

zprávy

OECI SCIENTIFIC MEETING AND GENERAL ASSEMBLY, ISTITUTO EUROPEO ONCOLOGIA, Milan, June 9-10, 2001

FAITV.,
Masarykův onkologický ústav Brno

Setkání probíhalo v prostorách IEO, mělo část odbornou a organizační, v odborné části byla hlavní problematikou otázka sentinelových biopsií z různých aspektů, další problematikou byla otázka chemoprevence.

1. U. Veronesi: Karcinom prsu

Prof. Veronesi se zdůraznil prokázanou skutečností, že disekce axilly u karcinomu prsu ani ve 30letém sledování nezlepšuje prognózu. Falešnou negativitu při vyšetřování sentinelové uzliny udává 3,2%, což nepřevyšuje falešnou negativitu při disekci axilly. Zmínil možnost jednoduchého odstranění sentinelové uzliny v oblasti vnitřní mamární žíly, obvykle ze stejného řezu jako odstranění tumoru v prsu. Uvedl také techniku vyšetření sentinelové uzliny na zmrzlo, kterou potom dále rozebral G. Viale.

2. N. Mozzillo: Melanom a jiné nádory

Ve svém úvodu uvedl hlavní oblasti aplikace techniky sentinelových uzlin kromě prsu.

Na prvním místě je to pochopitelně maligní melanom, kde je již jedná o téměř standardní proceduru, zdůraznil poměrně dlouhou dobu učení, ke zvládnutí této techniky je nutno minimálně 30 operací. Možnost dokonce i po proběhlé široké excizi, úspěšnost je však nižší.

U nádorů hlavy a krku se jedná o poměrně obtížnou oblast, a úspěšnost metody je výrazně nižší, udává se 12-41% falešně negativních nálezů, až 30% falešně pozitivních, ve více než 10% jsou přítomny mnohočetné sentinelové uzliny, a 18% sentinelových uzlin se nachází mimo klasické spádové oblasti. I přes tyto obtíže je však možnost vyhnout se radikální disekci nesmírným přínosem.

S vyšetřováním sentinelových uzlin u karcinomu žaludku jsou zatím menší zkušenosti, existuje však možnost i laparoskopického přístupu, především u drobných nádorů je výsledek rozhodující pro volbu mezi radikální gastrektomií s lymfadenektomií nebo lokální excizí žaludku.

U nádorů kolorekta je úspěšnost hledání sentinelové uzliny 70-100%, kromě zřetelně stágnu zde v některých případech vede ke změně rozsahu operace. U vulvárních nádorů je úspěšnost 83-100%, zde zjednodušuje i rozhodování o straně inguinální disekce.

Dále byla stručně zmíněna možnost vyšetřování sentinelových uzlin u nádorů plic, jícnu, štítnice a jater

3. G. Paganelli: Radioaktivní látky

Popsal možnosti radionavigovaného vyhledávání sentinelových uzlin. Podmínkou je kombinace s lymfoscintigrafií. Přesnost radionavigovaného vyhledávání závisí na velikosti partikul radioaktivního nosiče, optimální velikost, která zajistí vychytávání skutečně jen v první uzlině je cca 200-300nm. Velikost u komerčně dostupných preparátů je však výrazně nižší, konkrétně u t.č. jediného dostupného preparátu v EU (a asi i u nás) je cca 50nm. Tedy větší množství sentinelových uzlin je zčásti způsobeno průtokem do dalších uzlin. Doporučuje podávání dávek cca 0.1-0.3mCi Technicia 99. U karcinomu prsu, doporučuje podávání v malém množství, cca 0.2ml, podkožně nad tumor, nebo lépe peritumorálně, při intratumorálním podání až ve 30% nedochází k postupu nosiče, toto podání však lze s výhodou využít u nehmátných lézí k jejich předoperačnímu označení, současně s podáním hluboko pod tumor. (ROLL technika)

4. A. Giuliano: Modré barvivo

Popsal svou klasickou techniku s využitím barviva, sondu nevyužívá, doporučuje podání 3-5ml 1% lymfazurinu peritumorálně. Ve Spojených Státech je technika sentinelové biopsie prosazována jako standard, s doporučením následné disekce při pozitivitě sentinelové uzliny. Doporučuje histologické vyšetření z parafinových řezů, při sériovém prožerání, běžné vyšetření na zmrzlo nedoporučuje. Definitivní histologie dle jeho slov prodlužuje čekání o jeden, maximálně dva dny!

5. Chirurgické techniky u karcinomu prsu

A) V. Galimberti

Chirurgická technika u karcinomu prsu je doporučována většinou s použitím scintilační sondy, incize z axille délky cca 2-3 cm, při požití sondy nemusí být mimo eventuelní incizi pro disekci, zásadou je nepoškodit nervové cévní struktury, čímž by se miniinvasivita metody znehodnotila. Je-li přítomna, je vhodné odstranit i uzlina při v. mammaia interna.

