativně zřetelné ohrazení orgánu/tumorů, blízkost orgánů, snadno hodnotitelných z hlediska akutních i chronických účinků efektů záření a možnost biochemického sledování. U karcinomu prostaty proběhla celá řada studií, které se zaměřily především na hodnocení toxicity ve smyslu tzv. „dose-escalation study“ – viz tab. 4. I přes postnatné zvýšení celkové dávky (někdy přes 80 Gy) bylo v této studii konstatováno nízké riziko vážných chronických komplikací, pouze do 3%. To dokonce vedlo Sandlera et al.⁵⁴ k dalšímu zvýšení dávky (i když v tomto případě hyperfrakcionací) až k „neslýcháným“ 87,4 Gy fyziční dávky. Na výsledky kontrolovaných randomizovaných klinických studií, hodnotících lokální kontrolu a přežití si však budeme muset ještě nějakou dobu počkat. Než budou k dispozici, je nutno být na pozoru před překotnou redukcí cílového objemu⁴⁴.

Radioterapie je u lokálně a lokoregionálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic základní léčebnou metodou. Při aplikaci „standardních“ dávek jsou však výsledky neuspokojivé. Medián přežití se udává kolem 10 měsíců a pětileté přežití 5–10 %. Vinu na tom nemá jen velká tendence k zakládání vzdálených metastáz, ale i velmi vysoké procento lokálního selhání. Arriagada et al. srovnávali ve své bezchybně provedené studii účinnost razantní kombinované chemoradioterapie se samostatným ozařováním⁴⁵. Ačkoliv byla u skupiny, léčené kombinovanou terapií, zjištěna statisticky významně nižší incidence vzdálených metastáz (45% vs 67%, p<0,001), procento lokální kontroly bylo podobné (17% vs 15%). Zvýšení efektu lokální terapie je tedy u onemocnění s tak vysokou incidencí eminentně důležité.

Tabulka 4. Výsledky studií 3DCRT karcinomu prostaty

Autor	Soubor	Dávka (Gy)	Doba sledování (medián, měsíce)	Výsledek	Poznámka
Sandler HM et al., 1995 ⁵⁴	721 (537 T 1/T2)	59,4–80,4 (medián 68,4)	20,4	3% Gr. 3/4 toxicita v 5 letech	Retrospektivní hodnocení
Leibel et al., 1996 ¹⁷	600	64,8–66,6; 70,3; 75,6; 80,1	36	3-y bNED 92% pro favourable group, 0,7% Gr. 3/4 toxicita	Dose-escalation study
Forman JD et al., 1996 ⁵⁶	49, „lokálně pokročilé“	78; 82,8 (obě hyperfrakcionace)	20	0% Gr. 3/4 toxicita	Dose escalation study. Plánovaná eskalace dávky na 87,4Gy
Pollack A et al., 1996 ⁵⁶	60 (T2–T4)	78 vs 70	36	0% Gr. 3/4 toxicita	
Zierhut et al., 1997 ⁵⁷	32 pts B2/C	63,9 +4,9	20	0% Gr. 3/4 toxicita. 1 relaps	
Fukunaga- Johnson et al., 1997 ⁵⁸	707 (603 T1/T2)	69 (medián)	36	75%–84% 5-y bNED pro favourable group. 3% Gr. 3/4 toxicita	Retrospektivní hodnocení
Pollack A et al., 1997 ⁵⁹	938 (T1–T4)	60–70 vs 74–78	40	Evidentní závislost bNED na dávce	

Komplikovaný a naprosto odlišný charakter a spektrum očekávané toxicity při ozařování plicní léze ve srovnání s tumorem prostaty zpozdil výsledky klinických studií⁴⁶. Aplikaci inverzní metody plánování je obtížnější¹⁸. Sibley et al. aplikovali standardní dávku 60–70 Gy (medián 66 Gy) technikou 3DCRT u 37 pacientů stádia III⁴⁷. Zjistili velmi dobrou toleranci – jen u 2 pacientů se vyvinula přechodná pneumonitida. V plánu je eskalace dávky. Tuto provedli důsledným způsobem Robertson et al.⁴⁸. Do oblasti makroskopického tumoru aplikovali až 92,4 Gy a v předběžné zprávě uvádějí, že se u žádného pacienta nevyvinuly klinické známky radiační pneumonitidy. Naopak Graham et al. varují před razantní eskalací dávky⁴⁹. Zdá se, že odhad rizika komplikací jsou zásadně závislé na velikosti ozařovaného objemu^{50, 51}.

