

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

ZNALOSTI STUDENTŮ MEDICÍNY Z LÉKAŘSKÉ ETIKY

Birgita Slováčková¹, Jiří Mareš², Herbert Hanuš¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Psychiatrická klinika¹, Ústav sociálního lékařství²

Summary: Knowledges of Medical Ethics Among Medical Students.

The article deals with the issues of education in medical ethics and possibility to evaluate it's effect. Authors present results of original Questionnaire of the knowledges in medical ethics among 64 3rd year medical students. The significant improvement of knowledges was observed in majority of students after the systematic course of Medical Ethics.

Key words: Teaching medical ethics; Medical students

Souhrn: Článek se zabývá problematikou výuky lékařské etiky a možností zhodnocení jejího efektu. Autoři uvádějí výsledky původního znalostního dotazníku z lékařské etiky u 64 studentů 3. ročníku lékařské fakulty. U většiny studentů byly znalosti měřené tímto dotazníkem po absolvování systematické výuky lepší než před ní.

Úvod

Soudobá medicína se rychle proměňuje. Výrazněji se v ní prosazují vlivy, které A. Lynöe (8) charakterizuje takto: prudký nárůst medicínských poznatků, proměna vztahu mezi lékařem a pacientem, změny ve spektru nemocí, vzrůst autonomie pacienta a odkrývání limitů této autonomie, vytváření kolegiálních vztahů mezi zdravotníky, hledání priorit ve zdravotnické péči, etnické konflikty, uprchlictví a imigrace, to vše si vyžaduje změnu v etické přípravě lékařů.

M. Renaer (12) upozorňuje, že všechny důležité medicínské problémy měly a mají svůj etický aspekt, avšak poslední desetiletí přináší zcela nové etické problémy. Na to vše by měla reagovat příprava budoucích lékařů a také etika poskytované zdravotní péče.

Je zřejmé, že pregraduální i postgraduální příprava lékařů se dnes neobejde bez probírání a diskutování etických aspektů medicíny. Lékařská etika se tedy stává neodděli-

telnou součástí výuky mediků. Právě proto se však vedou vášnivé debaty o tom, v jaké **konkrétní podobě** má etika vstupovat do výuky.

Diskuse o výuce etiky zahrnují především tyto otázky:

1. Je vůbec tradovaný pojem lékařská etika vhodný, nemá dnes etika ve zdravotnictví více podob?
2. Co tvoří core curriculum lékařské etiky a jak k němu dospět?
3. Má být etika vyučována spíše jako svébytný, tedy samostatný obor nebo mají etické aspekty prostupovat výuku všech oborů jako jejich dílčí aspekty?
4. Má se výuka koncentrovat spíše do vyšších ročníků, kdy už má student určité klinické zkušenosti, nebo by měla prostupovat všemi ročníky studia (včetně nižších)?
5. Nakolik se na koncipování výuky lékařské etiky mají podílet (kromě zkušených učitelů) také sami studenti a pacienti?
6. Má být těžiště výuky v předávání teoretických a faktografických poznatků nebo v řešení problémových situací, etických dilemat, kasuistik?
7. Které vyučovací metody a prostředky se při výuce lékařské etiky nejvíce používají?
Podívejme se nyní, s jakými odpověďmi se můžeme v odborné literatuře setkat.

Vhodnost pojmu lékařská etika

Pojem lékařská etika je tradiční zastřešující označení. Můžeme se setkat s obecnějšími pojmy, jako je bioetika, kterou postuloval v USA biochemik Porter. Rozšířil tak okruh adresátů o zdravotní sestry, pracovníky zdravotních pojišťoven, vědce, politiky a pacienty, otevřel další etické principy, které předchází období ponechávalo stranou (autonomie, informovaný souhlas). Vývoj se nezastavil, a tak se setkáváme s pojmy environmentální etika, etika výzkumu (6). Ty všechny svými částmi zasahují do pojmu lékařská etika, ale současně pokrývají širší významové pole a překračují rámec humánní medicíny.

Přehledová studie o vývoji oboru ve Spojených státech rovněž upozornila na tři nové trendy ve výuce lékařské etiky (2). Jsou jimi: důraz na každodenní etiku (etiku každodenního života), důraz na studentskou etiku (viz níže o etických zkušenostech studentů) a širší pohledy na etiku (mluví se o tzv. makroetice).

„Core curriculum” lékařské etiky

Ke koncipování klíčových témat lékařské etiky můžeme dojít různými cestami. Každý přístup akcentuje poněkud jiná témata a je vhodné si promyslet vztahový rámec, v němž se bude výuka etiky pohybovat. Jednu z možností navrhl L. Kopelman, který rozlišuje šest možných přístupů: 1. vyučovat etiku exemplárně, vybrat některé závažné a dobře definované problémy (umírání, professionalismus, informovaný souhlas, potraty, eutanazie, asistovaná sebevražda, alokace zdrojů pro zdravotní péči, genetické manipulace apod.) a ty probrat především z etického hlediska, 2. opustit dominanci etických hledisek a užít multidisciplinárního přístupu při dešifrování a řešení těchto problémů (výuku zajišťují odborníci na etiku), 3. postavit výuku na probírání kasuistik ze života, učit studenty usuzování tak, aby dokázali problémům porozumět, 4. postupovat pragmaticky a naučit studenty prakticky řešit běžné etické problémy, 5. akcentovat morální

soudy a vést studenty k tomu, aby dokázali nalézat morálně ospravedlnitelná řešení etických problémů, 6. vyučovat etiku týmově ve spolupráci s jinými odborníky, aby se došlo reálně interdisciplinarity (modifikovaně podle 6).

Obvykle se předpokládá, že kurikulum vytvářejí specialisté, tj. lékaři a další odborníci, kteří mají co říci k lékařské etice. Málokdy se berou v úvahu též názory studentů, jejich životní a pracovní zkušenosti. K výjimkám patří studie Bissonetta et al. (1), která konstatovala, že výběr vyučovaných témat, sled témat v jednotlivých ročnících i akcenty neodpovídají věku a zkušenostem mediků. Studenti, kteří absolvovali odbornou praxi, prožívali jako eticky náročné tyto situace: omezené možnosti lékařských zákroků, falešnou kolegiální solidaritu, nedostatečný ohled na pacientovy potřeby, nevhodné komunikování s pacientem. Tiživě studenti prožívali zejména selhávání v terapii (nedoléčenost či přeléčenost pacienta), chyby v komunikaci s pacientem a nedodržování profesních norem. Starší studenty nejvíce trápí limitované možnosti lékařských zákroků a rozhodovací problémy s přidělováním peněz na zdravotní péči.

Až dosud jsme mluvili jen o oficiálním, zveřejňovaném a formálně hodnoceném kurikulu lékařské etiky. F. Hafferty a R. Franks (3) však oprávněně poukazují na skutečnost, že absolvování takového kursu nemusí vůbec ovlivnit studentovu osobnost nebo zajistit, že se bude skutečně eticky chovat. Vždyť lékařská etika může být chápána nejen jako součást souboru znalostí a dovedností medika, ale také jako součást jeho osobnosti, jeho profesionální identity. V onom druhém případě jde o mnohem hlubší změnu, která se nedá zařadit absolvováním formálního kurikula. Proto doporučuji, aby se mnohem více pozornosti věnovalo „skrytému kurikulu“ (*hidden curriculum*). To zahrnuje všechno, s čím se medik během pregraduálního studia na fakultě a ve zdravotnických zařízeních setkává, všechno, co ovlivňuje jeho morální zrání. Z tohoto pohledu je formální kurs lékařské etiky jen malý kousek v „etickém milieu“ dané instituce a jeho vliv by se neměl přeceňovat.

Zařazení etiky do určitých ročníků

V tomto ohledu nepanuje jednota. Na řadě fakult je výuka etiky koncentrována do klinického období studia. Na jiných fakultách se začíná výuka obecně filozofickými otázkami a poté se přechází ke klinickým aplikacím. Jsou autoři, kteří preferují kontinuální pojetí výuky etiky, a to od nejnižších ročníků až po ročníky závěrečné, jak dokumentuje na zkušenostech hannoverské lékařské fakulty G. Neitzke (9). Začíná se konkrétními případy a postupně se přechází k obecnějším pohledům. Končí se filozofickými a abstraktními úvahami.

Těžiště výuky v deklarativních nebo procesuálních poznátcích

V zásadě lze přistupovat k výuce etiky dvojím způsobem: klást důraz na teorie, systémy poznatků, výzkumná data (tedy na deklarativní přístup). Ten převažoval v USA zejména v začátcích výuky lékařské etiky, kdy se předávaly znalosti a kognitivní dovednosti obecně potřebné pro etická rozhodnutí (2). Anebo klást důraz na znalost rozhodovacích kritérií, znalost konkrétních postupů, nácvik dovedností skutečně se rozhodovat v měnicích se situacích, domýšlet důsledky přijatých rozhodnutí, umět argumentovat, přesvědčovat i nést odpovědnost.

První přístup situuje lékařskou etiku do jedné řady s teoretickými lékařskými obory, druhý zvyrazňuje svébytnost etických problémů a neexistenci jednoduchých algoritmů pro jejich řešení. Právě druhý přístup vzbuzuje dnes zájem řady lékařských fakult, které se snaží na pečlivě vybraných etických dilematech vést studenty k argumentovaným diskusím, hlubšímu promyšlení souvislostí a hledání eticky přijatelných rozhodnutí (10).

Problém ovšem není tak jednoduchý, jak se zdá, říkají S. L. Swenson a J.A. Rothstein (15). Výuka lékařské etiky totiž trpí nadměrným zdůrazňováním obecně etických rozhodovacích přístupů, bez přihlídnutí ke specifickému klinickému a situačnímu kontextu daného případu. Budoucí lékař - jako hlavní aktér etického rozhodnutí - nemůže jen porozumět podstatě etického dilematu a učit se z dilemat, co je morálně akceptovatelné, ale musí se umět správně rozhodnout v kterékoli situaci. Měl by tedy ovládat něco, co autoři označují jako „morálně navigační dovednosti“, potřebné pro samostatné rozhodování i v situacích, které nebyly nacvičovány, ale které přináší reálný život..

Používané vyučovací metody a prostředky

Přehledové studie o situaci ve Velké Británii konstatují, že většina lékařských fakult používá při výuce učebnice, videoprogramy, počítačové programy, Internet. Další materiály pro výuku si vytvářejí samy v podobě textových pracovních materiálů (*handouts*), kasuistik. Výuka končí zkouškou na 67 % fakult.