Je možno použít lokální anesthii, kontraindikací k této je však obezita, zachycení sent. Uzliny v povodí v. mammaia interna a uzlina mimo I. etáž (tedy indikací lze stanovit až po lymfoscintigrafii). Znovu byla zmíněna možnost ROLL techniky (Radioguided Occult Lesion Localisation)

B) G. Canevese

Možnost sentinelové biopsie i po proběhlé lumpectomii, s injekcí do okrajů po excizi, výsledky lehce nižší, zdůrazněna nutnost velmi opatrného odstranění uzliny a vyhnout se pálení v okolí uzliny. Část mikrometastáz bývá při-

tomna těsně pod pouzdrem a po dekortikaci nebo poškození pálením nemusí být zachyceny.

6. O. E. Nieweg: Chirurgické techniky u melanomu:

Jednoznačně doporučí kombinace techniky modrého barviva a scintilační sondy (v našich podmínkách opět problém - chybění barviva). Jinak upozorněno na skutečnost, že v 7% případů je sentinelová uzlina mimo přirozenou spádovou oblast, falešná negativita se ukazuje být cca 10-22%. Je pozorován vysoký výskyt 13-18% intransitních metastáz při pozitivní sentinelové uzlině. Upozornil i na možnost nestejného výsledku, při opakovaných lymfoscintigrafických s odstupem 1 týdně až ve 12% případů rozdílný nález.

7. B. Luibonski: Chirurgické techniky u nádorů hlavy a krku:

Nastíněna byla historie krčních disekcí od radikálních krčních disekcí po dnešní regionální disekce. Existence poměrně přesně definovaných regionů a jejich spádovosti, s možností disekce příslušných regionů s relativně malou morbiditou potřebou používání techniky sentinelových biopsií v oblasti hlavy a krku poněkud snižuje, nicméně i zde se tato technika pomalu prosazuje.

8. S. Sahá: Chirurgické techniky u břišních nádorů:

Jedná se především o GIT nádory, konkrétně u kolorektálních nádorů je u 10-20% případů přítomna pouze mikrometastáza, k jejíž detekci je zapotřebí velmi důkladně vyšetřit uzlinu, v 69-72% se jedná o metastázy do 5mm. V případě kolorektálních nádorů se tedy nejedná ani tak o vyhnout se odstranění regionálních metastáz, které jsou standardními resekcemi odstraněny, jako spíše o označení uzlin, kterým má patolog věnovat zvýšenou pozornost. Je možnost použít scintilační sondu (problém aplikace nuklidu na sále), přednost je dávana barvivo. Autor požívá kombinaci vitální modří s 10% fluoresceinem, který září při osvětlení Woodovou lampou, a jehož výhodou je dobrá viditelnost i u oběžných pacientů. (Snad by fluoresceinem mohla být patentní modř nahrazena?) Barvení je v zásadě možné jak in situ, tak i ex vivo na preparátu. Autor upozorňuje na cca 5,4% případů, kdy sentinelová uzlina se nachází včetně metastáz mimo obvyklé hranice resekcí - například z coeca k lienální flexuře. Falešná negativita je cca 4%.

9. G. Viale: Použití zmrzlých řezů:

Metodika kompletního sériového zpracování na zmrzlo, používána v EIO, uzlina rozpolcená, sériově prokrájeno, 30 párů řezů po 50mm, je-li uzlina větší, dále krájeno po 100mm. Z každého řezu dva řezy, jeden k barvení HE, při suspekci na tomto se druhý barví imunohistochemicky na cytokeratin (EPOS). Postupuje se od středu, kde je největší pravděpodobnost záchytu k okrajům, pozitivní výsledek je ihned hlášen na sál, vyšetření údajně trvá 30-40minut. Průměrný počet pozitivních uzlin u Ca prsu udává na 34%, pravděpodobnost koreluje s velikostí: při pT1mic-4%, pT1a-5%, pT1b-20%, pT1c-39%, pT2-46%, pT3-66%, dále koreluje s histologickým typem, při fneulárním Čaje záchyt 0%, bez korelace se stavem SR, koreluje s přímou vaskulární invazí, při přítomnosti 69,7%, bez 22,8%.

22% pacientek s mikrometastázou v uzlině má další metastázu v axille, pravděpodobnost přítomnosti další metastázy v axille závisí na velikosti mikrometastázy, u mikrometa pod 1mm ve 15,6%, nad 1mm je 36,4%. Imunohistochemie není výrazně lepší než prosté barvení HE, doporučuje pouze při suspekci nebo nejasnosti. Otisková cytologie vhodná pouze u makroskopicky suspektních uzlin.

Možnost falešné pozitivivity, existují simulátory mikrometastázy:

- kapsulární névy
- benigní epiteliální inkluze
- možnost pasivního transportu epiteliálních buněk po traumatu - zde zcela nemožné odlišení

10. P.A. Ascierto: Úloha molekulárně biologických metod

Jedná se především o RT-PCR, která je schopna identifikovat jednu pozitivní buňku v 10 000 000 buněk. Jako signální molekuly lze použít u melanomu tyrosinázu, MUC8, p67, MelanA, GAPDH, za nejlepší se t.č. považována kombinace tyrosinazy a MelanA. Byla dokumentována studie, které prokazují zhoršené přežívání pacientů s pozitivní PCR v sentinelové uzlině při negativním histologickým nálezem. Zmíněna byla i možnost detekce v periferní krvi. Obecně jsou však tyto metody hodnoceny jako až příliš citlivé a tudíž produkující informace, které v současnosti neumíme dobře zhodnotit.