U tumoru ORL oblasti je oproti karcinomu prostaty i plic situace technicky snažší z důvodu preciznější a jednodušší immobilizace. Stále ovšem přetrvává značná nejednotnost v indikacích a velikosti ozářeného objemu při elektivní iradiaci krku. To je ovšem pro aplikaci konformní radioterapie zásadní nedostatek⁵². Nádory CNS jsou v mnoha případech dobře definované zobrazovacími metodami a zaměření může být velmi přesné. To vedlo k vývoji radiochirurgických technik, které se uplatňují jak

u benigních i maligních nádorových onemocnění, tak u cévních malformací. 3DCRT je však v mnoha případech u maligních tumorů vážným konkurentem radiochirurgie. Např. pouze u asi 20 % případů maligního astrocytoma je možno účinně aplikovat radiochirurgický přístup⁴⁶. Jednorázové ozáření je evidentně nevýhodné z radiobiologického hlediska. Navíc pokrok ve fyzice a robotice do značné míry setřel technologické výhody radiochirurgie⁵³. Klinické studie s 3DCRT u tumorů CNS jsou zatím v začátcích.

Závěr

Všeobecně je možno říci, že předběžné výsledky 3DCRT jsou slibné, avšak vzhledem k charakteru klinických studií v radioterapii je nutno ve většině případů označit za předběžné. Je nepochybně, že klíčem k úspěchu při aplikaci konformní radioterapie je široké erudice radiačního onkologa, podložená zkušenosťí v klasické moderní radioterapii. Solidní zázemí, především v téměř radiačních fyziků a zkušených ozařovacích laborantek, je nepostradatelné. Snaha o aplikaci 3DCRT bez této předpokladů je velice problematická, popřípadě zatížená vysokým rizikem poškození pacienta. Nezbytné jsou extenzivní preklinické a klinické testy.

Literatura

1. Ling C. C., Fuks Z.: Conformal radiation treatment: a critical appraisal. *Eur. J. Cancer* 31, 1995, 799–803.
2. Dahl O., Kardamakis D., Lind B., Rosewald J. C.: Current status of conformal radiotherapy. *Acta Oncol.* 35, 1996, 41–57.
3. van't Riet A., Mak A. C., Moerland M. A., Elders L. H., van der Zee W. A.: Conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 1997, 731–736.
4. Vijayakumar S., Chen G. T.: Implementation of three dimensional conformal radiation therapy: prospects, opportunities, and challenges. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 979–983.
5. Levitt S. H., Khan F. M., Higgins P. D., Nierengarten M. B.: Cost-benefit analysis of 3D conformal radiation therapy. *Strahlenther Onkol.* 173, 1997, 441–443.
6. Glatstein E., Lichten A. S., Fraass B. A., van de Geijn J.: The Imaging Revolution and Radiation Oncology: Use of CT, Ultrasound, and NMR for Localization, Treatment Planning and Treatment Delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 1985, 299–314.
7. Kolitsi Z., Dahl O., Van Loon R. et al.: Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother. Oncol.* 45, 1997, 217–223.
8. Kubo H. D., Hill B. C.: Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys. Med. Biol.* 41, 1996, 83–91.
9. Schad L., Lott S., Schmitt F., Sturm V., Lorenz W. J.: Correction of Spatial Distortion in MR Imaging: A Prerequisite for Accurate Stereotaxy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 11, 1987, 499–505.
10. Khoo V. S., Dearnaley D. P., Finnigan D. J., Padhani A., Tanner S. F., Leach M. O.: Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiother. Oncol.* 42, 1997, 1–15.
11. Goitein M., Abrams M.: Multi-dimensional treatment planning: I. Delineation of anatomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 1983, 777–787.
12. Dowsett R. J., Galvin J. M., Cheng E., Smith R., Epperson R., Harris R., Henze G., Needham M., Payne R., Peterson M. A. et al.: Contouring structures for 3-dimensional treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 1992, 1083–1088.
13. Belish R., Pontvert D., Rosenwald J. C., Gaboriaud G.: Automatic three-dimensional expansion of structures applied to determination of the clinical target volume in conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 1997, 689–96.
14. Fraass B. A., McShan D. L., Kessler M. L., Matrone G. M., Lewis J. D., Weaver T. A.: A computer-controlled conformal radiotherapy system. I: Overview. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 1139–57.
15. Oldham M., Neal A., Webb S.: A comparison of conventional ‚forward planning‘ with inverse planning for 3D conformal radiotherapy of the prostate. *Radiother. Oncol.* 35, 1995, 248–62.
16. Oldham M., Webb S.: The optimization and inherent limitations of 3D conformal radiotherapy treatment plans of the prostate. *Br. J. Radiol.* 68, 1995, 882–93.
17. Leibel S., Zelefsky M., Kutcher G., Burman C., Kelson S., Fuks Z.: Three-dimensional conformal radiation for prostate cancer: interim results of a dose-escalation study. *Anti-Cancer Treatment Sixth International Congress*, kongresová abstrakta, s. 126. Paříž, 6.–9. 2. 1996.
18. Mohan R., Wang X., Jackson A. et al.: The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiother. Oncol.* 32, 1994, 232–248.