Aktivní přístup studentů k výuce lékařské etiky se nejnázve dosáhne prostřednictvím skupinové výuky; práce v malých skupinách studenty lépe motivuje (9).

Výuka lékařské etiky v Československu

Lékařská etika jako samostatná lékařská disciplína v moderním pojetí vzniká v Československu až po 2. světové válce. V meziválečném období sice existovala, ale na tehdejších fakultách byla vyučována spíše nahodile, nesystematicky. Přesto už v této době některé významné osobnosti usilovaly o systematickou výuku a institucionalizaci oboru lékařská etika. Je však třeba dodat, že mnohdy byl pojem lékařská etika chápán jako soubor *pravidel kolegiálního jednání* lékaře vůči ostatním lékařům. Teprve po 2. světové válce byl patrný posun k novému, širšímu pojetí. Vznikla i institucionální základna: v Praze byl založen a několik let fungoval 1. deontologický ústav UK. Po r. 1952 byl však přirozený vývoj lékařské etiky jako oboru i vyučovacího předmětu zastaven a nahrazen výukou marxismu-leninismu. Lze však říci, že relativní kontinuita výuky lékařské etiky byla zachována především v rámci jednotlivých klinických disciplín. Větší důraz byl na etiku kladen až v rámci postgraduálního vzdělávání.

Výuka moderně pojatých humanitních oborů se na československé lékařské fakultě vrací až po r. 1989. Vznikají pracoviště, která mají za úkol vyučovat mediky oborům, jež byly předchozím režimem odsouvány či dokonce odsuzovány. Pozornosti se dostává i lékařské etice. Na 1. LF UK vzniká Ústav pro humanitní studia v lékařství, na 2. LF UK Ústav základů vzdělanosti a lékařské etiky, na 3. LF UK Ústav lékařské etiky, na LF MU oddělení, později Ústav lékařské etiky. V rámci Univerzity Karlovy byla r. 1991 lékařská

etika konstituována jako *samostatný lékařský obor*. Je vymezen problémy, které přináší věda, výzkum a lékařská praxe, nejde tedy o pouhou aplikaci závěrů etiky jako filozofické disciplíny.

Výuka lékařské etiky na LF UK v Hradci Králové

Analogicky jako na jiných lékařských fakultách byla výuka do roku 1989 pod silným vlivem Ústavu marxismu-leninismu a zásadní změna nastala až v r. 1990. Hradecká lékařská fakulta zatím používá smíšený model výuky lékařské etiky, v němž se kombinují tři přístupy. První přístup, stavějící na tom, že etické aspekty jsou přirozenou součástí každého oboru a mají se probírat v přirozeném kontextu odborných problémů (např. pitvy v rámci anatomie a patologické anatomie, pokusy na zvířatech v rámci biologie, fyziologie, farmakologie atd., genové manipulace v rámci molekulární biologie, potraty v rámci porodnictví a gynekologie, viabilita nedonošených dětí v rámci neonatologie, udržování životních funkcí v rámci interny, chirurgie atd. atd.). Druhý přístup, stavějící na tom, že medik má být systematictěji vzděláván v lékařské etice, projít ucelenější povinnou přípravou soustředěnou do několika oborů (lékařská psychologie, psychiatrie, sociální lékařství). A konečně třetí přístup, opírající se o myšlenku, že student - pokud má zájem o etické problémy - má mít příležitost si prohloubit své znalosti a rozhodovací dovednosti v rámci volitelného kursu (volitelný předmět lékařská etika).

Cíle výzkumu

Studentů absolvujících povinnou systematickou přípravu v lékařské etice je ročně téměř stovka, ale málo víme o tom, nakolik změní tato výuka jejich dosavadní znalosti a elementární rozhodovací dovednosti.

Cíle předkládané studie byly tři:

1. zmapovat vstupní znalosti mediků třetího ročníku z lékařské etiky v době, kdy ještě neabsolvovali systematickou povinnou výuku,
2. zmapovat výstupní znalosti mediků z lékařské etiky po absolvování povinné výuky lékařské psychologie,
3. změřit přírůstek znalostí a rozhodovacích dovedností mediků po absolvování povinné výuky.

Použité metody

Pro zjišťování vstupních i výstupních znalostí a elementárních rozhodovacích dovedností byl vytvořen původní dotazník (autor H. Hanuš). Dotazník nebyl anonymní, student musel uvést svoje jméno a příjmení, aby bylo porovnatelno výstupní a vstupní stav u každého studenta. Dotazník sestával z 15 otázek, na něž respondent odpovídal volbou ze čtyř nabídnutých alternativ (pouze jediná byla správná). Správnost odpovědi byla hodnocena binárně: 0 nebo 1 bod. Maximum možných bodů, které student mohl získat v daném testu, tedy bylo 15 bodů.

Otázky testovaly faktografické znalosti, znalost kritérií rozhodování, znalost postupů, aplikování poznatků v konkrétních rozhodovacích situacích.

Test „Náměty z lékařské etiky“

- Deklarace, zaměřená na plnění etických zásad zejména v oblasti medicínského výzkumu, vznikla v roce 1964 v**
 - Benátkách.
 - Oslu.
 - Lisabonu.
 - Helsinkách.
- Jeden z prvních moderních etických kodexů vznikl po druhé světové válce v německém městě, podle kterého je pojmenován. Byl to:**
 - Mnichov.
 - Norimberk.
 - Martburg.
 - Heidelberg.
- Podnětem k ustanovení etických komisí pro lékařský výzkum bylo:**
 - Rozhodnutí Norimberského tribunálu pro válečné zločince v roce 1946.
 - Rozhodnutí Britské lékařské asociace 1980.
 - Rozhodnutí 29. světového lékařského shromáždění v Benátkách 1983.
 - Rozhodnutí Nejvyššího soudu státu New Jersey v roce 1976.
- Jste lékařem jednotky intenzivní péče na neurochirurgické klinice. Máte na oddělení dvacetiletého nemocného po těžkém úrazu hlavy, který je na umělé ventilaci, v hlubokém bezvědomí, s beznadějnou prognózou. Jaký diagnostický úkon musíte udělat, abyste zjistil, zda tento nemocný může být dárcem ledviny pro transplantaci:**
 - Vyšetření mozku ultrazvukem.
 - Mozkovou arteriografii.
 - Vyšetření mozku počítačovým tomografem (CT).
 - Elektroencefalografické vyšetření s analýzou EEG křivky.
- Předmětem biomedicínského výzkumu na lidských účastnících mají být v určitém případě děti od 12 do 14 let. Souhlas k provedení výzkumu musí dát:**
 - Dítě a rodiče.
 - Škola a rodiče.
 - Soud a rodiče.
 - Dítě a soud.
- Se žádostí o radu se k Vám dostává žena se svojí čtrnáctiletou dcerou a uvede své podezření, že její manžel, otec dcery, ji pohlavně zneužívá:**
 - Sdělíte ženě, že posuzování takové věci Vám nepřísluší, že je to rodinná záležitost.
 - Sdělíte ženě, že věc musíte ohlásit na policii, jelikož neoznámením byste se dopustil trestného činu.
 - Doporučíte ženě, aby se obrátila na policii. Sám to nemůžete udělat, protože musíte dodržet povinnost mlčenlivosti zdravotníka.
 - Doporučíte ženě, aby dceru více hlídala.
- Jste dětským lékařem. Do ordinace k vám přijde matka s dítětem, s údajem, že toto roční dítě spadlo z valendy a uhodilo se do hlavy. Vyšetřením zjistíte, že dítě má mnohočetné podlitiny různého stáří a usoudíte, že dítě je asi týráno. Toto podezření ohlásíte:**
 - Policii.
 - Orgánu péče a dítě na Okresním úřadě.
 - Státnímu zástupci.
 - Nikomu.
- Na chirurgickou ambulanci přišel mladý muž s velkou řeznou ránou na předloktí. Uvedl, že zakopl na zahradě a spadl do skleníku. Během ošetřování řezné rány se ale svěří lékaři, že si úraz způsobil při krádeži, kdy odcizil předměty v hodnotě kolem 200 000,- Kč. Lékař by měl tuto skutečnost ohlásit:**
 - Policii.
 - Státnímu zástupci.
 - Nikomu.
 - Soudu.

- Provádí-li se výzkum na nemocných lidech, musí k tomu dát souhlas etická komise, nemocní musí být řádně poučeni a musí podepsat informovaný souhlas. Za určitých okolností je možno od informovaného souhlasu ustoupit, pokud to schválí etická komise. Od požadavku informovaného souhlasu může etická komise ustoupit, když:**
 - Nemocní jsou hospitalizováni v nemocnici a vzorky krve na výzkum je možno získat v rámci normálních odběrů. Při každém odběru se odebere pro výzkum navíc ne více než 5 ml krve.
 - Jde o nemocné v psychiatrické léčebně, kteří vzhledem ke svému stavu většinou nejsou kompetentní informovaný souhlas pochopit a podepsat.
 - Nemocní jsou příslušníky armády, ošetřováni ve vojenské nemocnici, účast na výzkumu může být nařízena rozkazem.
 - Jde pouze o anonymní zpracování výpisů z dokumentace, kdy jsou nemocní často již nedosažitelní.
- Farmaceutická firma se obrátí na lékaře s tím, že plánují ověření nového léku při hypertenzní chorobě. Za dvojitě slepých podmínek má jedna skupina nemocných užívat po čtyři týdny nový lék, druhá skupina nemocných bude po dobu čtyř týdnů užívat neúčinnou látku, tzv. placebo. Při projednání tohoto výzkumu etická komise:**
 - Schválí projekt bez připomínek.
 - Projekt zamítne s tím, že není možné zkoušení léku na nemocných.
 - Projekt neschválí, protože není možné ponechat nemocné s hypertenzní chorobou bez léčby.
 - Projekt schválí za předpokladu, že pacienti musí být upozorněni v poučení o informovaném souhlasu, že budou užívat neúčinnou látku.
- Deontologie je:**
 - Etické učení, zabývající se otázkami povinnosti.
 - Nauka o vzniku božstev ve srovnávací náboženské vědě.
 - Nauka, zabývající se správnou péčí o chrup.
 - Pocit odosobnění, který se objevuje u některých duševních poruch.
- Nositel nobelovy ceny, lékař a filozof Albert Schweitzer založil nemocnici pro místní černošské obyvatelstvo v rovníkové Africe v:**
 - N'Dole.
 - Dakaru.
 - Nairobi.
 - Lambarene.
- Průručku „Krátká zpráva o nakažení morem“ napsal:**
 - Jan Amos Komenský.
 - Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus).
 - Ján Jesenský (Jessenius).
 - Tadeáš Hájek z Hájku.
- Učení o kategorickém imperativu, které je základem etiky a vychází z konstatování mravního zákona v člověku, je dílem:**
 - Arthura Schopenhauera.
 - George W. Hegela.
 - Immanuela Kanta.
 - Johanna W. Goetha.
- Zakladatelem mezinárodního červeného kříže, organizace, která mimo jiné má ve své náplni ochranu raněných a nemocných za války a byla založena v Ženevě 1863, byl:**
 - Henri Dunant.
 - Octave Mirbeau.
 - Henri Barbusse.
 - Denis Diderot.

