

Devitalizace, věc nejen veřejná, ale i navýsost odborná

JAN SVOBODA

KOMENTÁŘE A NÁZORY

V tisku jsem zaznamenal mnoho zanícených sdělení a komentářů, které psali jak novináři, tak laická veřejnost, jíž se možnosti léčby podvazováním nádorů dotýkají. Kriticky a s přehledem referoval o možnostech této metody doc. MUDr. Jan Žaloudík (z Masarykova onkologického ústavu v Brně) v rozhovoru, který byl letos pod titulkem „Devitalizace – metoda oprašťující staré myšlenky?“ uveřejněn ve Zdravotnických novinách. Slouží to ke cti tohoto ústavu.

Z historického pohledu nejde o převratnou metodu – úvahy o tom, že by si zasloužila Nobelovu cenu, jsou bezpředmětné. Kořeny devitalizačních pokusů sahají do 50. let minulého století a možná ještě dál. Sám jsem se jednoho z prvních pokusů zúčastnil, spolupracoval jsem s Pavlem Koldovským, který u nás tuto metodu začal sledovat systematicky. Zjišťovali jsme stupeň odolnosti vůči nádoru způsobenému chemickým karcinogenem u syngenního příjemce (tj. v systému, kde se nádor a hostitel neliší v normální antigenní sestavě). Odolnost se sice projevila, ale ukázalo se, že může být překonána zvýšeným množstvím nádorových buněk, takže jde o kvantitativní jev. Chtěl bych připomenout, že podvazování nádorů bylo úspěšné pouze po přesně provedeném nitrokožním zanesení nádorových buněk, a to pouze těch, které nevykazovaly sklon k metastázování. Přitom specifickou protinádorovou imunitu bylo možno vyvolat nejen podvazováním, ale také imunizací syngenními nádorovými buňkami, jejichž replikace byla zastavena ozářením rentgenovými paprsky. Výsledek závisel i na imunizačním protokolu, neboť velké dávky nádorových buněk způsobovaly opak imunity [6]. Z chladného pohledu onkologie jako vědy, která má samozřejmě (tak jako jiné obory) spoustu bílých míst, má strategie devitalizace vycházet z toho, co víme o protinádorové imunitě a nádorové genetice. Pokusím se načrtnout hlavní momenty obou přístupů. Velká důvěra v protinádorovou imunitu, charakteristická pro 50. a 60. léta minulého století, vzala za své v důsledku toho, že zvláště u nádorů vyvolaných viry představují rozpoznávaná antigenní předurčení produkty virových genů, které zajišťují množení virů, a že se imunizační postupy ve většině případů ukázaly jako neúčinné.

Situace se začala měnit v 90. letech, kdy bylo prokázáno, že onkogeny odpovědné za vznik řady nádorů a aktivované i jednou bodovou mutací vytvářejí nový antigen, který je schopen vyvolat určité stupně ochranné imunity. To bylo prokázáno např. u onkogenu *ras*, jenž je aktivován u většiny lidských nádorů [1]. Ještě přímější průkaz ochranné imunizace vůči nádorům indukovaným onkogenem podali J. Plachý a jeho kolegové [9], kteří s využitím předchozích studií prokázali, že vakcína DNA (tj. pozměněná forma onkogenu, která cíleným zásahem ztratila nádorotvorný charakter) může zajistit vysoký stupeň odolnosti vůči virovému onkogenu (*v-src*). Ten se od svého normálního protějšku (protoonkogenu) liší pouze ve 12 aminokyselinách. Tím byl s konečnou platností ospravedlněn dávno vyjádřený předpoklad [11], že onkogen *v-src* kóduje nový antigen, jenž vyvolává protinádorovou odpověď.

