

ČAS MYSLET POZITIVNÍ

TIME TO THINK POSITIVE

HORVATH T. A.

CHIRURGICKÁ KLINIKA FN BRNO-BOHUNICE

Souhrn: Přehled současných názorů na časnou diagnostiku a léčbu nádorů plic.

Klíčová slova: karcinogeneza, intraepiteliální neoplazie, časný nádor plic, diagnóza, terapie

Summary: An overview focused on early lung cancer diagnosis and management.

Key words: Carcinogenesis, Intraepithelial Neoplasia, Early Lung Cancer, Diagnosis, Management

Můj třetí pracovní pobyt na Tokyo Medical University v září 2000 byl zaměřený na diagnostiku a léčbu časného bronchogenního karcinomu z hlediska chirurgického, endoskopického, paraklinického, cyto- a histopatologického i na perspektivy aplikace nových poznatků vědy v klinické praxi. Zahájili jsme společnou práci na výzkumu karcinogenezy v rizikové skupině pracovníků českých uranových dolů. Věnoval jsem se teoretickým i praktickým otázkám fotodynamické léčby a mezi jiným se také aktivně zúčastnil 9. světové konference o plicní rakovině. Hlavní proudy informačního cyklonu o bronchogenním karcinomu bortí dosavadní představy jako domečky z karet. Hladiny poklidných zátok starých zvyků se vlní prudkým větrem nových skutečností a vzdouvají pod náporom vláhlého deště vidění starších faktů z nových poloh. Luc Thiberville (Rouen, Francie) to shrnuje do tří slov:

Algoritmy musíme změnit.

Je nepochybné, že každý z nás tak bude činit v jiných podmínkách a na základě jiných aspektů. Zároveň je však jisté, že síla tohoto imperativu neponechá nikoho stranou. Každý z nás se bude rozhodovat na základě svých zkušeností a názorů. Zahmeme-li do svých úvah výsledky práce odborníků předních ústavů oprostíme náš rozhodovací proces od zbytečných chyb. To však rozhodně neznamená ani pobídku k slepé servilitě blízkým anebo vzdáleným despotům, ani bezhlavý přenos cizích zvyků. Šakala, který žije v mazanderanské divočině chytne jenom mazanderanští psi.

Klinické výsledky se standardními diagnostickými přístupy zůstávají problematické a kurativa nemoci diagnostikované ve stadiu metastatického rozsevu neexistuje. Protože diagnóza plicní rakoviny na základě klinických příznaků je často fatální je potřeba soustředit diagnostiku do asymptomatického období zřejmá.

PARAKLINICKÁ DIAGNOSTIKA má svého předního reprezentanta ve Studii SPIRÁLNÍ CT diagnostiky rakoviny plic ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) C.I. Henschke et al. (N.York, USA), která prokazuje zvýšení detekce stadia I. o 80%! Spirální CT je pokládáno za pozitivní, prokazuje-li kontrola v časovém odstupu rostoucí periferní plicní lézi průměru několika milimetrů. Nicméně zbytek lézí je spojený

s regionálním metastazováním, protože tumor průměru několika milimetrů představuje více než miliardu buněk a může narůst do této velikosti jenom v tom případě, má-li cévní zásobení. Jednou z formálně i prakticky excelentních reflexí této skutečnosti je práce H. Coldringtona (Amsterdam, Holandsko): Jen u 26 % pacientů s klasicky rentgenograficky okultním plicním karcinomem (ROLC) je okultní karcinom indikován pro intraluminální bronchoskopickou léčbu (IBT) za splněných předpokladů velikosti tumoru pod 1cm², bez invaze do chrupavčité části stěny bronchu a viditelným distálním okrajem.

ENDOBONCHIÁLNÍ ULTRASONOGRAFIE (EBUS)

Přídání vyšetření EBUS ve spojení s autofluorescenční bronchoskopií (AFB) a klasickou bronchoskopií v bílém světle WLB zvyšuje pozitivní prediktivní hodnotu v endoskopické diagnostice centrálních časných lézí na 90 %, a to přidáním informace o bronchiální stěně a okolních strukturách, což přesvědčivě dokládají H.D. Becker (Bochum, Německo) a M. Tsuboi (Tokio, Japonsko) pro centrální léze.