Při zpracování výzkumných dat jsme použili standardní statistickou metodu Wilcoxonův pořadový test pro párované hodnoty. Uvedený neparametrický test jsme

volili proto, že těžiště výzkumu bylo ve sledování změn u studijních skupin, které měly relativně málo studentů (počet osob se v nich pohyboval od 12 do 21).

Vzorek osob

Vstupního testování se zúčastnili všichni studenti 3. ročníku všeobecného lékařství, kteří se v době výzkumu dostavili do povinné výuky lékařské psychologie. Šlo o 109 studentů. Výstupního testování se zúčastnilo 69 studentů, tj. všichni, kteří se dostavili na poslední povinný seminář. Z těchto studentů bylo možné vytvořit výzkumný vzorek 64 osob, od nichž byly k dispozici oba testy - vstupní i výstupní. Zahrnoval 36 mužů (56 %) a 28 žen (44 %). Průměrný věk celého sledovaného souboru byl 21 let (medián).

Výsledky

Základní výzkumná otázka zněla: Zlepšily se znalosti studentů z lékařské etiky po absolvování jednosemestrální výuky?

Lze ji rozdělit do dvou podotázek:

- Zlepšily se znalosti u celého zkoumaného vzorku studentů?
- Zlepšily se znalosti ve všech sledovaných studijních skupinách?

Popisné údaje přináší tab.1.

Tab. 1: Základní statistické údaje o vstupním a výstupním testu u celého vzorku.

	Počet osob	Prům. výkon	Směr. odchyl.	Min. výkon	Max. výkon
Vstupní test	64	7,05	2,05	3	11
Výstupní test	64	9,91	2,07	6	14

Z této tabulky ovšem není zřejmé, v kolika případech došlo u celého vzorku studentů ke zlepšení výkonu, v kolika případech ke zhoršení a v kolika případech zůstal výkon nezměněn. Tyto údaje přináší tab. 2.

Tab.2: Posuny ve výkonech studentů na konci výuky mezi vstupním a výstupním testem u celého vzorku.

	Počet osob	Průměrné pořadí	Suma pořadí
Zlepšení výkonu	55	31, 51	1733,00
Zhoršení výkonu	4	9,25	37,00
Výkon nezměněn	5	-	-
Celkem	64	-	-

Wilcoxonův pořadový test ukázal, že rozdíly mezi výstupním a vstupním testem jsou statisticky vysoce významné ($Z = -6,426$, $p < 0,0001$) ve prospěch výstupního testu. Lze tedy konstatovat, že u sledovaného vzorku studentů skutečně došlo ke statisticky významnému zlepšení znalostí z lékařské etiky měřených výše zmíněným dotazníkem.

Druhá výzkumná otázka zněla, zda ke zlepšení došlo ve všech (do jisté míry různorodých) studijních skupinách, anebo jen v některých.

Popisnou statistiku přináší tab. 3.

Tab. 3: Základní statistické údaje o vstupním a výstupním testu u jednotlivých studijních skupin.

Studijní	Typ skupina	Počet osob	Průměr testu	Směrodat. odchylka	Minimální výkon	Maximální výkon
1. skupina	Vstupní	21	6,48	1,81	3	10
	Výstupní	21	10,14	2,17	6	14
2. skupina	Vstupní	15	6,27	1,58	4	10
	Výstupní	15	8,67	1,35	6	11
3. skupina	Vstupní	16	7,25	1,98	4	10
	Výstupní	16	9,88	2,19	6	14
4. skupina	Vstupní	12	8,75	2,22	5	11
	Výstupní	12	11,08	1,83	7	13

Z této tabulky není patrné, v kolika případech došlo v jednotlivých studijních skupinách ke zlepšení výkonu, v kolika případech ke zhoršení a v kolika případech zůstal výkon nezměněn. Tyto údaje přináší tab. 4.

Tab. 4: Posuny ve výkonech studentů na konci výuky mezi vstupním a výstupním testem u jednotlivých studijních skupin.

	1. skupina	2. skupina	3. skupina	4. skupina
Zlepšení výkonu	17	13	15	10
Zhoršení výkonu	2	1	0	1
Výkon nezměněn	2	1	1	1
Celkem osob	21	15	16	12

Testování významnosti rozdílů mezi vstupním a výstupním testem u jednotlivých studijních skupin shrnuje tab.5.

Tab. 5: Testy významnosti rozdílů u jednotlivých studijních skupin.

Studijní skupina	Z hodnota	Významnost
1. skupina	- 3,593	0,0001
2. skupina	- 3,186	0,001
3. skupina	- 3,436	0,001
4. skupina	- 2,731	0,006

Z údajů uvedených v tab. 5 vyplývá, že ve všech čtyřech studijních skupinách došlo ke statisticky významnému zlepšení znalostí z lékařské etiky.

Diskuse a závěry

Výsledky říkají, že u 86 % sledovaných studentů se jejich výkon v dotazníku etických znalostí zlepšil, v 8 % případů nezměnil a jen v 6 % případů zhoršil. Dá se tedy říci, že znalosti studentů - měřené výše uvedeným dotazníkem - byly po absolvování systematické výuky lepší než před ní. Zjištěné údaje nemůžeme konfrontovat s údaji jiných autorů, neboť jsme v dostupné literatuře nenašli analogický výzkum zabývající změnami ve znalostech studentů po absolvování kursu etiky. Navíc je zde problém metodický: muselo by se jednat o obsahově i formálně velmi podobný dotazník, aby zjištěné výsledky byly kořektně srovnatelné.

K těmto údajům je třeba dodat tři poznámky.

Dotazník po obsahové stránce zjišťoval **znalosti studentů**: historie etických zásad, historie etických kodexů, významných osobností, které přispěli k rozvoji etiky, eticko-právních aspektů vybraných klinických situací, eticko-právních aspektů vybraných výzkumných situací. Dotazník si nekládl za cíl detailně pokrýt všechna témata, která se ve výuce probírala, musel by být mnohem delší a podrobnější. Fungoval spíše jako screeningová metoda: sonda val vstupní znalosti studentů a sonda val, zda následná výuka přináší určitý pedagogický efekt. V tomto ohledu splnil své poslání. V budoucnu by na něj mohlo navázat podrobnější šetření, které by sledovalo, které tematické celky činí studentům větší potíže a které se naopak naučí bez problémů.

Dotazník se jen částečně dotkl praktických aplikací etických znalostí. Jeho těžiště bylo ve znalostní oblasti, méně už testoval porozumění a klinické použití znalostí. Prakticky se nezajímal o **zdůvodňování studentova stanoviska**. Nevíme tedy, co za výběrem určité odpovědi - byť i správné - stojí za argumentací. Dotazníky zajímající se o studentovy etické argumenty by musely být konstruovány odlišně, srv. (7,13). Problém konzistentnosti studentského argumentování u etických dilemat jsme zkoumali u mediů v rámci jiného výzkumu.

Dotazník byl konstruován pro zjišťování aktuálních znalostí studentů. Je obtížné se vyjádřit k tomu, jaká může být jeho **predikční validita**. Tedy schopnost předpovídat, zda studenti, kteří v něm dosáhli výborných výsledků, si budou později lépe počínat při etickém rozhodování, neboť mají lepší znalosti. Dotazník by patrně musel mít více otázek zjišťujících praktické aplikování etických znalostí.

To vše nic nemění na dvou faktech. Popsaná sonda patří mezi málo těch, které skutečně zkoumají efekt výuky etiky, dokládají ho empirickými daty. Výuka etiky na hradecké LF UK vede prokazatelně k přírůstku studentských znalostí z lékařské etiky.

Literatura

1. Bissonette R, O'Shea RM, Horwitz M, Route CF. A data-generated basis for medical ethics education: categorizing issues experienced by students during clinical training. Acad Med 1995;70(11):1035-7.
2. Fox E, Arnold RM, Brody B. Medical ethics education: past, present, and future. Acad Med 1995;70(9):761-9.
3. Hafferty FW, Franks R. The hidden curriculum, ethics teaching, and the structure of medical education. Acad Med 1994;69(11):861-71.
4. Hanuš H a kol. Vybrané kapitoly z lékařské psychologie. UK Praha, 1994:125.
5. Haškovcová H. Lékařská etika. Praha: Galén, 1994:230.

6. Kopelman LM. Bioethics and humanities: what makes us one field? J Med Philos 1998;23(4):356-68.
7. Lind G. Measuring moral judgment: A review of The Measurement of moral Judgment by Anne Colby and Lawrence Kohlberg. Hum Develop 1989;32:388-99.
8. Lynøe A. Medical ethics - an endeavour for social medicine? Scand J Soc Med 1997;25(4):225-8.
9. Neitzke G. Teaching medical ethics to medical students: moral, legal, psychological and philosophical aspects. Med Law 1999;18(1):99-105.
10. Onge J, St. Medical education must make room for student-specific ethical dilemmas. CMAJ 156(8):1175-7.
11. Payne J. Klinická etika. Praha: Triton a Skalpel, 1992:123.
12. Renaer M. Beschouwingen over onderwijs en vorming in de ethiek van de gezondheidszorg in België. [Considerations on education and formation in health care ethics in Belgium]. Verh K Acad Geneesk Belg. 1995;57(5):251-68.
13. Rest J, Thoma S, Edwards L. Designing and validating a measure of moral judgment: stage preference and stage consistency approaches. J Educ Psychol 1996;5:28.
14. Slabý A. Pastorální medicína a zdravotní etika. Praha: Univerzita Karlova, 1991:186.
15. Swenson SL, Rothstein JA. Navigating the wards: teaching medical students to use their moral compasses. Acad Med 1996;71(6):591-4.
16. Wuermling HB. K čemu je lékařská etika a kde hledat její zdroje? Prakt Lék 1997;77(11):556-8.