Dalším důležitým faktorem v protinádorové imunoterapii bylo zjištění, že protinádorovou imunitu zvyšují také některé produkty lymfoidních buněk, zvané lymfokiny, obzvláště interleukin 2 (IL-2). Prů-

kopníkem tohoto výzkumu je Jan Bubeník [3]. V literatuře najdeme nové údaje, které dokládají, že lidské nádory, obzvláště melanomy, obsahují specifické diferenciací a nádorové antigeny [2, 4, 10]. Proč tedy imunizace vůči nádorovým buňkám selhává? Touto otázkou se nedávno zabývali R. M. Zinkernagel [13] a několik dalších [7, 8]. Zinkernagel podle mého názoru právem zdůrazňuje, že imunitní systém není schopen nádorové buňky účinně rozpoznávat, vlastně je ignoruje. Kdyby se podařilo tento nedostatek překonat, mělo by to zásadní význam. Otevírají se cesty jak toho dosáhnout – např. použít vakcínu DNA, a to i rekombinantní, vnášet aktivované buňky, které vysoce efektivně předkládají antigeny imunitnímu systému (dendritické buňky), zesílit protinádorovou imunitu a vyzkoušet kombinace těchto i dalších postupů. Toto tedy představuje poznatkové zázemí nutné i pro objasnění účinnosti devitalizace. Je třeba ukázat, zda devitalizace představuje lepší metodu pro prezentování antigenů a navození rezistence vůči nádorovému růstu.

V úvahu musíme vzít i nebezpečí tohoto postupu, na které nás upozorňuje genetika. Jestliže se nádor podváže, zabrání se přístupu kyslíku, vznikne hypoxie. Tato okolnost vytváří optimální selekční prostředí pro ty nádorové buňky, které jsou k hypoxii rezistentní. Jak dnes víme [12, 5], jde právě o ty, které ztratily antionkogen *p53*, což představuje změnu vedoucí k zvýšené zhoubnosti.

Máme argumenty jak pro, tak proti. Co dělat? Podle mého mínění musíme překlenout svou nevědomost týkající se důsledků devitalizace. Je třeba rozmyslet si experimentální přístupy, které dovolí získat věcné odpovědi, a koordinovat je. Máme na to? Myslím si, že máme, a jmenuji hned tři vhodná pracoviště s mezinárodní prestiží, a to laboratoře Jana Bubeníka, Jiřího Hejnara a Vladimíra Vonky. Navíc existuje Rada vlády pro vědu a grantové agentury, které mohou a mají podpořit úsilí tímto směrem zaměřené.

Každá nová vědecká myšlenka nebo metoda má být řádně dokumentována a publikována. Navíc jde-li o letitou záležitost, je nutno ji zhodnotit vyčerpávajícím přehledovým článkem, který projde kritickými připomínkami. Jen potom lze odpovědně argumentovat, nalézat silné i slabé stránky navržených postupů. To vše bohužel chybí.

CITOVANÁ LITERATURA

- [1] Abrams S. I. a kol.: Mutant *ras* epitopes as targets for cancer vaccines, *Semin Oncol.* 23, 118–134, 1996
- [2] Boon T. a kol.: Tumor antigens recognized by T cells, *Immunology Today* 18, 267–268, 1997
- [3] Bubeník J. a kol.: Local cytokine therapy of cancer: interleukin-2, interferons and related cytokines, *Cancer Immunol. Immunother.* 49, 116–122, 2000
- [4] Jäger D. a kol.: Vaccination for malignant melanoma: recent developments, *Oncology* 60, 1–7, 2001
- [5] Kinzler W., Vogelstein B.: Life (and death) in a malignant tumor, *Nature* 379, 19–20, 1996
- [6] Koldovský P., Svoboda J.: On the question of the mechanism of growth of a tumour against isoimmunity, *Folia Biologica (Praha)* 8, 95–100, 1962
- [7] Ochsenbein A. F. a kol.: Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction, *Nature* 411, 1058–1064, 2001
- [8] Pardoll D.: T-cells and tumours, *Nature* 411, 1010–1012, 2001
- [9] Plachý J. a kol.: DNA vaccination against *v-src* oncogene-induced tumours in congenic chickens, *Vaccine* 19, 4526–4535, 2001
- [10] Rosenberg, S. A.: Progress in human tumour immunology and immunotherapy, *Nature* 411, 380–384, 2001
- [11] Svoboda J.: Dependence among RNA-containing animal viruses, *Proceedings of the Symposium on Molecular Biology of Viruses, Glasgow, 1968, Symp. Soc. Gen. Microbiol.* 18, 249–271, 1968
- [12] Wyllie A.: Clues in the *p53* murder mystery, *Nature* 389, 237–238, 1997
- [13] Zinkernagel R. M.: Immunity against solid tumours? *Int. J. Cancer* 93, 1–5, 2001

Ve Vesmíru 79, 609, 2000/11 jsem se s opatrným optimizmem vyjádřil z imunologického hlediska k devitalizaci nádorů. Současná situace kolem této potenciální terapeutické metody se mi jeví dost tristní. J. Svoboda má samozřejmě pravdu v tom, že téměř stejná metoda se hojně používala v experimentální nádorové imunologii již v 50.–70. letech 20. století a významně přispěla k teoretickým základům tohoto oboru. Tehdy se však soudilo, že je účinná hlavně u některých typů nádorů experimentálních (např. chemicky indukovaných), ale už mnohem méně u klinicky relevantních spontánních nádorů. Je tedy zavadějící, když dnešní zastánci devitalizace tvrdí, že ji objevil K. Fortýn a jeho pozdější spolupracovníci.

Místo solidního a nepředpojatého hledání objektivních klinických možností této metody stojí dnes proti sobě dvě skupiny, které jako by všechno věděly už dopředu, bez provedení solidních experimentů. Na jedné straně je jakýsi fanklub laických, ale zčásti i odborných příznivců devitalizace, kteří tvrdí, že tato nová metoda má vysokou účinnost (a že by za ni snad měla být udělena i Nobelova cena). Na straně druhé vidíme bohužel i odborníky, kteří sice říkají, že jim jde o objektivní klinické zhodnocení, ale přitom jako by se spíše snažili dokázat, že metoda je k ničemu (jak ostatně tvrdili od začátku).

Celá záležitost vykazuje na obou stranách zarážející rysy nedostatečné profesionality. V první řadě je podle mého názoru problém v tom, jak byla věc předčasně a nepatřičným způsobem medializována. Není to poprvé, kdy někdo bombasticky oznámil v novinách i v televizi, že má skvělý „lék proti rakovině“, pouze na chabém základě nedokončených předběžných experimentů nebo několika špatně dokumentovaných klinických případů. Standardní postup musí být takový, že objevitel léku či metody nejprve přesvědčí odbornou veřejnost, provedou se řádné klinické pokusy a s oznámením úspěchů se počká do chvíle, kde jsou zcela prokazatelně vyléčení první pacienti. Každý jiný postup je nezodpovědný a kontraproduktivní. Argument typu „My jsme to opakovaně publikovali, ale nikdo nám nevěřil, a tak jsme se museli uchýlit o pomoc k novinářům“ neplatí – znamená to, že výsledky nebyly pro odbornou veřejnost dost přesvědčivé a jejich prezentace nebyla na náležité úrovni. To se projeví i tím, že takové nepřiliš přesvědčivé výsledky nejsou přijaty do prestižního odborného časopisu a vyjdou jen v nějakém druhořadém žurnálu.

Samozřejmě ten, kdo odborné veřejnosti tvrdí, že objevil novou metodu, a přitom si není vědom toho, že téměř stejná metoda se hojně používala již před desítkami let, vzbudí podezření a vrhne určitý stín i na své údajné výsledky. Právě tak nemůže nikdo čekat, že odborníci nadšeně přijmou metodu, jejíž údajná skvělá účinnost je podpořena pouze tvrzením jednoho lékaře, podle nějž pomohla všem dvaceti pacientům, ale přitom chybí náležitá objektivní dokumentace alespoň jednoho z těchto případů. Nelze ani čekat, že příliš zapůsobí výsledky získané na speciálním zvířecím modelu (na prasatech se silnou genetickou predispozicí k melanomu), když podobné výsledky byly již před desítkami let získány na jiných speciálních modelech, ale potom se je nepodařilo dostatečně potvrdit v klinické praxi.

Na druhé straně nelze vyloučit, že i přes dosavadní metodické nedostatky může na znovuobjevené metodě opravdu něco být. Třeba měl K. Fortýn šťastnou ruku a na rozdíl od dřívějších víceméně negativních klinických pokusů pracoval s typy nádorů, které jsou pro tuto metodu obzvláště vhodné, nebo náhodou přišel na nějaký technický trik jak nádor podvázat optimálně. Právě taková možnost by se měla ověřit opravdu solidním klinickým testem, který letos skutečně začal a nyní byl přerušen. A v této věci vidím určitou neprofesionalitu na té druhé straně – přinejmenším ve způsobu, jakým se o dosavadních výsledcích informuje. Hlavním cílem dosud probíhající fáze klinického experimentu nebylo zjistit, zda je metoda léčebně účinná, ale jestli pacientům neublíží. Chirurgové totiž tvrdili, a to dosti kategoricky, že nekrotizovaná tkáň ponechaná v organizmu způsobí sepsi a pacienta vážně poškodí. Do experimentu byli tedy přijati pouze „beznaďejní“ pacienti v pokročilém stadiu onemocnění, u nichž se dá předpokládat větší či menší poškození imunitního systému (ať už působením nádoru samotného, nebo vedlejšími účinky předchozí neúspěšné cytostatické léčby). Bylo by jistě skvělé, kdyby se už teď ukázalo, že testovaná metoda je nejen neškodná, ale také vysoce účinná, dokonce i u pacientů v pokročilém stadiu onemocnění. Pokud se však nic takového nezjistilo, není se co divit. Podle všech teoretických předpokladů by metoda měla fungovat spíše v časnějších stadiích, u pacientů s co nejlepším stavem imunitního systému. Prohlášení, že podle dosavadních výsledků metoda nefunguje, mi proto připadají nepochopitelná. Nabízí se samozřejmě řada otázek: 1) Jestliže v experimentální skupině těžce nemocných zemře za 5 měsíců 25 % pacientů, není to zhruba stejné procento jako v kontrolní skupině? 2) Byla vůbec v tomto klinickém pokusu definována kontrolní skupina? 3) Co když se nakonec ukáže, že menší částí zmíněných pacientů testovaná metoda nakonec přece jen pomohla a budou přežívat mnohem déle, než by přežili bez této léčby? 4) Z biologického hlediska je určitě pozoruhodné, že nekrotizovaná nádorová tkáň je v těle pacienta opravdu fyziologicky bez problémů odstraněna a nezpůsobí obávané komplikace. Co tomu říká emeritní profesor chirurgie, podle jehož suverénního prohlášení v televizi každý medik z druhého ročníku ví, že musí dojít k sepsi, která bude životu nebezpečná? 5) Slyšel jsem také argumenty, že metoda evidentně nefunguje, protože u pacientů nebylo možno prokázat změny imunologických parametrů, kte-

Prof. RNDr. Jan Svoboda, DrSc., (*1934) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR se zabývá buněčnou a virovou genetikou, zejména nádorovými viry, objevil virogeny retrovirů. Řídí časopis *Folia biologica*.

Prof. RNDr. Václav Hořejší, DrSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR se zabývá povrchovými molekulami imunitního systému.

RNDr. Vratislav Horák, CSc., (*1950) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK. Vede laboratoř experimentálních onkologických modelů v Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově.

ré by měly provázet protinádorovou imunitní odpověď. Tento argument je falešný – běžné imunologické testy (celková hladina imunoglobulinů, subpopulace T-lymfocytů, odpovídavost na polyklonální stimulatory či specifické antigeny, indikátory zánětu) zde nemohou říci téměř nic. Jediným opravdu relevantním vyšetřením by asi bylo stanovení nádorově specifických T-lymfocytů, což je technicky velmi náročná metoda, zavedená jen v malém počtu špičkových světových experimentálních laboratořích. Rutinní testy na vyhodnocení protinádorové imunitní odpovědi prostě dosud nejsou k dispozici. Rozhodně to není zdaleka tak jednoduché jako např. stanovit hladinu specifických protilátek, které nám prozradí, jestli pacient dobře odpovídá na určitou virovou infekci.

Volání po tom, aby se přistoupilo k metodě devitalizace u vhodnějších pacientů, je ovšem zatím přinejmenším sporné. Má-li lékař k dispozici ověřené metody, které prokazatelně pomohou řekněme 50 % pacientů s určitým druhem nádoru, těžko bude ochoten používat metodu, o níž pouze ví, že neublíží a že zabírá u speciálního zvířecího modelu. Na druhé straně myslím, že určitě existuje značné množství případů, kdy standardní postupy skýtají i v čas-

nějších stadiích jen malou naději na úspěch (neoperovatelné nádory nebo ty, pro něž je charakteristický rychlý rozsev metastáz a špatná odpověď na cytostatickou léčbu) nebo kdy pacienti chemoterapii odmítají v obavě z vedlejších účinků. V takových případech by podle mého názoru nemělo nic bránit nepředpojaté aplikaci alternativní experimentální metody (samozřejmě se souhlasem důkladně informovaného pacienta a s pečlivou dokumentací průběhu a výsledků takové léčby). Za obdobných podmínek ostatně probíhají po celém světě desítky klinických experimentů s různými jinými typy imunoterapie nádorových onemocnění. Osobně jsem přesvědčen, že vysoce účinné metody imunoterapie dosud špatně léčitelných nádorů se nakonec najdou, ale řekl bych, že nejspíš budou založeny na podstatně sofistikovanějších principech než prostá „devitalizace“. Třeba na vakcinaci dobře definovanými fragmenty nádorových antigenů v kombinaci s vysoce účinnými nosiči nebo na infuzi geneticky modifikovaných lymfocytů.

Dosud jsme se tedy bohužel o skutečném léčebném potenciálu devitalizace mnoho nedověděli. Poučili jsme se ale názorně o tom, že se nevyplácí nerespektovat osvědčená pravidla solidní vědecké práce. □

Devitalizace

Rozpor mezi experimentálními výsledky a klinickými testy

VRATISLAV HORÁK

Rozsáhlé diskuse o devitalizaci ve sdělovacích prostředcích často vycházejí spíše z představ autorů než z reálných argumentů. Nemohu zde detailně seznámit s výsledky, jichž jsme v Ústavu živočišné fyziologie a genetiky dosáhli při testování účinku devitalizace na zdravou a nádorovou tkáň u zvířat. Zdůrazním jen, že jde o základní výzkum, který probíhá více než 25 let (byť za účasti jen několika pracovníků), je řádně zdokumentován a jeho výsledky jsou průběžně publikovány v zahraničním i tuzemském odborném tisku.¹⁾

Myšlenka uzavřít cévní zásobení nádoru a likvidovat jej nedostatkem kyslíku i živin byla jednou z experimentálně ověřovaných cest již v 60. letech minulého století. (Zkoumá se dodnes, ovšem na podstatně vyšší úrovni poznání, např. za použití specifických inhibitorů angiogeneze [7, 1, 2].) Je pochoptitelné, že princip devitalizace vzešel z uvedené představy, ale vývoj devitalizačních zákroků pro různé typy nádorů se ubíral samostatnou cestou. Autorem chirurgického postupu léčby pevných nádorů je Karel Fortýn. Těžko se dá očekávat, že by jeho názory mohly vycházet z výsledků pokusů P. Koldovského (o nichž se zmiňuje J. Svoboda na s. 606) s podvazováním nádorů vzniklých po nitrokožním zanesení nádorových buněk. Ty byly publikovány r. 1961, zatímco prvního pacienta s karcinomem střev ošetřil K. Fortýn devitalizací již r. 1957. Navíc byly devitalizační zákroky vypracovány nejprve pro ošetření různých částí zažívacího traktu a ledvin postižených nádorem, což představuje postupy značně odlišné. Po stránce metodické se práci s nitrokožními nádory částečně přiblížily až v posledním desetiletí, při léčbě prasečího melanomu.

Naše experimentální poznatky vycházejí především ze sledování účinků devitalizace na maligní mela-

nom, který se vyskytuje jako dědičný mnohočetný kožní nádor u speciálně vyšlechtěné linie miniaturních prasat MeLiM (**M**elanoma-bearing **L**ibechev **M**inipigs). Tento nádor má řadu histopatologických a biochemických vlastností podobných lidskému melanomu, jehož léčba je při prokázaných metastázách (stadium III a IV) neúspěšná. (Podpůrná imunoterapie s interferonem α -2a, testovaná v poslední době, přináší určitý efekt v raných stadiích I a II, kdy ještě nejsou zaznamenány metastázy v mízních uzlinách [3, 4, 5].) O zhoubnosti melanomu v naší linii miniprasat svědčí metastázy prokázané obvykle v lymfatických uzlinách, slezině, játrech a plicích. Devitalizace, tj. uzavření arteriálního a venózního cévního zásobení tkáně provedené na jednom primárním kožním nádoru (překrývajícími se stehy) nebo na některém metastatickém ložisku (podvazáním celé lymfatické uzliny nebo části sleziny s metastázami), vedla v průběhu následujících 4–6 měsíců (v závislosti na stupni progresu nádorového onemocnění) k postupné destrukci nádorových buněk ve všech kožních nádorech i ve všech orgánových metastázách. Přitom první změny v nádorové tkáni jsme histologicky prokázali již 1 týden po devitalizačním zákroku. Tímto způsobem jsme dosud ošetřili 88 miniprasat (stará 2–3 měsíce), která měla metastázující melanom, s úspěšností téměř 85 %. V posledních letech sledujeme rovněž účinek devitalizace na karcinomy mléčné žlázy u fen. Ze skupiny 45 dosud ošetřených zvířat lze učinit závěr, že úspěšnost zákroku klesá se stářím zvířat. Zatímco u mladších fen (stáří 5–8 let) je úspěšnost léčby 85 %, u starších zvířat (12 let a více) se pohybuje kolem 45 %. Výsledky ukazují, že účinek devitalizace není omezen jen na určitý nádor nebo živočišný druh, ale má obecnější biologickou platnost.

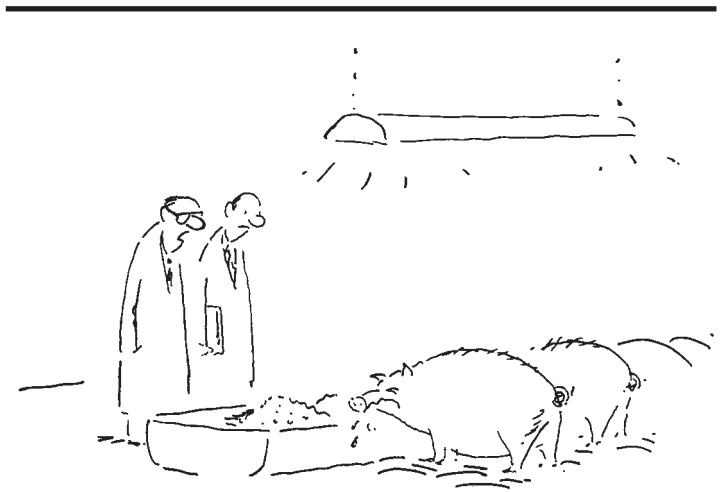
Vysvětlení specifického účinku devitalizace na nádorové buňky jsme donedávna opírali především