N. Kurimoto (Hiroshima, Japonsko) upozorňuje na jiný potenciál EBUS, diagnostiku periferních plicních lézí, která vyžaduje vyšší frekvence UZ a značné zkušenosti v diferenciálně diagnostickém obraze.

Velmi zajímavý závěr o ekonomických aspektech použití POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET) v stagingu plicního karcinomu prezentuje H. van Tinteren (Amsterdam, Holandsko). Přidání PET k tradičnímu stagingu znamená vyhnout se zbytečné torakotomii u 20 % pacientů. Analýzou nákladů s ohledem na tuto skutečnost, nutnost hospitalizace, medikace atp. shledal, že přidáním PET diagnostiky do stávajících algoritmů plicního nádoru průměrnou cenu péče o nemocné karcinomem plic nezvýší!

Klinické úsilí se soustřeďuje na karcinogenezi. Zásadně důležité je zjištění nemoci omezené na respirační epitel, tj. předtím než může metastazovat.

DIAGNOSTIKA MOLEKULÁRNÍ

L. Mao (MD Anderson, USA) upozorňuje na podstatný význam

DNA metylace v kontrole genové transkripce: DNA hypermetylace hraje podstatnou roli v inaktivaci tumor supresorových genů a tím i v časně plicní karcinogeneze. Molekulární abnormality mají potenciál být biomarkery v odhadu rizika vzniku plicního karcinomu.

J. L. Mulshine (NCI Bethesda, USA) referuje o ověření 75-90 % pravděpodobnosti následného vývoje bronchogenního karcinomu u jedinců v jejichž sputu v lehké atypických epitelálních buňkách byla diagnostikována molekula heterogenního nukleárního ribonukleoproteinu A2B1 (hnRNP A2B1) a to ve studiích na třech rozdílných populacích. V pasáži o chemoprevenci podtrhuje význam přívodu medikamentu inhalační cestou, přičemž to zdůvodňuje velmi jednoduše: Proč přistupovat k 15 mililitrům bronchiálního epitelu přes cca 50 litrů tělesných tekutin a 5 litrů intravaskulárního volumu. Domníváte se, že orální přívod retinoidů směřující v první řadě k hepatálnímu RAR receptorům je tou pravou cestou k plicním RAR?

T. Hirano (Tokio, Japonsko) diskutuje význam tumor supresorů. Zdůrazňuje zejména význam (cytoplazmatického) stanovení p21 waf1 (wild-type p53-activated fragment 1) pro predikci vývoje spinocelulárního karcinomu z atypické bronchiální metaplasie, potenciálně premaligní léze a to jak p53 dependentní tak independentní inhibice aktivity CDK (cyklin dependentních kináz). V tomto smyslu je negativní imunohistochemický průkaz p21 waf1 v cytoplazmě buněk intraepiteliální neoplastické bronchiální léze korelátem vysoké pravděpodobnosti vývoje karcinomu v ní.

J. Hungová (Vancouver, BC Canada) dokládá protektivní a prediktivní funkci GSTp1 (glutathion S transferázy p1) v ochraně buňky proti konjugaci nebo redukci substancí tvořených karcinogenním metabolismem, z čehož plyne důležitost průkazu její přítomnosti pro předpověď rizika vzniku karcinomu v dysplastických bronchiálních lézích. Referuje dále o vyvinutí diagnostické metody koexpresí MDR1 (multi-drug resistance gene) MRP1 (multi resistance protein) a GSTp1 mRNA v drobném množství materiálu z kartáčkové bronchiální biopsie (brush).

