

Onko-otázky, které přežily 40 let

V dubnu 1976, už po 40 letech své předchozí činnosti, získal onkologický ústav na Žlutém kopci v Brně statut zařízení s celostátní působností a byl přejmenován na Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie (VÚKEO). Právě v té době jsem začal jako medik pravidelně fiškusovat na chirurgickém oddělení tohoto ústavu. To již po bazální zkušenosti s nádory na I. patologii ve FN u Svaté Anny, kterou vedl prof. MUDr. Jaroslav Švejda, DrSc. a který se posléze jako nový ředitel VÚKEO zásadně zasloužil o pozdvižení ústavu z podřízenosti Krajskému ústavu národního zdraví.

Vizí, úkolů, nadšení a nadšenců bylo v ústavu dostatek a k jejich sdílení byl vlídně vtažen i tápající naivní medik. K vizím tehdejšího týmu kvalifikovaných osobností kolem prof. Švejdy jako byli pánové Mechl, Kovařík, Kolář, Kotas, Konečný, Malíř, Tačev, Kabela, Strnad, Pačovský, Kučera, Vermousek či kolegyně Ptáčková, Kudličková, Svobodová, Hlávková, Sakalová a další patřila také snaha pořádat v Brně každoročně v jarních měsících pravidelné konference československých onkologů. To vše koordinované i se slovenskými kolegy vedenými prof. Thurzem, kteří organizovali podobná setkání zase na podzim. Česko-slovenské vztahy měly tehdy zcela jiný rozměr, šlo v té době ostatně o jeden stát. Ke specialitám patřily i meziregionální vazby, jako třeba iniciativa Brko (Brno-Košice), ale i další, na úrovni výzkumné i klinické.

Potěšilo mě, když jsem byl jako pouhý medik přizván či připuštěn, abych se zúčastnil první přípravné konference Brněnských onkologických dnů (BOD), tehdy jen jednodenního symposia. Připravoval jsem se nadšeně a důkladně pročítáním dostupných studijních materiálů, jako byly Patologie novotvarů prof. Škorpila z roku 1951, útlá brněnská skripta Klinická onkologie a radioterapie Ilji Dubinina z roku 1972 a vlastní poznámky ze Švejdivých přednášek z patologické anatomie, z nichž vždycky tak či onak prosakovala jeho oblíbená onko-

logická problematika. Ať už jako téma hlavní nebo jen jako paralela při vysvětlování témat jiných. Vše konec konců bylo (a stále je) o buněčné proliferaci, diferenciaci, klonální selekci a chování buněčných ekosystémů, ačkoli tušeny byly už i onkogeny jako derivát onkovirů. Byla to vzrušující doba plná naděje, že už brzy onen pravý Objev přijde.

Živě si vzpomínám, že jsem v přípravě zakoupil v papírnictví nový růžový školní sešitek formátu A5 za 50 haléřů, abych si z první „žlutokopecské“ konference všechno řádně zapsal. Byla to tak moje první investice do oboru. Pak už jsme do sebe s onkologií vzájemně investovali po celých 40 let, což trvá dosud. Vlastně to byla moje první odborná konference vůbec. Konala se v tehdejší ústavním kinosále za účasti významných osobností jak z Prahy (Dienstbier, Koutecký, Kubec, Bek, Klener), tak z Bratislavy (Thurzo, Koza) a Košic (Matula). Vědění, věda a moudrost tam přímo visely ve vzduchu, náklady byly minimální, možná blízké nule. Myšlenek a nápadů však bylo hojně.

Některé tehdy řešené otázky jsem v sešitku za 50 haléřů uchoval a nejsem si jist, že na ně umíme po 40 letech dobře odpovědět. Možná si už prosté otázky ani neklademe. Máme přece jasné detailní odpovědi v guidelines, návodech, zahraničních randomizovaných studiích a firemních materiálech „firemníků“ i firemních přednáškách odborníků. Svět je už přece plný všech informací o všem. Zdá se, že myslet a vymýšlet tolik netřeba a kriticky už vůbec. Stačí „zasurfovat“ na webu, „googlovat“ a „vygooglované“ přenést pomocí kláves Ctrl+C/Ctrl+V pro zřetřejší sdělení, pozítří už zapomenuté. Máme soumrak filozofů a romantiků, je čas pragmatiků a mediátorů. Žijeme v době onkologie založené na průkazné evidenci, na víře v evidenci nevlastní, na víře v publikované, tedy nezřídka v mlžné konfidenci spoluvěrců.