11. N. Cascinelli:

Ve svém příspěvku v zásadě zhodnotil výsledky studie WHO melanoma group, které spolu s jinými studii ukazují, že technika sentinelových biopsií u melanomu vyžaduje určitou dobu učení, a poté má prakticky stejné výsledky na všech pracovištích. Vedlejším produktem je pochopitelně zásadní rozdílný prognózy pacientů s pozitivním a negativním nálezem.

12. A. Goldhirsch: Adjuvantní terapie

Vystoupil s provokativním projevem, který de facto zpochybňuje jak snažení o zjevně stágnu sentinelovou biopsií, tak i vlastně disekce, vcelku logickou argumentací, že v současné strategii terapie karcinomu prsu, ale i mnoha jiných nádorů nehráje stav uzlin tak zásadní roli, jak je proklamováno, adjuvance je vřazována takřka do všech stádií. Pro rozhodování o adjuvancích jsou t.č. nejdůležitější informace o stavu steroidních receptorů, o mutacích HER2 a proliferaci pomocí ki67. V případě objevení se účinnějších léků

pak bude přesný staging zcela zbytečný, podobně jako dnes hraje jen podružnou roli v plánování terapie testikulárního karcinomu.

13. J. Van Den Steene: Úloha radioterapie

Přednáška do bloku sentinelových uzlin minimálně zapadající, ukazující zlepšení přežití a DFI po adjuvantním ozáření

14. A. Decensi: Farmakoprevence karcinomu prsu

Studie NSABP-P1 studie s podáváním Tamoxifenu zdravým ženám prokázala snížení výskytu invazivních a neinvazivních karcinomů, současně snížení počtu zlomenin, současně trojnásobné zvýšení endometriálních karcinomů, zvýšení výskytu tromboembolických příhod.

Jediným současným způsobem určení rizikovitosti je Gailova metoda dle anamnestických rizikových faktorů, která funguje na populaci, určení rizika pro jednotlivou ženu je nedostatečné. Ke zpřesnění je možno využít zhodnocení hormonálního stavu žehy, vyšetření genové a duktální laváž, kterou považuje za velmi přesnou metodu, při které je možno zachytit atypie, při nichž je až 5x zvýšené riziko, (až 20% žen ve věku 39 let má přítomen DCIS, LCIS nebo atypickou duktální hyperplazii).

K otázce dávkování tamoxifenu udává studii, při níž pacientkám před operací prsu byl nasazován tamoxifen v různých dávkách a hodnocena hladina Ki67, pokles byl stejný při podávání 20mg i 1mg.

V současné době je zkoumán jako prevence Raloxifen, který nemá endometriální účinek, probíhá studie STAR - TX versus Raloxifen.

V úvahu dále připadají inhibitory aromatáz, Anastrozol a letrozol, v kombinaci s TX však spíše zhoršení účinnosti.

Veškeré hormonální prevence však účinkují pouze na ER pozitivní, ER negativní tumory mají asi jinou etiologii, v rámci prevence zvažovány kombinace TX a statinů, TX a retinoidů, a TX a inhibitorů COX2.

15. R.W. Stockbrugger: Farmakoprevence kolorektálního karcinomu

Doporučen pozornosti Italský preventivní program.

Studie s prevencí zvýšeným přísunem vlákniny selhaly.

Kam a spolupracovníci v r 1988 publikovali pozorování, u nichž pacienti, z nějakého důvodu pravidelně užívající Aspirin měli o 50% snížený výskyt kolorektálních nádorů, vysoké snížení bylo i u karcinomů prsu. Toto pozorování bylo potvrzeno studií u pacientů s FAP, kde docházelo k redukci množství polypů. Zavedení do běžné praxe brání především velké množství krvácivých projevů.

Tyto projevy chybí u selektivních inhibitor cyklooxygenasy 2, teoreticky je možné ovlivnění supresí COX2 genu (funguje u myši).

Zkoušen celecoxib (Calobrex), který jeví minimální toxicitu, vykazuje jasnou aktivitu ve smyslu ústupu polypů i duodenálních plaků.

V organizační části byly předneseny zprávy o hospodaření, přijetí nových členů. Dále byla zhodnocena činnost jednotlivých sekcí, které jsou otevřeny všem zúčastněným institucím. Existuje zde skupina, která má na starosti vytvoření standardů, které jsou v zásadě hotovy ve Francii, nyní se pracuje na překladech, eventuálně úpravách tak, aby mohly fungovat jako Evropské standardy. Velmi zajímavý je projekt telematiky a telemedicíny, který umožňuje kromě jiného okamžité konzultace předních odborníků po celém světě a pomoc při zavádění nových technologií.

Další setkání se bude konat 10-12. Května 2002 v Lisabonu a jeho odborným programem bude léčení nádorů thyreoidálních a parathyreoidálních.