A. F. Gazdar (Dallas, USA) shrnuje: Malobuněčný karcinom nepředchází žádné známé léze a vzniká v molekulárně abnormálním terénu, který je histologicky normální. Spinocelulární karcinom je spojen se sekvenčními morfologickými změnami bronchiální sliznice, zatímco periferní adenokarcinom by mohl být asociovaný s atypickou adenomatozní hyperplazií. Premaligní molekulární změny předcházející vzniku plicního karcinomu počínají v histologicky normálním bronchiálním epitelu. Delece 3p a 9p jsou velmi časně děje, inaktivace p53, exprese telomerázy a angiogeneze jsou události pozdní. Změny jsou v epitelu kuřáků a bývalých kuřáků přítomny v podobných frekvencích. Existují rozdíly mezi pohlavími. Kuřáci-muži mají více změn v centrálních dýchacích cestách a častější deleci 3p chromozomu. Dysplastické a molekulární změny přetrvávají po zanechání kouření. Molekulární poškození postihuje asi 30 % bronchiální výstelky dýchacích cest kuřáků. Tato ložiska jsou velmi malá, často menší než bronchiální biopsie. Porovnávací studie australské, japonské, americké (Texas) a čínské (Taiwan) populace potvrzují geografické rozdíly v DNA metylaci NSCLC plicních nádorů.

CYTOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA

Práce Stevena Lama (Vancouver BC, Kanada) Lung cancer control je zářným příkladem toho, co dokáže cílevědomá snaha, vědecká intuice, intelekt a odborně zralý tým.

Dr. Lam nejprve porovnává výtěžnost klasické cytologie sputa pro preinvasivní karcinom plic (St.0) se senzitivitou 10 až 15 % (specifita 95 %) s CAIA (Computer Assisted Image Analysis) v prospektivní multicentrické kanadsko-euro-americko-japonské klinické studii se senzitivitou 40% (pro adenokarcinom 60 %) St 0/1. Pak přechází k rozboru klíčových otázek studie, jejichž analýza a z ní vyplývající následná

opatření v podobě zlepšení algoritmu pro dešifrování buněk přinesly zlepšení výsledků detekce CAIA v Lung Cancer Prevention Centre British Columbia Cancer Agency na senzitivitu kolem 70 % pro st 0/1 plicních nádorů (80% pro adenokarcinom) při specificitě 90 % ! A to ještě není vše. Jejich pracovní hypotéza předpokládá dosažitelnost 70 % - 80 % senzitivity při 90 % - 95 % specificitě v kombinaci s nízkodávkovým spirálním CT.

DIAGNOSTIKA AUTOFLUORESCENČNÍ

Integrovanou součástí nového výše uvedeného diagnosticko-léčebného algoritmu British Columbia Cancer Center Vancouver je senzitivní metoda lokalizace lézí v podobě autofluorescenční bronchoskopie, která je v diagnostice preinvasivních lézí několikrát citlivější, než bronchoskopie v bílém světle. To potvrzuje též randomizovaná studie Autofluorescenční bronchoskopie LIFE versus konvenční bronchoskopie v bílém světle T.C. Kennedyho (Denver, CO, USA)

Autofluorescenční (LIFE) diagnostika premaligních lézí s následnou efektní intraluminální mikrochirurgií per biopsiam deklarovaná T. Sutedjou (Amsterdam, Holansko) a prezentace prokazující léčebný efekt takového postupu v rizikové skupině pracovníků uranových dolů za použití autofluorescenční (SAFE) techniky T. Horváth (Brno, CZ) tuto filozofii dále rozvíjí směrem k intervenci v časném intraepiteliálním stadiu nemoci.

Současné trendy a budoucí perspektivy FOTODYNAMICKÁ TERAPIE (PDT) představují E. S. Edell (Rochester, USA) a T. Okunaka (Tokio, Japonsko). Japonská i americká škola začínaly na tomto klinickém poli společně již v r. 1979-1980 a jejich názory jsou i dnes blízké: PDT je efektivní léčbou superficiálního spinocelulárního karcinomu, který neinfiltroval bronchiální chrupavku, má do 2 cm v průměru viditelný periferní okraj. V indikovaných případech je alternativou chirurgické resekce.