Onkologie byla před 40 lety jistě jiná, spíše poháněna párou, ale více párou vlastní mysli a osobní zkušenosti. Klinická onkologie před érou počítačů,

flexibilních endoskopů, sonografů, digitálních radiografií, CT, MRI, PET, laboratorních analyzátorů všech typů, jednotek intenzivní péče, staplerové, laparoskopické a robotické operativy, se jen s několika cytostatiky, rentgenovým a kobaltovým ozařovačem provozovala hůře, více osudově, hodně srdcem.

Jak jsme tedy pokročili v odpovědích na některé otázky položené a zaznamenané z prvního jednání brněnských onkologických dní BOD před 40 lety? Vybírám sedm z nich. Snad pro údajně šťastné číslo 7, že tak budou se štěstím po dalším čtyřicetiletí třeba už trvale zodpovězeny.

1) Dokážeme zachytit nádorové onemocnění pouhým vyšetřením z krve?

V nadšení z tehdy 10 let starého objevu CEA *Goldieho s Coldmanem (1965)* se zdánlivě otevírala nová lákavá cesta snadné detekce a monitoringu nádorových onemocnění. Zatím jsme stále na cestě asi s dvacítkou markerů pro monitoring a s pochybami o plošném přínosu zatím jediného časného markeru v séru, tedy PSA. Ovšem i s novými sny o tzv. tekutých (*liquid*) biopsiích, kde snad zachytíme potřebné z potrhaných fragmentů nukleových kyselin, nepochybně s problémy.

2) Dokážeme v praxi synchronizovat cyklus nádorových buněk, a zajistit tak účinnost léčby vhodnými kombinacemi fázově specifických cytostatik?

Běžně to u solidních nádorů *in vivo* nedokážeme a už se o to ani moc nesnažíme. Jako nejvhodnější režim volíme statisticky nejúspěšnější kombinaci z randomizovaných klinických studií, tedy přímo z klinických pokusů, neboť je to tak praktičtější a pro plošnou komercializaci produktu rychlejší. Statisticky je to správné, eticky ošetřené souhlasem, na individuální efekt se však u každého případu čeká vždy s napětím i v době tzv. personalizované medicíny, kterou si dosud jen namlouváme. Po všech těch jednáních o chemoterapii založené na kinetice nádorového růstu i repopulační *Nortonově*

teorii a řadě jiných nám zůstalo pro mezigenerační povědomí pro praxi pramálo. Říkáme si, že to nevedí, protože klíčové v progresi jsou stejně jen kmenové buňky či progenitory, ale s těmi si zase nijak pohrávat neumíme. A k tomu dlí většina buněk stejně mimo cyklus, takzvaně dřímá nebo sní jako *dreaming cells*.

3) Jaký je pro klinickou praxi rozdíl mezi účinkem cytostatickým a cytotoxickým?

Už to ani moc nedělíme. Už nerozlišujeme mezi nepochybným zabitím nádorové buňky a dočasnou blokádu její proliferace na receptoru nebo v jedné signální dráze. A to v naději, že aby přežil, si nádor nenalezne dráhu jinou, že se s dočasnou blokádu nevyrovná jinak. Místo termínu *receptorově specifická* spíše volíme marketingový a mlhavější název *biologická* léčba. A tu si teď „vygoogluje“ a žádá každý. Proč má dočasná blokáda jednoho receptoru či jedné signální dráhy nádorovou buňku skutečně zabít, se nijak zvlášť nevysvětluje. Třeba se buňka cítí zásahem nějak dotčena a spáchá smutnou sebevraždu apoptózou. O té už naopak víme mnohé, co jsme kdysi netušili, ale navodí ji nezřídka leccos, ostatně i sám čas.

4) Je částicová radioterapie vhodnější a účinnější než fotonová?

Otcové zakladatelé by se pokroku v radioterapii divili a někteří se ještě diví. Fotonově jsme se významně vyvinuli od rentgenu přes kobalt, cesium a betatron k lineárním urychlovačům s tvarově konformními, dávkově modulovanými, pohybovými a 4D technikami a výhradně počítačovým plánováním. Přechodně jsme si před lety v MOÚ zaexperimentovali s brachyterapií neutrony z kalifornia a zůstali fotonům věrni. Urychlené protony v metropoli umíme zaplatit až několikrát násobně, aniž tak úplně víme proč, ale jsou teď sexy a soukromou hyperinvesticí je nutno společným úsilím čestně splatit. Jak a za kolik však dodat do nádoru onu ničivou energii dosud diskutujeme, zejména mezi neodborníky a v médiích.