1) viz webové stránky: www.iapg.cas.cz/uzfg/devitalizace

o histologické nálezy. Ty nás vedly k představě, že nádorové buňky rozpadající se v devitalizovaném nádorovém ložisku aktivují buňky imunitního systému, které jsou pak schopny likvidovat selektivně nádorové buňky včetně metastáz na všech místech v organismu. Je možné, že právě postupný rozpad nádorových buněk a jejich neustálá přítomnost po značně dlouhou dobu (až několik měsíců) umožní imunitnímu systému rozpoznat nádorové specifické antigeny a reagovat na ně. Toto neobvyklé autoimunitizační schéma může být odpovědné za to, že na rozdíl od řady neúspěšných imunizačních postupů ze 60. let má devitalizace specifickou účinnost na nádorovou tkáň. Naše původní histologická pozorování po devitalizačním zákroku byla nedávno potvrzena imunohistochemicky (poklesla exprese proteinů extracelulární matrix – tenascin C a fibronektinu – jejichž hladina je u melanomu výrazně zvýšena) a biochemicky (vymizely aktivity markerových enzymů tyrozinázy a α -manosidázy). Na imunologické úrovni nebyly zatím prokázány žádné podstatné změny v celkové hladině imunoglobulinů ani v koncentraci jednotlivých imunoglobulinových podtříd, což naznačuje, že protilátková imunita se patrně odbourává nádorové tkáni po devitalizaci neúčastně. Naproti tomu výsledky posledních pokusů, které ukazují značně zvýšenou infiltraci melanomových ložisek cytotoxickými lymfocyty T, signalizují aktivizaci buněčné imunity po devitalizaci.²⁾

Od března letošního roku probíhají na čtyřech předních klinických pracovištích první zkoušky, které mají prakticky ověřit účinek devitalizační techniky na lidské nádory. Podle vyjádření odpovědných pracovníků jsou zatím dosažené výsledky neúspěšné – u všech ošetřených pacientů byla po devitalizaci i nadále pozorována progresse nádorů a zhruba pětina pacientů již zemřela. Jak lze tento neúspěch vysvětlit z pohledu našich úspěšných experimentálních zákroků u zvířecích nádorů? Je nutno zdůraznit, že klinické zkoušky se prováděly u pacientů s maligním melanomem a s karcinomem tlustého střeva ve IV. stadiu progresse nádoru, tedy ve stadiu, kdy již žádná ze současných léčebných technik nedává naději na úspěšnou léčbu. Navíc řada pacientů byla před devitalizačním zákrokem léčena chemoterapií, která postihuje kromě nádorových buněk i zdravé somatické buňky včetně buněk imunitního systému. Účinek devitalizace jakožto biologické léčebné techniky bude závislý na řadě faktorů, především však na plné funkci imunitního systému a na stupni progresse nádorového procesu. U pacientů s rozsáhlými metastázami (tj. s výrazným nepochopitelným rozdílem mezi nádorovými a imunitními buňkami v neprospěch imunitního systému), navíc po chemoterapii, je poněkud iluzorní očekávat léčebný efekt devitalizace. Hlavním cílem této studie bylo prokázat, že samotný devitalizační zákrok nezhorší zdravotní stav pacientů. Z tohoto pohledu dopadly klinické zkoušky pro devitalizaci pozitivně. Žádnému z ošetřených pacientů nezpůsobila devitalizovaná tkáň celkovou sepsi a následnou smrt, čímž byly obavy chirurgů vyvráceny.