*MUDr. Birgita Slováčková,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Psychiatrická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: slovackova@cuni.cz*

KVALITU ŽIVOTA NEMOCNÝCH S TĚŽKOU PLICNÍ HYPERTENZÍ LZE ZLEPŠIT PRAVIDELNÝM SÍŇOVÉ SEPTOSTOMIE

Klinické pozorování, že pacienti s primární plicní hypertenzí a otevřeným foramen ovale žijí déle než nemocní s uzavřeným foramen ovale, vedlo k návrhu provést arteficiální septostomii. První pokusy na zvířatech v r. 1964 ukázaly výrazné zvýšení minutového srdečního výdaje a snížení tlaku v pravé komoře po provedené mezišňové komunikaci. Rich a Lam v r. 1983 uskutečnili balonovou atriální septostomii jako paliativní léčbu u refrakterní těžké primární plicní hypertenze. Od té doby bylo ve světě provedeno asi 60 těchto výkonů. Ve většině případů došlo ke klinickému i hemodynamickému zlepšení nemocných a přežívání těchto nemocných bylo delší. Hlavní předpokládaný efekt septostomie spočívá ve zvýšení minutového srdečního výdaje se zvýšením dodávky kyslíku tkáním, zejména při fyzické zátěži. Navíc pokles tlaku v pravé síni snižuje městnání v žilách velkého oběhu a zlepšuje pravostranné srdeční selhávání. Procedura však není bez nebezpečí, a proto v roce 1998 Světové sympozium o primární plicní hypertenzi publikovalo směrnice o podmínkách při provádění atriální septostomie. Doporučují provádět septostomii jen na vybraných pracovištích se zkušeností s těmito výkony a indikací jsou vybraní pacienti, u nichž při zavedené léčbě nedochází ke zlepšení a trpí synkopami nebo pravostranným selháváním.

Barst RJ. Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. Thorax 2000;55:95-6.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2000;45(3-4): 65-70

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ KARCINOMU JÍCNU

*Josef Dvořák¹, Karel Kabeláč², Zdeněk Zoul¹, Jiří Petera¹, Bohuslav Melichar¹,
Petr Dvořák³*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika radioterapie a onkologie¹, Chirurgická klinika², Radiodiagnostická klinika³

Summary: Radiotherapy and chemotherapy in the multimodal treatment of esophageal cancer.

This article discusses approaches to radiotherapy and chemotherapy in the multimodal treatment of esophageal cancer. Results of clinical studies in the treatment of this diagnosis are summarized.

Key words: Esophageal cancer; Surgery; Radiotherapy; Brachytherapy; Chemotherapy

Souhrn: Sdělení se zabývá současnými možnostmi radioterapie a chemoterapie v komplexní léčbě karcinomu jícnu. Jsou zde shrnuty výsledky klinických studií v léčbě této diagnózy.

Úvod

Incidence karcinomu jícnu v České republice činí přibližně 3,5/100000 obyvatel. Délka přežití významně koreluje se stadiem onemocnění v době diagnózy. Tak jako i v jiných lokalizacích, i v případě karcinomu jícnu dochází ke vzestupu výskytu adenokarcinomu ve srovnání s dlaždicobuněčným karcinomem, což by mělo být bráno na zřetel při interpretaci výsledků léčby starších studií, ve kterých bylo relativně vyšší zastoupení nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem, než je tomu v současnosti (15). Na multimodální léčbě tohoto závažného onemocnění se podílí chirurgie, radioterapie a chemoterapie (5,7).

Samostatné léčebné modalitty

Chirurgická léčba

Resekční léčba je stále metodou první volby. 5leté přežití operovaných nemocných nepřevyšuje 20 %. Pooperační mortalita ve špičkových centrech činí 2-10 % a závisí na stadiu onemocnění, typu operace, zkušenosti chirurga a kvalitě pooperační péče (7). Radikální odstranění nádoru je většinou možné pouze u karcinomů hrudního a abdominálního jícnu, pokud neprorůstají do okolních struktur. Nádory krčního jícnu jsou většinou neoperabilní. Vzhledem k možnému šíření karcinomu v submukóze musí být hranice resekce při radikálním výkonu 5-10 cm od okrajů nádoru. Proto je nejčastěji indikována totální ezofagektomie s náhradou jícnu žaludkem nebo tlustým střevem, výjimečně tenkým střevem. Ezofagektomie bez torakotomie je vhodná jen pro některé nemocné, zejména s tumorem distálního hrudního a abdominálního jícnu. Pro tumory střední třetiny jícnu se výkon rozšiřuje o torakoskopii nebo torakotomii, což umožňuje posoudit operabilitu nálezu a zvýšit stupeň radikality operace. Poté následuje břišní a krční fáze výkonu. Častější je však pouze paliativní chirurgický výkon, který spočívá v zavedení endoprotézy pro zachování průchodnosti jícnu. Endoprotézy se zavádějí buď peroperačně z gastrotomie (Herring), nebo pooperačně (Cook) po předcházející malé dilataci stenózy. Výjimečně se provádí ezofagojejunální bypass.

Samostatná radioterapie

Je indikována u inoperabilních nemocných pro rozsah nádoru nebo interní kontraindikace. Výjimkou je postižení krční části jícnu, kde je na mnoha pracovištích používána radioterapie jako primární léčba. Ve vybrané skupině 105 nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem jícnu ve stadiu T1 NO MO, neléčených chirurgicky z důvodů věku, přidružených onemocnění nebo odmítnutí operace, bylo dosaženo samostatnou radioterapií 5letého přežití 39 % pacientů (12).

Zevní ozařování

Zevní ozařování neohrožuje nemocné pooperačními komplikacemi, jeho efektivita při léčbě obstrukčních obtíží je však nižší než při léčbě chirurgické. Výhodnější je iradiace v pronační poloze než supinační, protože v pronační poloze je jícen více oddálen od rizikového orgánu - míchy - v průměru o 1,7 cm (0-4,2 cm) ve srovnání se supinační polohou. To nám umožňuje více šetřit rizikový radiosenzitivní orgán při dostatečné nádorové dávce. Celková ložisková dávka (LD) při samostatné zevní radikální iradiaci inoperabilního karcinomu jícnu činí 60-65 Gy/30-33 frakcích/6,5 týdne. Při paliativní iradiaci bývá celková dávka nižší. Ozařovací techniky jsou voleny individuálně dle plánovací počítačové tomografie.

Brachyterapie

Intraluminální brachyterapie (ILBT) je indikována u nemocných s inoperabilním karcinomem jícnu. Dle doporučení Americké brachyterapeutické společnosti jsou indikace ILBT karcinomu jícnu rozděleny do 2 skupin (3). V první skupině jsou nemocní vhodní pro ILBT. Jedná se o případy, ve kterých je délka tumoru < 10 cm, tumor je omezený na stěnu jícnu, tumor je lokalizován v hrudní části jícnu, bez přítomnosti re-

gionálních metastáz. Ve druhé skupině jsou nemocní méně vhodní pro ILBT. Jsou to nemocní, kteří mohou být také indikováni k brachyterapii, ale výsledky léčby jsou horší než v předchozí skupině. Jedná se o případy, ve kterých je délka tumoru > 10 cm, tumor postihuje gastroezofageální junkci či kardii, je přítomno extraezofageální šíření či regionální lymfadenopatie. Kontraindikací ILBT je fistule, hluboká ulcerace, tumor v krční části jícnu, nízký performance status či nesouhlas nemocného.

Brachyterapie je z metod radioterapie nejvýhodnější pro léčbu obstrukčních dysfagických obtíží, což je symptom, který nejvíce zhoršuje kvalitu zbývajících života těchto nemocných (13). Pro ILBT karcinomu jícnu jsou užívány automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem (HDR), které umožňují krátkou dobu aplikace (5-10 minut) a nevystavují personál účinkům ionizujícího záření, což nepřímo zvyšuje i přesnost a bezpečnost léčby nemocného (dostatek času pro přesné umístění a skiaskopické ověření lokalizace neaktivního aplikátoru před aplikací vlastního zářiče). ILBT jícnu se provádí endoskopickou cestou buď pomocí jícnových buží, či při užší stenóze je možné zavést nazogastrickou sondu a afterloadingový katétr aplikovat nazogastrickou sondou. Při zhoršené průchodnosti jícnu se před ILBT dle míry stenózy provádí nejprve dilatace jícnu (13).

Dávka záření je určována dle léčebného záměru, zpravidla je vypočítávána na referenční izodoze ve vzdálenosti 10 mm od centrální osy zdroje. ILBT lze aplikovat buď samostatně, nebo v kombinaci se zevním ozářením či chemoterapií:

- Při samostatné paliativní ILBT s cílem zmírnění obstrukčních dysfagických obtíží je možná jednorázová aplikace ILBT 12-15 Gy (2,14) nebo častěji frakcionovaná samostatná ILBT, při které celková dávka (všech frakcí) nepřesahuje 30 Gy.
- Při kombinaci zevního ozáření a ILBT, se ILBT aplikuje za 1-2 týdny po skončení zevní iradiace, po odeznění akutní postradiační reakce po zevním ozáření. ILBT se zpravidla aplikuje ve 3 jednotlivých frakcích 6-8 Gy v intervalu 1 týdne do celkové dávky 20-25 Gy (2,14). Při pokročilé obstrukci, s cílem dosáhnout rychlé desobliterace, je možné zařadit ILBT i na úvod radioterapie před zevní ozáření (13).

Samostatná chemoterapie

Na rozdíl od předchozích metod samostatná chemoterapie nedává žádnou šanci na vyléčení. Vyhodnocení efektivity cytostatik je komplikováno nejasnostmi v hodnocení odpovědi a v tom, že řada nemocných léčbu nesnáší v důsledku nízkého performance status (5). Chemoterapie je vhodná pouze u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu (Karnofského index nad 60). V této indikaci bylo adekvátně vyzkoušeno přibližně 15 cytostatik. Většina těchto cytostatik byla zkoušena na dlaždicobuněčném karcinomem jícnu. Z nich přibližně 8 cytostatik prokázalo více než 20% léčebnou odpověď. Mezi těchto 8 cytostatik patří: cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, paclitaxel, mitoguazon, vindezín, bleomycin a metotrexat. Z nich se v této indikaci ustupuje od užívání mitoguazonu, vindezinu, bleomycinu a metotrexatu, zatímco použití cisplatinu, 5-FU, mitomycinu C a paclitaxelu se dále studuje (19). Probíhají studie sledující účinnost taxanů v této indikaci v kombinaci s jinými cytostatiky, zvláště s 5-fluorouracilem a cisplatinou (16). Vzhledem k omezené účinnosti se nedoporučuje cytostatická monoterapie (5). Dlaždicobuněčný karcinom je citlivější na chemoterapii než adenokarcinom: dlaždicobuněčný karcinom dosahuje 50-60 % léčebných odpovědí na kombinovanou cytostatickou léčbu

s cisplatinou, zatímco adenokarcinom dosahuje pouze 30-40 % částečných léčebných odpovědí. Na větším počtu nemocných byly studovány pouze 2 kombinace chemoterapie: bleomycin + cisplatina + vindezin a 5-FU + cisplatina. První schéma bylo pro toxicitu opuštěno ve prospěch kombinace: 5-fluorouracil + cisplatina (5).

Multimodální léčba

S cílem zvýšení efektivity léčby je zkoušena kombinace dostupných metod terapie. Metodou volby inoperabilního karcinomu jícnu je radiochemoterapie (1,4). Optimální kombinace modalit léčby operabilního karcinomu jícnu je zatím předmětem klinických studií (6,9,11).

Radioterapie a chemoterapie

Teoretické předpoklady

Kombinovaná radioterapie a chemoterapie karcinomu jícnu vychází ze 4 základních teoretických předpokladů (5,17):

1. Radioterapie působí lokoregionálně a chemoterapie systémově (spatial cooperation - 17). Tento předpoklad je podporován poznatkem, že více nemocných s nádorem jícnu zmirá na metastázy distanční než na lokální progresi nebo recidivu (15).
2. U některých cytostatik (včetně taxanů, cisplatinu a 5-FU) se předpokládá radiosenzibilizující účinek (5,17).
3. Radioterapie redukuje počet nádorových buněk, a tím snižuje pravděpodobnost vzniku „drug - rezistentních“ klonů.
4. Radioterapie může eliminovat „bulky disease“.

Radioterapie a chemoterapie

Klinické studie

V randomizované studii provedené Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 8501) bylo aplikováno 50 Gy se současným podáváním cisplatinu a 5-FU vs. 64 Gy samostatnou radioterapií (4). Studie byla plánována u 150 inoperabilních nemocných, ale byla ukončena po léčbě 129 nemocných, protože se prokázal signifikantní rozdíl v mediánu přežití (12,5 vs. 8,9 měs.). Následně byl prokázán i signifikantní rozdíl v 1letém (50 vs. 33 %) i 2letém (38 vs. 10 %) přežití ve prospěch kombinované léčby ve srovnání se samostatnou radioterapií. Tato studie poskytla první důkaz o možnosti použití radiochemoterapie jako léčby volby u nemocných neléčených chirurgicky. Tato studie však neprokázala lepší výsledky než samostatná chirurgická léčba (4).

Radioterapie a biologické modifikátory léčby

V pilotní studii 70 nemocných s inoperabilním, histologicky verifikovaným dlaždicobuněčným karcinomem jícnu (T1-4 NX M0) byla kombinována zevní iradiace v celkové dávce 50,2-66,0 Gy (medián 61,1 Gy), při jednotlivé frakci 1,6-1,8 Gy/5x týdně se 2 lokálními, endoskopickými aplikacemi (na začátku a po 2 týdnech iradiace) biologického modifikátoru léčby: OK-432 (picibanil). Kompletní odpověď byla dosažena u 70 % nemocných, 5leté přežití činilo 33 %. U 94,3 % nemocných došlo po aplikaci picibanilu k febriliím vyšším než 38 °C, žádné jiné vedlejší účinky aplikace OK-432 nebyly pozorovány (10). Tato léčba vyžaduje další klinické studie (7).

Předoperační radioterapie

Předoperační radioterapie se provádí ve snaze zvýšit pravděpodobnost resekce a lokální kontrolu karcinomu. Indikací jsou hraničně operabilní karcinomy. LD činí 50 Gy/25 frakcích/5 týdnech a operace následuje 4 týdny po ukončení ozařování. V minulosti se ozařovalo takzvanou „sandwich“ radioterapií, což znamenalo ozařování LD 15 Gy/5 frakcí předoperačně s cílem devalitizace nádorových buněk, operace do 3 dnů od ukončení předoperační radioterapie a následná pooperační radioterapie LD 44 Gy/22 frakcí. Z radiobiologických důvodů pro nižší účinnost a vyšší počet pozdních komplikací při takto přerušném ozařování se od tohoto způsobu ozařování v současnosti ustupuje (17). Lepších výsledků než samotnou předoperační radioterapií je dosahováno kombinací předoperační radioterapie a chemoterapie (1,18).

Pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie je indikována u nemocných, u kterých byl diagnostikován inoperabilní karcinom či pooperační reziduum (20). Lepších výsledků než samotnou pooperační radioterapií je dosahováno kombinací pooperační radioterapie a chemoterapie (1).

Radioterapie a chemoterapie a chirurgický výkon

V randomizované studii 58 nemocných léčených předoperační radioterapií LD 40 Gy/15 frakcí /3 týdny se 2 cykly konkomitantní cytostatické léčby cisplatinou a 5-fluorouracilem vs. samotným chirurgickým výkonem bylo dosaženo lepšího přežití ve skupině nemocných léčených multimodální léčbou. Medián přežití při multimodální léčbě byl 16 měsíců vs. 11 měsíců při samotném chirurgickém výkonu (18). Přestože od roku 1984 bylo publikováno 50 studií v renomovaných časopisech hodnotících účinnost různých kombinací 3modalitní léčby karcinomu jícnu, nebylo zatím nalezeno optimální schéma multimodální léčby operabilního karcinomu jícnu (8). Je třeba dalších klinických studií k nalezení optimální kombinace chirurgického výkonu, radioterapie a chemoterapie v léčbě tohoto onemocnění (1).

Závěr

Chirurgický výkon je v léčbě karcinomu jícnu metodou první volby (15). V léčbě inoperabilního karcinomu jícnu je metodou volby kombinace radioterapie a chemoterapie (1,4). Multimodální léčba resekabilního karcinomu jícnu dosahuje lepších výsledků přežití než samotná chirurgická léčba (18). K nalezení optimálního schématu multimodální léčby operabilního karcinomu jícnu je třeba dalších klinických studií (1,8). Předoperační radioterapie je indikována u nemocných na hranici operability. Tzv. „sandwich“ radioterapie - krátké předoperační a následné pooperační ozařování - již není doporučována z radiobiologických důvodů pro snížení účinnosti a zvýšení pozdních komplikací po takto přerušené iradiaci (17). Intraluminální brachyterapie je indikována u inoperabilních nemocných jak v samostatné paliativní aplikaci s cílem zmírnění obstrukčních dysfagických obtíží, tak v kombinaci se zevním ozařováním či chemoterapií s cílem zvýšení lokální kontroly tumoru (2,13,14).

Literatura

1. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000;18(3):455-62.
2. Dvořák J, Vaňásek T, Dvořák P, Kabeláč K, Vaňásek J, Medková V. Brachyterapie v komplexní léčbě karcinomu jícnu (Abstrakt). *Čes Slov Gastroenterol* 1999;53(Suppl 12):84.
3. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:127-32.
4. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
5. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén, 1996:496.
6. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TG et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
7. Lanschot JJB, Gonzalez Gonzalez D, Veenhof CHH. Surgery, radiotherapy, and chemotherapy for esophageal cancer. *Cur Opin Gastroenterol* 1996;12:399-406.
8. Leichman L. Therapy for esophageal cancer: Current perspective and future orientation. American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting Atlanta Georgia May 15-18,1999; Educational book:89-94.
9. Malhaire JP, Labat JP, Lozac HP et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:429-37.
10. Mukai M, Kubota S, Morita S et al. A pilot study of combination therapy of radiation and local administration of OK-432 for esophageal cancer. *Cancer* 1995;75:2276-80.
11. Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1049-59.
12. Okawa T, Tanaka M, Kita-Okawa M et al. Superficial esophageal cancer: multicenter analysis of results of definitive radiation therapy in Japan. *Radiology* 1995;196:271-4.
13. Petera J. Brachyterapie. In: V. Válek. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: IDVPZ, 1998;32.
14. Petera J, Třebický F, Andrlé J et al. Naše zkušenosti s intraluminální brachyterapií nádorových stenóz jícnu. *Klin Onkol* 1997;10:145-7.
15. Spechler SJ. Cancer of the esophagus. *Cur Opin Gastroenterol* 1996;12:392-8.
16. Stahl M. Chemotherapy of esophageal carcinoma. *Onkologie* 1999;22:98-104.
17. Steel GG. *Basic clinical radiobiology for radiation oncologists*. Edward Arnold Publishers, 1993.
18. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462-7.
19. Weiner LM. Paclitaxel in the treatment of esophageal cancer. *Sem Oncol* 1999;26(suppl 2):106-8.
20. Yamamoto M, Yamashita T, Matsubara T et al. Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:75-8.

*MUDr. Josef Dvořák,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika radioterapie a onkologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: dvorsky@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2000;45(3-4): 71-77

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

CHEMOPREVENCE KARCINOMU PRSU

*Josef Dvořák¹, Pavel Jandík², Bohuslav Melichar¹, Ivana Hrnčířová³, Jiří Petera¹,
Jindřiška Mergancová², Pavlína Králíčková⁴*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika radioterapie a onkologie¹, Chirurgická klinika², Radiodiagnostická klinika³, Oddělení klinické hematologie⁴

Summary: Chemoprevention of breast cancer.

The results of chemoprevention of breast cancer in risk women are described. The results of phase III studies with raloxifen, fenretinid and tamoxifen in this indication are summarized with a focus on current recommendations of tamoxifen in chemoprevention of breast cancer.

Key words: Breast cancer; Chemoprevention; Raloxifen; Fenretinid; Tamoxifen

Souhrn: Toto sdělení se zabývá současnými možnostmi chemoprevence karcinomu prsu u rizikových žen. Jsou zde shrnuty výsledky studií III. klinické fáze preparátů raloxifen, fenretinid a tamoxifen v této indikaci. Zvláštní pozornost je věnována současným doporučením indikace tamoxifenu v chemoprevenci karcinomu prsu.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen v České republice (15,16). Přes veškerý pokrok v léčbě jedna třetina žen, u kterých vznikne karcinom prsu, na toto onemocnění zemře. Jedinou možností prevence vysoce rizikových žen byla v minulosti profylaktická mastektomie (11). V roce 1998 byla ukončena studie *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study (NSABP P-1)*, což je první randomizovaná klinická studie, která prokázala, že vzniku karcinomu prsu lze předejít chemoprevencí (8,17). Od dalších studií se očekává upřesnění benefitu a rizika z chemoprevence u žen různých věkových a rizikových skupin (18,20). Tématem tohoto přehledného sdělení je rozbor přínosu a rizika z chemoprevence rizikových žen dle výsledků jednotlivých studií.

Profylaktická bilaterální mastektomie (totální či subkutánní)

V retrospektivní studii bylo vyhodnoceno 639 žen operovaných v letech 1960 až 1993 (11). Jednalo se o ženy se středním a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu dle rodinné anamnézy. Po tomto chirurgickém výkonu byla snížena incidence vzniku karcinomu prsu o 90 %. V této studii není informace o přítomnosti mutace genu breast cancer (BRCA) I či II. Jedná se však o mutilující výkon, jehož indikace je sporná.

Chemoprevence karcinomu prsu

V chemoprevenci karcinomu prsu byla zkoušena celá řada preparátů. Účinnost byla zatím prokázána pouze u tamoxifenu (8,17). Ve III. fázi klinických studií jsou preparáty raloxifen (4,5) a fenretinid (3).

Raloxifen

Raloxifen je tkáňově specifický selektivní modulátor estrogenových receptorů (SERM). Raloxifen má estrogen - agonistický účinek na skelet, tukovou tkáň a hemostázu a estrogen - antagonistický účinek na prs a uterus (13). Je registrován pro léčbu osteoporózy. V klinické studii postmenopauzálních žen s frakturami bylo pozorováno snížení výskytu karcinomu prsu o 76 %.

V současnosti probíhá randomizovaná studie: *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)*. V této studii je zařazeno 7705 postmenopauzálních žen s osteoporózou, bez anamnézy karcinomu prsu či karcinomu endometria (6). Tyto ženy jsou rozděleny do 3 skupin: v první skupině užívají raloxifen v dávce 120 mg/den, ve druhé skupině užívají raloxifen v dávce 60 mg/den a ve třetí skupině užívají placebo. Předběžné výsledky (40měsíční poléčebné sledování) byly prezentovány na konferenci Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) v květnu 1999 (4). Bylo pozorováno signifikantní snížení rizika vzniku karcinomu prsu u žen s pozitivními estrogenovými receptory (index rizika: 0,35). Z toho ve skupině žen, které užívaly raloxifen v dávce 120 mg/den, byl index rizika 0,38, a ve skupině žen, které užívaly raloxifen v dávce 60 mg/den, byl index rizika 0,31. Nebylo ovlivněno riziko vzniku karcinomu prsu u žen s negativními estrogenovými receptory. Bylo zvýšeno riziko tromboembolické nemoci (index rizika 3,1). Nebylo zvýšeno riziko karcinomu endometria. Při interpretaci výsledků této studie je třeba vzít v úvahu, že v tomto souboru měly všechny ženy osteoporózu, a proto tento soubor žen mohl mít nižší riziko vzniku karcinomu prsu než soubory žen s tamoxifenem (5). Očekávají se další výsledky poléčebného sledování této studie.

V USA a v Kanadě byla zahájena randomizovaná studie: *Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR)*. Do této studie má být zařazeno 22000 postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Ženy jsou rozděleny do 2 skupin. První skupina užívá tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let a druhá skupina žen užívá raloxifen v dávce 60 mg/den po dobu 5 let. Cílem je porovnání chemopreventivního účinku na vznik karcinomu prsu, karcinomu endometria, kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy (7).

Zatímco s tamoxifenem jsou mnohaleté zkušenosti v léčbě karcinomu prsu všech věkových kategorií, raloxifen je zatím používán pouze u žen v menopauze. Je prokázána účinnost raloxifenu v léčbě osteoporózy (6,13). Zatím nejsou zkušenosti v léčbě karcinomu prsu. O dalších indikacích rozhodnou výsledky probíhajících dlouhodobých studií.

Fenretinid

Fenretinid je syntetický retinoid: N-(4-hydroxyphenyl) retinamid. Na rozdíl od ostatních retinoidů se preferenčně kumuluje v tukové a žlázné tkáni prsů. Má synergní účinek s antiestrogeny. V současnosti probíhá randomizovaná studie, ve které je zařazeno 2972 žen s karcinodem prsu v I. stadiu dle TNM klasifikace, které dostávají buď fenretinid 200mg/den po dobu 5 let, či placebo po dobu 5 let. Dle publikovaných předběžných výsledků zatím nebylo prokázáno snížení výskytu kontralaterálního karcinomu prsu (3). V řadě probíhajících studií I. a II. klinické fáze je fenretinid kombinován s antiestrogeny.

Tamoxifen v chemoprevenci karcinomu prsu

Teoretické předpoklady

Tamoxifen se váže na estrogenový receptor, na kterém má účinky agonistické i antagonistické v závislosti na cílovém orgánu. V děloze, kostech a játrech má účinky estrogen - agonistické. V prsní žláze i v karcinomu prsu se tamoxifen váže na estrogenový receptor, a blokuje tím účinek endogenního estrogenu. Toto však není jediný mechanismus účinku tamoxifenu, jak vyplývá i z účinnosti tamoxifenu u nemocných s negativními estrogenovými receptory (14).

V prsu tamoxifen a jeho metabolit 4-hydroxytamoxifen snižuje buněčnou proliferaci epitelu (9,14):

1. inhibicí transformujícího růstového faktoru alfa,
2. inhibicí růstového faktoru podobného inzulinu I,
3. stimulací transformujícího růstového faktoru beta,
4. vazbou na kalmomodulin,
5. inhibicí protein kinázové aktivity.

Těchto účinků tamoxifenu je mnoho let klinicky využíváno v léčbě karcinomu prsu.

Adjuvantní podávání tamoxifenu ženám léčeným pro karcinom prsu (12,15):

1. Snižuje počet recidiv karcinomu prsu.
2. Snižuje incidenci kontralaterálního karcinomu prsu na 1/3.
3. Vedlejším účinkem podávání tamoxifenu je zvýšený výskyt karcinomu endometria, infarktu, plicní embolie a hluboké žilní trombózy.

Tamoxifen v chemoprevenci karcinomu prsu

Klinické studie

Tamoxifen v prevenci karcinomu prsu: Zpráva *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1* studie (8,17).

Do této randomizované studie bylo v červnu 1992 až září 1997 zařazeno 13338 žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu. Těto studie se účastnily ženy ve věku 60 a více let, či ženy ve věku 35 až 59 let a prediktivním rizikem vzniku karcinomu prsu nejméně 1,66 %, či ženy s anamnézou lobulárního karcinomu in situ. K výpočtu prediktivního rizika vzniku karcinomu prsu bylo užito Gailova modelu (10) s použitím 5 nezávislých rizikových faktorů (věk ženy, věk menarche, věk prvého živého porodu, počet příbuzných v první linii s anamnézou karcinomu prsu, počet patologických nálezů biopsie prsu). Tyto ženy byly rozděleny do 2 skupin. Do první skupiny bylo zařazeno 6707 žen, které užívaly tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. Do druhé skupiny bylo zařazeno 6881 žen, které užívaly placebo po dobu 5 let (8,17).

Výsledky studie NSABP P-1:

Jedná se o I. randomizovanou klinickou studii, která prokázala, že vzniku karcinomu prsu lze předejít chemoprevencí. Bylo pozorováno snížené riziko vzniku invazivního karcinomu prsu o 49 % ($P < 0,0001$). Z toho u žen ve věku 35-49 let o 44 %, ve věku 50-59 let o 51 % a ve věku 60 a více let o 55 %. U žen s anamnézou lobulárního karcinoma in situ o 56 %, u žen s atypickou hyperplazií o 86 % a u žen v jakékoliv kategorii s prediktivním 5letým rizikem o 86 %. Bylo pozorováno snížené riziko neinvazivního karcinomu prsu o 50 % ($P < 0,02$). Byl snížen výskyt karcinomu prsu s pozitivními estrogenovými receptory o 69 %. Nebyl ovlivněn výskyt karcinomu prsu s negativními estrogenovými receptory. Byl pozorován zvýšený výskyt karcinomu endometria (index rizika 2,53, CI 95 %). Toto zvýšené riziko bylo predominantně u žen ve věku 50 a více let. Všechny případy karcinomu endometria byly zjištěny v I. stadiu. Nedošlo k žádnému úmrtí na karcinom endometria. Nebyl zaznamenán žádný tumor jater. Nebyl zvýšen výskyt tumoru ovaria, tlustého střeva, konečníku či jiného tumoru. Bylo pozorováno snížené riziko Colesovy zlomeniny kosti vřetenní, kyčle a páteře (index rizika 0,81). Nebyl ovlivněn výskyt ischemické choroby srdeční.

Byl pozorován zvýšený výskyt infarktu (index rizika 1,59), plicní embolie (index rizika 3,01) a hluboké žilní trombózy (index rizika 1,60), a to častěji u žen ve věku nad 50 let. V této studii byly ženám odebírány vzorky, které jsou nyní vyhodnocovány na přítomnost mutací genu breast cancer I a II, a je hodnoceno, zda tamoxifen u těchto žen snížil riziko vzniku karcinomu prsu. Tyto výsledky zatím nebyly publikovány a v současnosti nejsou brány v úvahu při rozhodování o indikaci chemoprevence karcinomu prsu (8,17).

Italská randomizovaná chemopreventivní studie žen po hysterektomii (20)

Do této studie bylo v říjnu 1992 až červenci 1997 zařazeno 5408 žen. Těto studie se účastnily ženy, které byly po hysterektomii z jiné indikace než karcinomu, neměly v anamnéze karcinom prsu, neměly závažná přidružená onemocnění, neměly v anamnéze kardiální onemocnění a neměly v anamnéze endometriózu či hlubokou žilní trombózu. Tyto ženy byly rozděleny do 2 skupin. Do první skupiny bylo zařazeno 2700 žen, které užívaly tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 5 let. Do druhé skupiny bylo zařazeno 2708 žen, které užívaly placebo po dobu 5 let. Dle předběžných výsledků nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl výskytu karcinomu prsu. Byl pozorován snížený výskyt karcinomu prsu u žen, které během studie současně užívaly hormonální substituční terapii. V první sku-

pině ze 390 žen, které užívaly současně tamoxifen a hormonální substituční terapii, se vyskytl 1 karcinom prsu. Ve druhé skupině z 360 žen, které současně užívaly placebo a hormonální substituční léčbu, se vyskytlo 8 případů karcinomu prsu (20).

Anglická randomizovaná chemopreventivní studie (18)

Do této studie bylo v říjnu 1986 až v dubnu 1996 zařazeno 2494 žen. Těto studie se účastnily zdravé ženy ve věku 30 až 70 let s rodinnou anamnézou karcinomu prsu. Tyto ženy byly rozděleny do 2 skupin. Do první skupiny bylo zařazeno 1238 žen, které užívají tamoxifen v dávce 20 mg/den po dobu 8 let. Do druhé skupiny bylo zařazeno 1233 žen, které užívají placebo po dobu 8 let. Dle předběžných výsledků nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl rizika vzniku karcinomu prsu. U žen, které užívaly hormonální substituční terapii již před vstupem do studie, bylo pozorováno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu (index rizika 1,9). U žen, které začaly užívat hormonální substituční terapii během studie, bylo pozorováno snížené riziko vzniku karcinomu prsu (index rizika 0,4) (18).

Důvody proč evropské studie nepotvrdily výsledky studie NSABP P-1:

1. V evropských studiích byl menší počet žen (13338 ve studii *NSABP P-1* versus 5408 v italské studii a 2494 v britské studii).
2. Menší počet případů karcinomu prsu v evropských studiích (368 ve studii *NSABP P-1* versus 70 v italské studii a 49 v britské studii).
3. Rozdílná vstupní kritéria, a tím odlišné soubory žen.
4. Větší podíl karcinomů prsu s negativními estrogenovými receptory v evropských studiích.
5. Hormonální substituční terapii užívalo v britské studii 41 % a v italské studii 14 % žen. Užívání hormonální substituční terapie bylo ve studii *NSABP P-1* považováno za porušení protokolu studie. Je obtížné interpretovat účinek tamoxifenu při současném užívání hormonální substituční terapie.

Doporučení podávání tamoxifenu vyplývající ze studie NSABP P-1:

1. Ženy ve věku 50 let a mladší splňující vstupní kritéria studie *NSABP P-1*.
2. Ženy s anamnézou lobulárního karcinoma in situ.
3. Ženy s anamnézou atypické hyperplazie.
4. Ženy po menopauze s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu po hysterektomii.
5. Individuální posouzení benefitu a rizika u žen ve věku vyšším než 50 let, po menopauze, s anamnézou lobulárního karcinoma in situ, duktálního karcinoma in situ či atypické hyperplazie.
6. Ženy, které splňují vstupní kritéria studie *NSABP P-1*, by měly být informovány o možných vedlejších účincích této léčby včetně rizika vzniku karcinomu endometria, infarktu a tromboembolické nemoci.
7. Řešitelé studie *NSABP P-1* doporučují u žen užívajících tamoxifen roční gynekologické prohlídky (1,2). U žen s dalšími rizikovými faktory pro vznik karcinomu dělohy je doporučováno ještě transvaginální sonografické vyšetření (19).
8. V USA byl tamoxifen schválen v indikaci prevence karcinomu prsu pro ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu definovaným ve studii *NSABP P-1*.

K výpočtu rizika vzniku karcinomu prsu je doporučeno užívat Gailův model (10), tak jako byl použit ve studii *NSABP P-1*. V současnosti se při rozhodování o indikaci tamoxifenu v chemoprevenci karcinomu prsu nepřihlíží k přítomnosti mutace genu *BRCA 1* či *2*.

Závěr

1. Přes veškerý pokrok v léčbě jedna třetina žen, u kterých vznikne karcinom prsu, na toto onemocnění zemře.
2. Jedinou možností prevence vysoce rizikových žen byla v minulosti profylaktická mastektomie (11).
3. *NSABP P-1* je 1. randomizovaná klinická studie, která prokázala, že vzniku karcinomu prsu lze předejít chemoprevencí (8,17).
4. Od výsledků probíhajících studií (18,20) se očekává stanovení míry prospěšnosti a rizika z podávání tamoxifenu ženám různých věkových a rizikových skupin.
5. K tomu může napomoci i připravovaná metaanalýza všech chemopreventivních studií, ve kterých byl podáván tamoxifen.
6. Dle doporučení Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) je zatím předčasné podávat raloxifen v indikaci chemoprevence karcinomu prsu mimo klinické studie (2).

Literatura

1. ACOG committee opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet 1996;53:197.
2. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfeld MR, Pfister DG. The American Society of Clinical Oncology Working Group on Breast Cancer Risk Reduction Strategies: Tamoxifen and Raloxifene. J Clin Oncol 1999;17:1939.
3. Costa A, Formelli F, Chiesa F, Decensi A, De Palo G, Veronesi U. Prospects of chemoprevention of human cancers with the synthetic retinoid fenretinide. Cancer Res 1994;(suppl)54:2032-7.
4. Cummings SR, Norton L, Eckert S et al. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post-menopausal women. Two-year findings from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:2a.
5. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from MORE randomized trial. J Am Med Assoc 1999;281:2189.
6. Delmas PD, Bjarnson NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997;337:1641.
7. Goldhirsch A, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD. New treatments for breast cancer: Breakthrough for patients care or just steps in the right direction? Ann Oncol 1998;9:973-6.
8. Fischer B, Constantino JP, Wickerman DL et al.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Nat Cancer Inst 1998;90(18):1371-88.
9. Friedman ZY. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of tamoxifen action. Cancer Invest 1998;16:391.
10. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Nat Cancer Inst 1989;81:1879.
11. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77-84.
12. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: Twenty-eight years later. J Clin Oncol 1995;13:513.
13. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. Ann Int Med 1999;130:431-9.
14. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén, 1996:83.

15. Konopásek B, Petruželka L. Karcinom prsu. Manuál diagnostiky a léčby. Praha: Galén, 1997:19-21.
16. Novotvary 1996 ČR. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky, 1999:174-5.
17. Overmoyer BA. The Breast Cancer Prevention Trial (P-1 Study). The role of tamoxifen in preventing breast cancer. Cleve Clin J Med 1999;66:33.
18. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998;352:98-101.
19. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. Ann Int Med 1999;131:127.
20. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian tamoxifen prevention study. Lancet 1998;352:93-7.

MUDr. Josef Dvořák,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika radioterapie a onkologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: dvorsky@fnhk.cz

PŘÍTOMNOST CA 15-3 A C-erbB-2 V ŽENSKÉ SLINĚ

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2000;45(3-4): 79-84

Auťori sdělení uvádějí, že screening (mammografie a klinické vyšetření prsu) snižuje úmrtnost na karcinom prsu především u žen ve věku 50 let a starších o 20-40 %, mortalita mladších žen se však snižuje pouze o 13-23 %. Je proto potřeba hledat takovou screeningovou metodu, která bude snižovat mortalitu i mezi mladými ženami.

V posledních desetiletích je mnoho pozornosti věnováno nádorovým markerům a jejich výskytu u nemocných postižených maligním bujením. Zjistilo se, že u žen s karcinomem prsu jsou zvýšené hladiny nádorového markeru c-erbB-2, nádorového antigenu CA 15-3 a tumor suprimujícího genu p53. Tyto a další biomarkery se v současnosti vyšetřují ve vzorcích séra a tkání. Některé předešlé studie však ukázaly, že tyto proteiny spojené s maligními procesy mohou být detekovány i ve slině.

Citovaná práce navazuje na pilotní studii, podle níž jsou hladiny c-erbB-2 a CA 15-3 ve slinách u pacientek s karcinomem prsu značně vyšší než u kontrolní skupiny a u žen s benigními lézemi prsu. Cílem citované studie bylo zjistit přítomnost CA 15-3 a c-erbB-2 ve slinách 135 zdravých žen a zjistit případné vlivy, které by mohly zkreslit výsledky vyšetření.

Výsledky analýz ukázaly, že žádný ze sledovaných faktorů (rasa, věk, menopauzální status, kuřáctví, užívání léků, zdravotní stav a užívání estrogenů) hladinu nádorových markerů neovlivňoval.

Výsledky studie stanovují základní hladiny CA 15-3 a c-erbB-2 ve slinách zdravých žen a naznačují, že určení hladiny těchto markerů ve slinách by mohlo být využito ke screeningu karcinomu prsu a též ke sledování efektu terapie postižených žen. Jeho výhody spočívají především v jeho bezpečnosti (není potřeba vpichu), neinvazivitě, jednoduchosti a možnosti opakovaného vyšetření bez diskomfortu pacientky. Diagnostický potenciál této metody však musí být podle autorů studie potvrzen další rozsáhlejší studií.

Streckfus C, Bigler L, Dellinger T et al. CA 15-3 and c-erbB-2 presence in the saliva of women. Clin Oral Invest 1999;3:138-43.

Š. Nátek

KASUISTIKA

SARCOMA IDIOPATHICUM MULTIPLEX HAEMORRHAGICUM KAPOSI

Marie Šimková, Eva Jandová

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika nemocí kožních a pohlavních

Summary: Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum Kaposi.

The case of classic Kaposi sarcoma described 62-years old man with a good reaction to the systemic cytostatic treatment followed by radiotherapy persisting lesions on legs.

Key words: Classic Kaposi sarcoma; Chemotherapy; X-ray therapy

Souhrn: Popsán případ klasického Kaposiho sarkomu u 62letého muže s dobrou odezvou na celkovou cytostatickou léčbu s následným cíleným rtg ozářením torpidnějších projevů na DK.

Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum Kaposi je vzácná a zajímavá afekce, postihující převážně muže středního až staršího věku. Onemocnění se vyvíjí řadu let a může vést postupně ke kachexii a smrti. Projevuje se červenými až modravými papulkami, uzlíky až většími infiltráty, které bývají lokalizovány převážně na distálních partiích dolních končetin, později i jinde po těle nebo na sliznicích. V dalším průběhu onemocnění se vyskytují ektazie, haemorrhagie, otoky, ulcerace, které se hojí jizvením, často s pigmentacemi. Po mnoha letech mohou být postiženy i vnitřní orgány, především gastrointestinální trakt, játra, plíce, uzliny.

Etiologie je neznámá. V posledních 10 letech případů onemocnění přibývá v souvislosti se zvyšujícím se počtem osob trpících AIDS.

Popis případu

V listopadu 1997 byl vyšetřen na ambulanci kožní kliniky FN v Hradci Králové 62letý pacient s výsevem skvrn a papulí lividní barvy na DK.

RA: matka zemřela v 70 letech na infarkt myokardu, otec v 56 letech na rozednu plic, bratr v 63 letech na infarkt myokardu. Další bratr je po operaci srdce pro ICHS (bypass). Má dvě zdravé děti, manželka zdravá.