5) Je lépe nádor operovat primárně nebo až po předoperační léčbě zářením a cytostatiky?

Zdánlivě je jasno. Neoadjuvance čili předoperační onkoterapie u řady solidních nádorů frčí. Někdy až tak, že necháváme řadu měsíců růst nádor léčbou nepříliš dotčený, případně ho trochu i přiživíme perturbacemi diverzity a klonální selekcí toho horšího v něm. Ve slušné společnosti se však dávají na odív jen pozitivní příklady, o negativních gentlemani nemluví. Podporujeme možnost *in vivo* testovat, jak ona terapie na měřitelném nádoru předoperačně funguje, a odhadnout, jak to asi bude při progresi v budoucnu. Prý to lépe vyřeší až personalizovaná medicína. Medicína však, hlavně v chirurgii, od nepaměti ani jiná než personalizovaná nebyla, lišily se jen náhledy a prostředky. Každý vždy vlastně byl a je sólo případ.

6) Má při klinicky nepřítomném nádoru smysl adjuvantní léčba a kde se vlastně ono subklinické nádorové reziduum skrývá?

U některých solidních nádorů je adjuvance současným užitečným standardem, u jiných doporučena není. Proč některé adjuvantně léčit a jiné nikoli nezávisí tolik na biologickém pochopení, ale na výsledcích kontrolovaných klinických studií. Metaanalýzy publikovaných studií pak něco potvrdí, jiné nikoli. Pouhé populační studie ze života však kontrolovanou studii nevyvrátí, neboť jsou prý nevědecké. Život však běží dosti populačně, bez randomizace, často populisticky. Život sám je zjevně nevědecký, protože je multifaktoriální, pacientem a doktorem počínaje, podnebím, náladou, zdravotním systémem a platbami pojištěn za léčbu konče. O subklinicky perzistujících nádorových buňkách toho víme zatím pramálo. Kdesi klidově dřímajícím buňkám (*dreaming cells*) je chemoterapie asi lhostejná. Myslíme si, že ona rezidua nádoru umíme nalézt v krvi či kostní dřeni, ale kdo ví, kde jsou ukryty ve skutečnosti. Objeví se nakonec stejně tam, kde se jim daří nejlépe. Často třeba v játrech a plicích, naopak nikdy v led-

vinách i přes jejich mocný minutový průtok.

Inu *Ewingova seed and soil* hypotéza je odedávna platná, stále tajemná a bez kontroly. Subklinickou diseminací cíleně hledáme, jen když dostaneme výzkumný grant a pro publikační impakt. Pro impakt do klinické praxe se s tím nijak netlačíme. Adjuvanci tak při daném typu nádoru a stadiu dostanou buď všichni, nebo nikdo. Je to společensky spravedlivé, individuálně už méně. Komu adjuvanci nenabízet, nám prý brzy napoví první vlašťovky komerčních prediktivních testů – nejsou nijak levné a budou tudíž velmi žádané. Nicméně, moc jsme se s tím věděním o reziduálních nádorových buňkách zatím neposunuli, jen je tušíme a klinicky zjevná recidiva časem nejistotu sama vyřeší.

7) Jak nejlépe zajistit registraci, analýzu a využívání onkologických dat?

Národní onkologický registr založený v roce 1977 jsme se ctí naplňovali, kultivovali i chránili v zájmu nemocných před mocnými. Proto také umíme už 38 let popsat to, co mnohé státy či obory zatím neumějí. Není úplně pochopitelné, proč je stále nutný takový boj ve snaze mít přehled o datech a výkazy o práci. Třeba bankéři nebo myslivci by problém nechápali, bez obojího se neobejdou. A tak dosud bojujeme, abychom veškeré údaje – každodenně dodávané zdravotním pojišťovnám o onkologicky nemocných z nemocnic a ambulancí – mohli také ve prospěch onkologicky nemocných v nemocnicích a ambulancích používat. Říkáme tomu novela zákona 372 o zdravotních službách. Ukáže se na ní, zda to, co o onkologii vědět můžeme, také vědět chceme, o což již usilovali otcové-zakladatelé před 40 lety.

Vlastně na všech podobných remiscenčních povídkách na téma *bylo-nebylo* vždy je a bude důležité jen to, co nakonec *zbylo*. Zbyly i výše uvedené otázky.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno