

SYSTÉMOVÉ ŘEŠENÍ

SYSTEMIC SOLUTION

HORVÁTH T. A.

LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn: Stav hrudní onkologie ve světle výzkumu a klinické praxe na 9. Světovém kongresu Mezinárodní fotodynamické asociace v japonském Miyazaki, květen 2003.

Klíčová slova: Endoskopie, fotodynamická léčba, chirurgie, onkologie

Summary: Thoracic oncology issue as reflected by research and clinical practice on 9th IPA World Congress Miyazaki, Japan, May 2003.

Keywords: Endoscopy, Oncology, Photodynamic therapy, Surgery

Úvod

Systémové řešení biologických, zdravotnických, etických, ekonomických a organizačních úkolů současnosti v souvislosti s rozvojem nových vyšetřovacích a léčebných postupů v hrudní medicíně je nanejvýš žádoucí. Informovanost je *conditio sine qua non*, entuziasmus vítán, nezávislost potřebná, kritika žádoucí, aktivní a globální přístup vhodný.

Podávám stručný přehled technologických novinek, inspirujících výsledků laboratorních výzkumů, klinické aplikace fotodynamické léčby a z toho plynoucí pohled na pohyb jak v torakochirurgii, tak v hrudní onkologii.

Zobrazovací metody

OCT - Optická koherentní tomografie - Optical Coherence Tomography. Nová třída analytické zobrazovací technologie využívající širokospektrý zdroj světla, vláknovou ohebnou optiku s laterálním i longitudinálním snímáním obrazu a počítačovou techniku vytvářející na monitoru věrný obraz průřezu bronchiální stěny. (Vyvinul Massachusetts Institute of Technology ve spolupráci Light Lab USA.) Reference: M. Tsuboi, Tokyo Medical University (TMU).

DAFE System (Federal Institute of Technology Switzerland) další z modifikací rozrůstající se rodiny autofluorescenčních technologií. Snímá autofluorescenci bronchiální sliznice v modré, červené a fialové oblasti spektra třemi samostatnými CCD kamerami. Signál pak analyzuje počítač se zohledněním úhlu osvětlení a vzdálenosti od povrchu sliznice. V porovnání s bílým světlem je v detekci bronchiálních premalignit a CIS dvakrát citlivější. Na vývoji spolupracoval Lutz Freitag, představil H. van den Bergh, Lausanne, CH.

Autofluorescenční systém SAFE-2000 vyvinul Pentax pro uživatele videobronchoskopů. Úplně čerstvé první výsledky přednesl Takaaki Tschuchida, TMU. Prototyp čekají referenční studie v Evropě a v USA.

EBUS - endobronchiální ultrasonografie - je rutinním vyšetřením v časně diagnostice. Laterální ultrazvukové sondy pro pracovní kanál běžného endoskopu (např. Ultrasonic Probe FB-19UV), sloužící k detekci a posouzení event. postižení mizních uzlin u mikroinvasivních časných forem bronchogenního

ho karcinomu jak z charakteru zobrazení, tak k cílené aspirační punkci vystavovali jak Pentax, tak Olympus Co.

Od poznatků buněčné a molekulární onkologie k experimentální farmakologii a protinádorové vakcinaci

Tayyaba Hasan z Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, sumarizovala současně poznatky angiogenezy a upozornila, že PDT v nízkých dávkách může stimulovat sekreci cytokinů a růstových faktorů, které mohou mít pro-angiogenní efekt.

Charles J. Gomer (University of Southern California, Los Angeles) je přesvědčen, že tomu tak skutečně je. Prokázal zlepšení výsledků PDT aplikací anti - Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) například IM862, inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2) např. NS398 (Celeboxid), anebo inhibitorů MMP 1 a MMP 2 (Matrixmetalloproteinázy 1 a 2).

Mladen Korbelik s Ivanou Cečić z British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada dokazují, že PDT léčba tumorů vytváří unikátní prostředí pro extrémně efektivní imunitní odpověď, která má podstatnou úlohu v léčebných výsledcích PDT a mohla by pomoci osvětlit otázky protinádorové vakcinace.

Jitzuo Usuda z Tokyo Medical University, se zabývá otázkami účinku PDT na celulární úrovni. Signální cesty aktivované PDT mohou podporovat anebo inhibovat buněčnou smrt. Prokazuje celou škálu odpovědí včetně apoptózy. Pomocí phthalocyaninu Pc4 upřesnil cíle PDT na membránách: anti-apoptotické proteiny Bcl-2, Bcl-xL a skupina ER membránových proteinů. Definoval kritické oblasti transmembránových domén a upozornil, že vysoká hladina / overexprese Bcl-2 může chránit nádorovou buňku natolik, že ji PDT nepoškodí.

Fotodynamická léčba (PDT) samostatně, jako alternativa chirurgie nebo jako její doplnění

PDT je pro časně a pokročilé centrální bronchogenní nádory zavedenou rutinní léčebnou modalitou v řadě zemí Evropy, v Severní Americe a v Japonsku. Krom toho má celou řadu jiných indikací od pokročilých tumorů jícnu, nádorů hlavy a krku, urologických, gynekologických a dermatologických indikací také indikace neurochirurgické a jiné například nehojící se septické defekty dolních končetin o nichž referoval Jev-

genij Stranadko, Gosudarstvennyj Issledovatel'skij Institut, Moskva, Rusko)

Uvedme, že Brazílie, která začala usilovat o zavedení PDT zhruba ve stejném období jako ČR prezentovala v Miyazaki zkušenosti s léčbou dvou set čtyřiceti pacientů (V. Bagnato, Universidad Sao Paulo).

Systémová aplikace fotosenzibilizátorů druhé generace (Photofrin II, Foscan) má své nevýhody, zvl. relativně dlouhé přetrvávání kožní fotosenzibility. Proto se s napětím očekávala zpráva o výsledcích multicentrické japonské klinické studie s Talaporfyrinem (NPe6).

Vyzněla příznivě, jak po stránce farmakokinetické s maximální akumulací farmaka v tumoru již za 5 hodin po i.v. aplikaci, tak pro minimální vedlejší účinky včetně kožní fotosenzibilizace (referoval K. Furukawa, TMU). Povolení k distribuci lze očekávat do konce t. r. Talaporfyrin má maximum absorpce na vlnové délce 672 nm, příslušný diodový laser patentoval Panasonic.

Jak důležitou oblastí pro uplatnění PDT je ezofagologie dokládá prezentace prací hned několika průkopníků:

5-ALA PDT je léčebnou minimálně invazivní alternativou primární ezofagektomie, která má vysokou perioperační morbiditu a mortalitu uzavírají Steven Brown se spolupracovníky z Free and University Medical College School, London, UK. Referují o PDT ablaci těžké dysplazie (High grade dysplasia - HGD) v Barrettově jícnu u 40 pacientů. Ezofagektomie nebyla indikována buď pro přidružená onemocnění nebo pro odmítnutí operace. Dávkování 5-ALA 60mg/kg p.o., endoskopie 4-6 hodin poté, monochromatické světlo laseru 633 nm, cylindrický difuzér, optimální dávka je 2 x 1000 J/cm² s časovým odstupem 4 týdnů. Ve skupině nezaznamenali žádné úmrtí ani žádnou strikturu, 75% pacientů zůstává prosto HGD, u 4 je vyvinul karcinom, který dvakrát úspěšně řešili chirurgicky, 1x chemoterapií a 1x PDT s mesotetrahydroxyfenylchlorinem (mTHPC), který použili celkem u 16 pacientů s adenokarcinomem Barrettova jícnu od r. 1995, jak referují v jiné studii.

Tuto myšlenku podporuje práce Luigi Cortiho, Univerzita di Padova, Italia, který léčil celkem 55 pacientů s časným karcinomem jícnu (z toho 22 CIS) Photofrinem 2mg/kg i.v. argonovým anebo diodovým laserem 630 nm dávkou 200 - 300 J/cm². Pacienti s reziduální nemocí po dvou PDT cyklech byli léčeni kurativní radioterapií. Kompletní remise po PDT byla pozorována u 87% pacientů s CIS.

Patrick Ross z The Ohio State University Medical Center, Columbus, USA se spolupracovníky úspěšně léčili od července 1998 do prosince 2002 celkem 315 pacientů PDT - 48 h po aplikaci Photofrinu 2 mg/kg iv, z toho 99 osob s pokročilým

karcinomem jícnu s dysplázií a 18 pacientů s HGD jícnu. Ostatní pacienti byli léčeni pro bronchogenní karcinom, většinou pokročilý.

PDT je indikovaná i v případě multilokulárního výskytu bronchogenního karcinomu, jehož výskyt jak známo s rostoucím věkem a snižováním funkční zdatnosti dýchacího systému narůstá. Zde mají samostatná PDT modalita anebo simultánní PDT a resekční léčba nebývalý prostor k uplatnění a dobré výsledky jak sdělil T. Okunaka, Respiratory Disease Center, Akasaka, Japan.

Profesor Okunaka definoval i novou klinickou indikaci fotodynamické léčby - intersticiální aplikace u pacientů s malým plicním karcinomem v intermediální zóně plic („v zemi nikoho“) mezi centrálními dýchacími cestami vhodnými k PDT bronchoskopické intervenci a plicní periferií dostupnou videoasistované plicní resekci (V shaped neboli cuneiformis tj. klínovitě) zvl. u pacientů se špatnými ventilacími parametry, protože s rostoucí vzdáleností od periferie se rozměry případné klínovité resekce dotýkají funkčních i technických limitací metody. Lze očekávat nárůst těchto indikací v souvislosti s CT screeningovými plicními programy v USA, Japonsku, Evropě, ale např. také v Izraeli (D. Stav, General Hospital, Tel Aviv).

Průkopnickou preklinickou práci v intersticiální aplikaci PDT u nádorů plic na prasečím modelu s Photofrinem vykonal s týmem TMU Hidemitsu Tsutsui. V Miyazaki již přednesl povzbudivé výsledky klinické studie u deseti pacientů s tumory průměru od jednoho do deseti centimetrů. Světlovodivá vlákna byla vpravena do tumorů pod CT kontrolou. Nemocní tolerovali proceduru dobře, bez závažných komplikací. Autoři uzavírají: Intersticiální PDT by mohla být slibnou metodou u pacientů s tumory v intermediální zóně plic nevhodnými pro chirurgii. Z diskuse vyplynulo, že několik center na této problematice, v níž je TMU o krok napřed, také usilovně pracuje.

Závěr

Je zřejmé, že pohodlí minulého tisíciletí je v nenávratu a věci jsou v pohybu. Hustá síť všeobecné a specializované rutinní lékařské péče, solidní výzkumná báze, relativně kompaktní i mediálně dobře dosažitelná riziková populace vytvářejí českému prostoru nebývalou šanci změnit handicap v přednosti. Neztrácejme čas naříkáním, že to nejde. Kde je vůle, tam je i cesta. Substrát a důkazy nechybí. Klíčem je horizontální spolupráce. Podmínkou pozitivní myšlení.

Poděkování:

Děkuji za podporu Odborovému sdružení pracujících v hornictví, geologii a naftovém průmyslu.