19. Brix F., Christiansten R., Hancken C.: Field-integrated dose modification. I: Clinical significance of the procedure. *Srahlenther Onkol.* 163, 1987, 391–399.
20. Jensen J. M., Brix F., Hancken C., Hebbingshaus D.: Field-integrated dosage modification (FIDM). 2. The physical principles of the procedure. *Srahlenther Onkol.* 164, 1988, 85–90.
21. Brewster L., Mohan R., Mageras G., Burman C., Leibel S., Fuks Z.: Three dimensional conformal treatment planning with multileaf collimators. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 1081–1089.
22. Fernandez E. M., Shenthal G. S., Mayles W. P., Dearnaley D. P.: The acceptability of a multileaf collimator as a replacement for conventional blocks. *Radiother. Oncol.* 36, 1995, 65–74.
23. Roach M., 3rd, Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiother. Oncol.* 40, 1996, 85–7.
24. Niemierko A., Uriel M., Goitein M.: Optimization of 3DCRT radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23, 1992, 99–108.
25. Lyman, J. T., Wolbarst, A. B.: Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 1987, 103–109.
26. Wang X. H., Mohan R., Jackson A., Leibel S. A., Fuks Z., Ling C. C.: Optimization of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother. Oncol.* 37, 1995, 140–152.
27. Gerber R. L., Marks J. E., Purdy J. A.: The use of thermal plastic for immobilization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8, 1982, 1460–1462.
28. Cheng C. W., Chin L. M., Kijewski P. K.: A coordinate transfer of anatomical information from CT to treatment simulation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13, 1987, 1559–1569.
29. Russell A. H.: Contemporary radiation treatment planning for patients with cancer of the uterine cervix. *Semin. Oncol.* 21, 1994, 30–41.
30. Roach M. 3rd, Faillace Akazawa P., Malfatti C., Holland J., Hricak H. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 1996, 1011–8.
31. Rudat V., Schraube P., Oetzel D., Zierhut D., Flentje M., Wannenmacher M.: Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 1996, 1027–34.
32. Milliken B. D., Rubin S. J., Hamilton R. J., Johnson L. S., Chen G. T.: Performance of a video-imagesubtraction-based patient positioning system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 1997, 855–66.
33. Kessler M. L., McShan D. L., Fraass B. A.: A computer-controlled conformal radiotherapy system. III: Graphical simulation and monitoring of treatment delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 1173–80.
34. Wang X., Spirov S., LoSasso T., Stein J., Chui C. S., Mohan B.: Dosimetric verification of intensity modulated fields. *Med. Phys.* 23, 1996, 317–27.
35. Zámečník J.: Radioterapie. Avicenum, Praha 1982, 240–243.
36. Followill D., Geis P., Boyer A.: Estimates of whole body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 1997, 667–72.
37. Perez C. A., Michalski J., Ballard S., Drzymala R., Kobeissi B. J., Lockett M. A., Wasserman T. H.: Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 1997, 875–883.
38. Dale R. G., Jones B.: Radiobiologically based assessments of the net costs of fractionated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36, 1996, 739–746.
39. Wachter S., Gerschner N., Dieckmann K., Stampfer M., Hawliczek R., Potter R.: Dreidimensional geplante kleinervolumige Konformationsbestrahlung des lokalen Prostatakarzinoms. *Srahlenther Onkol.* 173, 1997, 253–60.
40. Jackson A., Kutcher G. J., Yorke E. D.: Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med. Phys.* 20, 1993, 613–625.
41. Roach M. 3rd, Pickett B., Weil M., Verhey L.: The „critical volume tolerance method“ for estimating the limits of dose escalation during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35, 1996, 1019–25.
42. Emami B., Purdy J. A., Simpson J. R., Harms W., Gerber R., Wippold J. F.: 3-D conformal radiotherapy in head and neck cancer. The Washington University experience. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 29, 1996, 207–20.
43. Marsh L., Eisbruch A., Watson B., Martel M. K.: Treatment planning for parotid sparing in the patient requiring bilateral neck irradiation. *Med. Dosim.* 21, 1996, 7–13.
44. Bonin S. R., Hanlon A. L., Lee W. R., Movsas B. al-Saleem T. I., Hanks G. E.: Evidence of increased failure in the treatment of prostate carcinoma patients who have perineural invasion treated with threedimensional conformal radiation therapy. *Cancer* 79, 1997, 75–80.
45. Ariagada R., Le Chevallier T., Quoix E., Ruffin P., de Cremona H., Douillard J. Y., Tarayer M., Pignon J. P., Laplanche A.: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 20, 1991, 1183–90.
46. Robertson J. M., Kessler M. L., Lawrence T. S.: Clinical results of three-dimensional conformal irradiation. *J. Natl. Cancer. Inst.* 86, 1994, 968–974.
47. Sibley G. S., Mundt A. J., Shapiro C., Jacobs R., Chen G., Weichselbaum R., Vijayakumar S.: The treatment of stage III nonsmall cell lung cancer using high dose conformal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 1001–7.
48. Robertson J. M., Ten Haken R. K., Hazuka M. B., Turrisi A. T., Martel M. K., Pu A. T., Littles J. F., Martinez F. J., Francis I. R., Quint L. E., Lichter A. S.: Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 1997, 1079–1085.
49. Graham M. V., Purdy J. A., Emami B., Matthews J. W., Harms W. B.: Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 993–1000.
50. Armstrong J., Raben A., Zelefsky M., Burt M., Leibel S., Burman C., Kutcher G., Harrison L., Hahn C., Ginsberg R., Rusch V., Kris M., Fuks Z., Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* 44, 1997, 17–22.
51. Robertson J. M., Ten Haken R. K., Hazuka M. B., Turrisi A. T., Martel M. K., Pu A. T., Littles J. F., Martinez F. J., Francis I. R., Quint L. E., Lichter A. S.: Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 1997, 1079–1085.
52. Nowak P., van Dieren E., van Sornsen de Koste J., van der Est H., Heijmen B., Levendag P.: Treatment portals for elective radiotherapy of the neck: an inventory in The Netherlands. *Radiother. Oncol.* 43, 1997, 81–6.
53. Mehta M. P.: The physical, biologic, and clinical basis of radiosurgery. *Curr. Probl. Cancer.* 19, 1995, 265–329.
54. Sandler H. M., McLaughlin P. W., Ten Haken R. K., Addison H., Forman J., Lichter A.: Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1995, 797–801.
55. Forman J. D., Duclos M., Shamsa F., Porter A. T., Orton C.: Hyperfractionated conformal radiotherapy in locally advanced prostate cancer: results of a dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33, 1996, 655–62.
56. Pollack A., Zagars G. K., Starkshall G., Childress C. H., Koplin S., Boyer A. L., Rosen I. I.: Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 1996, 555–64.
57. Zierhut D., Flentje M., Sroka Perez G., Rudat V., Engenhart Cabili R., Wannenmacher M.: Klinische Konformierende Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms: akute Toleranz und frühe Wirksamkeit. *Srahlenther Onkol.* 173, 1997, 98–105.
58. Fukunaga Johnson N., Sandler H. M., McLaughlin PW., Strawderman M. S., Grival K. H., Kish K. E., Lichter A. S.: Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 38, 1997, 311–7.
59. Pollack A., Zagars G. K.: External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 1997, 1011–1018.

informace

NADAČNÍ FOND DR. PAULA JANSSENA
vypisuje soutěž
o „Hynkovu cenu“ pro původní práci a „Heřmanského cenu“ pro monografii v oboru hematologie za rok 1998.

Do soutěže budou zařazeny všechny práce, které budou zaslány do sídla nadace nejpozději 30. 6. 1999 a budou splňovat tato kritéria:

- publikace v České republice či v zahraničí v roce 1998
- autor je občanem ČR

Zasláná sdělení budou posouzena odbornou komisí jmenovanou výborem HS ČLS JEP. Při hodnocení bude přihlednuto k aktuálnosti zpracované problematiky, přínosu pro další rozvoj bádání v oboru, originalitě myšlenek i formě zpracování.

Soutěž bude dotována celkovou částkou 50 000 Kč. V případě udělení obou cen bude tato částka rozdělena rovným dílem. Výsledky budou vyhlášeny na XII. Českém a Slovenském hematologickém a transfuziologickém sjezdu s mezinárodní účastí v Olomouci, 1.–4. září 1999.

Do soutěže lze zaslat jak jednotlivá časopisecká sdělení, tak i ucelený soubor prací, monografie, učebnice apod., pokud vyhovují výše uvedeným podmínkám.

Zájemce o účast v soutěži prosíme, aby svá sdělení zasílali do sídla nadace na adresu:

MUDr. Otakar Obr, CSc.
Janssen – Cilag
Na Radosti 399
155 25 Praha 5 – Zličín