2) Výzkum podporují Grantová agentura ČR a Grantové agentury AV ČR. Spolupracujeme s dalšími pěti tuzemskými a jedním zahraničním pracovištěm (2. Ústav lékařské chemie a biochemie 1. LF UK v Praze; doc. MUDr. Jan Borovanský, CSc., a kol.; Agronomická fakulta ČZU v Praze; prof. Ing. Vojtěch Hruban, DrSc., a kol.; Ústav molekulární genetiky v Praze; Ing. Leopold Veselský, DrSc., a kol.; Mikrobiologický ústav AV ČR, odd. imunologie a gnotobiologie v Novém Hrádku; MUDr. Zuzana Řeháková a kol.; KlinLab, s. r. o., v Praze; MUDr. Jaroslav Činátl, CSc., a kol.; Laboratoire de Radiobiologie et d'Etude du Génome INRA-CEA v Jouy-en-Josas, Francie; Dr. Claudin Geffrotine a kol.).



UŽ VĚDÍ, CO ŽEROU. PŘÍČÍME JIM PRAVDU.

Kresba © Vladimír Jiránek

Nyní by se mělo logicky přistoupit k další fázi (podobně jako se to dělá např. při testování nových léčiv), tedy k použití devitalizace u nižšího stadia rozvoje nádorového onemocnění. Bez tohoto kroku nelze prohlásit, že devitalizace při léčbě lidských nádorů nefunguje. Před vlastním zákrokem je nutno pacientům vyšetřit imunitní systém (s ohledem na možné imunodeficiencie) a po zákroku se musí sledovat přítomnost imunitních buněk vnikajících do tumoru a histologický obraz nádorů, popřípadě metastáz. Je proto poněkud nepochopitelné, že v řadě případů nebyla po úmrtí pacientů provedena alespoň histologická analýza, která by prokázala skutečný stav nádorové tkáně. Proč vyslovuji tento požadavek: Letos nám v průběhu 2–3 týdnů po zákroku uhynula čtyři miniprasata s progresivně rostoucími melanomy a rozsáhlými orgánovými metastázami. Přestože by podle fatálního konce bylo možné konstatovat, že devitalizační zákrok byl neúspěšný, na histologických řezech z melanomů a tkání s metastázami jsme byli schopni prokázat i u těchto zvířat rozpad nádorových buněk a lymfocytární infiltraci. Imunitní systém však nebyl schopen rozsáhlý nádorový proces zvládnout. Není vyloučeno, že podobný obraz by bylo možné prokázat i u pacientů „neúspěšně léčených“ devitalizační technikou.

Přenos výsledků základního výzkumu do praxe je obtížný, a v medicíně zvlášť! Účinky devitalizační techniky lze jistě i nadále testovat na různých živočišných modelech. Ve srovnání se širokou škálou nádorů postihujících lidskou populaci je ale jejich počet značně omezený. Navíc lidské a zvířecí nádory mohou být různě imunogenní a po devitalizaci se mohou chovat odlišně. Konečné rozhodnutí o tom, u jakých lidských nádorů a ve kterém stadiu jejich rozvoje bude tento zajímavý a poměrně jednoduchý chirurgický postup fungovat, tak mohou přinést pouze nové klinické studie. Ty by měly probíhat za biologických podmínek, které umožní, aby se léčebný efekt devitalizace projevil. □

LITERATURA

- [1] Beecken WDC a kol., J. Natl. Cancer Inst 93, 382–387, 2001
- [2] Folkman J. a kol., Thromb. Haemostasis 86, 23–33, 2001
- [3] Grob J. J. a kol., Lancet 351, 1905–1910, 1998
- [4] Pehamberger H. a kol., J. Clin. Oncol. 16, 1425–1429, 1998
- [5] Eggermont A.: Clinical management of malignant melanoma, Colwood House Med. Publ., UK, 1999
- [6] Koldovský P., Folia Biol. 7, 115–121, 1961
- [7] Olson K. a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 442–446, 1995