Za použití Photofrinu II dosahují Japonci (Tokyo Medical University) v léčbě časněho bronchogenního karcinomu 81 % kompletních remisí (CR), Američané (Mayo Clinic Rochester) 84 % CR. Japonci mají 16 %, Američané 22 % recidiv. Medián recidivy je 4,1 roku v japonském souboru a 2,7 roku v americkém.

Novou éru PDT lze očekávat s ukončením vývoje a klinického výzkumu nových fotosenzitizérů: pro delší vlnové délky světla, které mají hlubší penetraci do tkání a vyšší koncentraci aktivní látky v tumoru, kratší periodu fotosenzibilizace kůže, s větším uvolňováním kyslíkových radikálů v tumorózní tkáni. Zvláštní naděje v tomto směru je japonský preparát NPe6, pod firemním označením MACE.

O příznivých výsledcích jeho klinického testování referuje T. Okunaka. Použití medikamentu v zahraničí v brzké době zatím počítat nelze. V laserové technice tato éra již nastoupila s generací diodových laserů, které jsou jednoduché na obsluhu, dostatečně výkonné, skladnější i cenově přístupnější, než klasické zdroje monochromatického světla.

KLASICKÁ OTEVŘENÁ HRUDNÍ CHIRURGIE

Zde se s rozvojem diagnostických metod uplatňují dvě tendence: Na jedné straně se vynořuje určitá preference segmentektomie pro časná stadia plicního karcinomu, podepíraná zatím spíše filozofií parenchym šetřící chirurgie, než dlouhodobými výsledky. Ale první vlastovky tohoto japonského jara zanechaly hluboké engramy v myslích svých západních odborných rivalů, zvláště amerických. Takže i takový klasik americké hrudní chirurgie jakým je L. P. Faber (Chicago) cituje práci K. Kodamy (Japonsko), v níž má rozdíl pětiletého přežívání mezi pacienty po lobektomií a segmentektomií jen marginální statistickou diferencí.

Navíc prohlašuje, že podle jeho výsledků není žádný statistický rozdíl v pětiletém přežívání mezi pacienty po plicní lobektomií

a segmentektomii za předpokladu systematické mediastinální lymfadenektomie v přísných indikacích podle anatomické lokalizace tumoru, výsledků funkčních testů a výskytu sekundárních duplicit. To nemůže ponechat v klidu R. J. Ginsberga (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, N. York, USA), který zdůrazňuje, že zlatým standardem a adekvátním řešením plicního nádoru je lobektomie.

Tuto linii prosazují rovněž členové Lung Cancer Study Group. Kdopak ví nakolik jsou odborné potyčky gigantů opravdovými souboji a nakolik Shakespearovým „Totus mundus agit histrionem“. Každopádně je to zdroj hluboké radosti a silný stimul ke konfrontaci s vlastními zkušenostmi spojený s výzvou k pregnantním formulacím v prosazování vlastních postojů.

N. Tsubota (Hyogo Medical Center, Japonsko) preferuje rozšířenou (extended) segmentektomii pro malé plicní nádory. Vlastní princip operace je jednoduchý: Po vypreparování segmentálního bronchu se insuluje celý lalok vzduchem resp. směsí anestetických plynů a daný segmentální bronchus se zaskřípne. Pak daná plic se přestane být ventilována a zatím co je šitý jednotlivými nesmáčivými monofilamentozními stehy pahýl segmentektomovaného bronchu okolní segmenty kolabují, což zlepšuje demarkaci všech anatomicky potenciálně propojených hraničních oblastí parenchymu. Následuje segmentektomie, která je v tomto smyslu rozšířenou. Druhou výraznou tendencí je systematická mediastinální lymfadenektomie, která nalezá stále více přívrženců i na západě. A to navzdory dlouhému trvání operace (v průměru 6 hodin) i vyššímu procentu pooperačních komplikací, na prvním místě 3% ischemie bronchiálního pahýlu, prokazatelná bronchoskopicky, s celkovým 1% následné insuficience sutury bronchiálního pahýlu, protože dlouhodobé výsledky tohoto přístupu jsou pozoruhodné: ve výše citovaném K. Kodamově souboru 348 pacientů je pětileté přežití bez známek nemoci 93% při 7% lokálních recidiv u prvního stadia nemoci.

VIDEO-ASISTOVANÁ HRUDNÍ CHIRURGIE (VATS)

Ještě atraktivnější jsou výsledky M. Aoe (Nakayama, Japonsko) který referuje o souboru 64 pacientů resekovaných a lymfadenektomovaných VATS technikou pro plicní karcinom St. I C s 98% pětiletého přežívání. Přesvědčení o tom, že VATS vpravo včetně kompletní mediastinální lymfadenektomie je technicky lépe realizovatelná podporují i další důkazy (zdůrazňovaná potřeba adekvátního instrumentaria). Nicméně setkáváme se často s VATS přístupem k řešení malých periferních plicních nádorů atypickými resekcemi plicní tkáně endoskopickými variantami svorkovače (stapleru), po označení léze pod kontrolou CT s různými modifikacemi vlákno kotvícího háčku k označení oblasti lokalizace léze jak předvedl M. Tsuboi (Tokio). Případné definitivní řešení podle výsledků

histopatologie (Noguchiho klasifikace) otevřeným způsobem s lobektomií, či segmentektomií a systémovou mediastinální lymfadenektomií.

Dalšími novodobými tendencemi jsou radioizotopová 2mCi Tc99 detekce sentinelové uzliny. M. J. Liptay (Evanston, IL, USA) na rozdíl od jiných udává dokonce 92% úspěšnost, nevýhodou je značně dlouhý čas potřebný k detekci, a to až 42 až 160 minut (!). Její obdoba s aplikací patent blue paratumorálně v detekci sentinelové uzliny J. Tiffet (Londýn, V. Británie) je méně úspěšná (75%).

SYNCHROTRONNÍ RADIACE (SR) vzniká za předpokladu, že elektron letí téměř rychlostí světla je vázaný magnetickým polem. Japonské zařízení SPring 8, (Superphoton ring) je 8GeV urychlovač. Může produkovat široký rozsah záření od infračervené přes viditelnou oblast spektra k ultrafialovému a extrémně ultrafialovému a dále měkké i tvrdé rentgenové paprsky.

Experimentální práce spojených týmu Tokyo Medical University a Center for Advanced Science and Technology Hyogo, o níž referují T. Tsuchida a J. Chikawa směřuje k syntéze záměrů všech výše uvedených snah a jejich integraci do jediného diagnostického/potenciálně terapeutického výkonu. V experimentu na zvířeti je zde nativně studována struktura bronchiálního stromu a parenchymu plic až do úrovně plicních sklípků včetně. Reference o diagnostice plicních tumorů vyřazuje dech: V časovém odstupu 5 a 20 hodin po aplikaci monoL-aspartylaurochlorinu (AuNP6) s použitím RTG paprsků s energií fotonů 25keV je u nahé myši spolehlivě diagnostikován plicní tumor o průměru 5,1..2,0 nebo také 0,3 mm (tři desetiny milimetru)! Histopatologická charakteristika nádorů je ověřována sekci. Synchronní terapie za použití aurochlorinu je předmětem intenzivního teoretického studia. Stavba SPring 8 stála miliardu dolarů a roční provoz přijde na sto miliónů. Městečko Harima Science Garden City má tisíc stálých obyvatel, povětšinou vědeckých pracovníků s rodinami. Rada zaměstnanců pomocných profesí dojíždí z okolí.

Expertí nejrozumnějších japonských i zahraničních univerzit žijí, tvoří a relaxují Guest House Facilities – The Comfortable Place to Develop Creativity. Pokládají za značně pravděpodobné, že tvář současné medicíny se využitím možností, které toto zařízení nabízí se v průběhu následujících 10-20 let změní.

Hrdinské plavby mezi útesy nástrah pokročilé nemoci zvolna ztrácejí lesk. Vítr vane k jiným břehům. Otočme loď! Je tu čas myslet pozitivně.

Reference:

Lung Cancer, Journal of the International Association for the Study of Lung Cancer, Vol.29, Supplement 1,2, September 2000, Elsevier Publ.