OA: běžné dětské nemoci, v r. 1978 operace žlučníku pro cholelitiázu, v r. 1983 dvakrát infarkt myokardu. V r. 1985 zjištěn diabetes mellitus, od r. 1990 léčen inzulinem. V r. 1990 obrna lícního nervu vlevo, zhojeno ad integrum, v r. 1995 postupně na obou dolních končetinách operace pro obliteraci cév. Pooperačně prodělal na LDK erysipel a na PDK flebotrombózu. Sledován pro zvětšenou prostatu (bez léčby).

Kuřák od 15 do 48 let, průměrně 10 cigaret denně.

Medikace: Furomex tbl., Ascorutin dr., Xatral tbl., Agapurin R tbl., Essenciale f cps., Xanidil R tbl., Digoxin tbl., Oxyphyllin tbl., Danium tbl., NitroMack R cps., Insulin inj. (Neutral a Mono D).

Nynější onemocnění: od července 1997 pozoroval tvorbu lividních skvrn a papulí na dolních končetinách s maximem na nohou a bérkách. Spádovým internistou byl doporučen k vyšetření na ambulanci kožní kliniky, kam se dostavil v listopadu téhož roku.

Lokální nález: na dolních končetinách mírný otok bérků. V okolí kotníků hustý výsev lividních skvrn do velikosti koruny a lividních papul velikosti čočky. Směrem proximálním výsevu ubývá, na stehnech jen několik ojedinělých papulózních projevů, spíše v distální třetině. Na dorsální straně prstů a částečně na nártu LDK patrný hyperplastický, verukózní projev v barvě okolní kůže (obr. 1, 2).

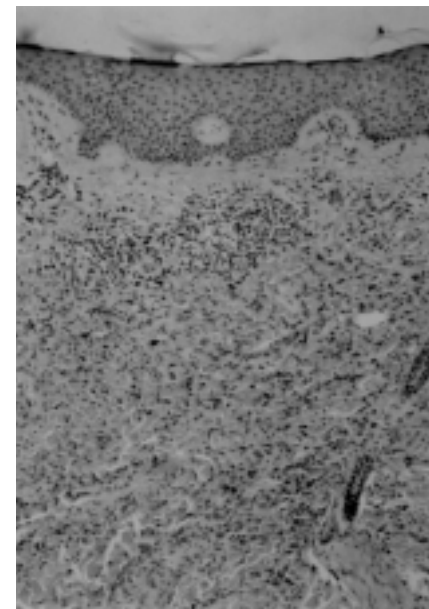


Obr. 1: Makulopapulózní projevy na bérkách.



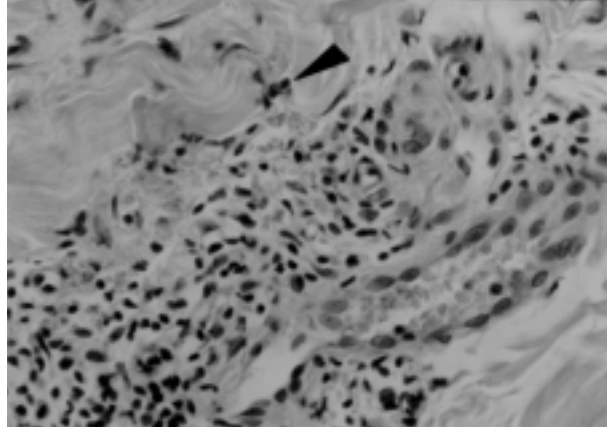
Obr. 2: Makulopapulózní projevy na vnitřní straně nohou.

Pacient si stěžoval na bolesti v bérkách, zejména kolem kotníků, palčivého charakteru, stupňující se ráno po svěšení končetin z postele. V průběhu hospitalizace na naší klinice v lednu 1998 byla provedena biopsie z papulózního lividního ložiska. Histologický nález: Epidermis a horní korium bez podstatnějších změn. Ve středním koriu kromě kulatobuněčných zánětlivých infiltrátů se nacházejí v mezerách mezi snopci kolagenu pruhy tvořené větvenými elementy s ojedinělými šterbinami obsahujícími erythrocyty. V okruhu těchto pruhů jsou výrazná depozita hemosiderinu. Při imunohistochemickém vyšetření na faktor VIII vyšly zmíněné pruhy větvených buněk (v soulase s literárními údaji) negativně (7). Nález byl hodnocen jako Kaposiho sarkom (prof. MUDr. Z. Nožička, DrSc., Fingerlandův ústav patologické anatomie FN Hradec Králové) (obr. 3, 4, 5).

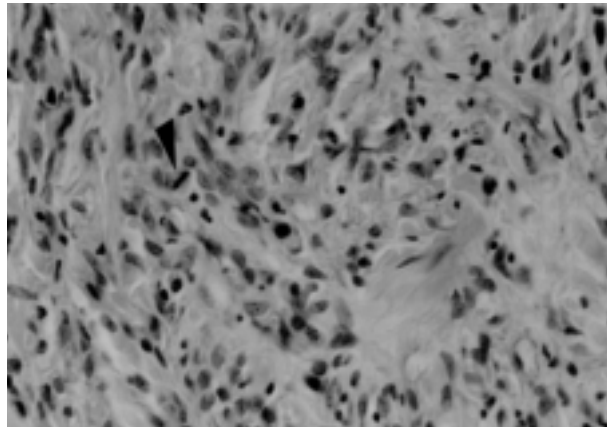


Laboratorní nálezy: Leukocyty 6.7; Erythrocyty 4.53; Hemoglobin 135; Hematokrit 0.398; Barvivo v ery 29.8;

Obr. 3: Histologický nález: přehledný snímek - hlavní změny lokalizovány v koriu, epidermis nepostižena.



Obr. 4: V okolí cévy novotvorba drobných cévních štěrbin, zmnožení vřetenitých buněk a depozita hemosiderinu (šipka).



Obr. 5: Detail buněčného nádorového infiltrátu se zastíženou mitózou (šipka).

Konc. Hb v ery 0.339; střední objem ery 87.9; šíře distribuce er 13.5; trombocyty 225; střední objem trom. 8.5; segment neutrofiln 0.58; eosinofily 0.07; monocyty 0.03; lymfocyty 0.32. FW 12/24, glykemie 5.1, urea, kreatinin, bilirubin, transaminázy, ALP v normě, low risk HPV i high risk HPV (prováděno pro hyperplastické verukózní projevy na nohou) negat., anti HIV protilátky negat., moč glukóza +, v sed. leu oj., epi oj., RRR, TPHA negat.

Pacient byl konsiliárně vyšetřen na radioterapeutické klinice. Byla zahájena chemoterapie, v období od 27.1.1998 absolvoval 6 aplikací Adriamycinu 20 mg a Vincristinu 2 mg v týdenních intervalech. Po léčbě došlo k parciální remisi kožních projevů. Následně byla přetrvávající ložiska ozářena celkovou rtg dávkou 14 Gy, po které došlo k dalšímu ústupu kožních změn. Při kontrole začátkem září 1998 na bérkách přetrvávaly jen brídlicově zbarvené skvrny po původních projevech, bérce bez otoků a palčivé bolestivosti.

Diskuse

Kaposiho sarkom byl poprvé popsán maďarským dermatologem Moritzem Kaposim v r. 1872 pod názvem Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum.

Dnes se rozlišují 4 formy (3).

1. Klasický Kaposiho sarkom je onemocnění starších mužů, zvláště židovského a středomořského původu.
2. Africký Kaposiho sarkom se vyskytuje endemicky v rovníkových oblastech Afriky. Má různé klinické formy:
 - a) benigní nodulární typ je podobný klasickému Kaposiho sarkomu,
 - b) agresivní lokalizovaná forma tvoří houbovitě infiltrované tumory, které invadují na spodině do měkkých tkání i kostí,
 - c) třetí typ se vyznačuje floridním, výrazně diseminovaným mukokutánním i viscerálním postižením.
 Tyto 3 typy postihují většinou muže mezi 25 – 40 lety věku. Existuje i neobvyklá, tzv. pediatrická forma u preadolescentních černých afrických dětí, postihující obě pohlaví, spíše však chlapce. Někdy bývají postiženy uzliny a tato forma je známá jako lymfadenopatický typ (10).
3. Iatrogenní Kaposiho sarkom vzniká u imunosuprimovaných pacientů, např. po transplantaci ledvin. Je zpravidla omezený na kůži, přičemž je možná regrese po snížení imunosupresivní léčby.
4. Kaposiho sarkom v souvislosti s HIV infekcí byl popsán na začátku 80. let jako epidemický výskyt diseminovaného Kaposiho sarkomu u homo a bisexuálních mužů. Tato forma asociovaná s HIV infekcí se vyskytuje daleko častěji u homosexuálů než u drogově závislých nebo dalších osob z vysoce rizikových skupin (6).

Etiologie Kaposiho sarkomu je nejasná. Jako výchozí buňky jsou diskutovány především pluripotentní mesenchymové buňky, ale také endotelie, pericyty a fibroblasty. Určitou roli mohou hrát genetické faktory. Je popisována zvýšená frekvence HLA DR 5 antigenu u KS asociovaného s AIDS. Předpokládá se, že pro manifestaci tohoto tumoru je pak důležitá přítomnost infekčního agens přenášeného pohlavním stykem. Pro vznik KS mohou být důležitými faktory další viry, zvláště ze skupiny herpesvirů a určité cytokiny (3,4).

Léčbu můžeme rozdělit na lokální a systémovou.

Lokální léčba zahrnuje rtg ozařování infiltrátů, kryolizaci, použití laseru, intraleziózní aplikaci cytostatik (Vincristin, Vinblastin) nebo Interferonu alfa. Možné je i chirurgické řešení. V posledních letech byly popsány dobré zkušenosti s lokální aplikací Panretin gel od firmy Ligand Pharmaceuticals (1).

V systémové léčbě se používají především cytostatika, např. Vincristin, Vinblastin, Adriamycin, Bleomycin, Cyclophosphamid aj. Dále Interferon alfa, popřípadě Interferon alfa s mono nebo kombinovanou chemoterapií (2,3,9).

Britští autoři oznámili předběžné údaje, které by mohly vést k vypracování nové hormonální léčby KS. Jejich výzkum ukazuje, že ribonukleáza obsažená v komerčním přípravku močového choriogonadotropinu (hGC) reaguje proti buňkám tohoto nádoru a zabíjí je (1).

Našeho pacienta jsme zařadili do kategorie klasického KS. Onemocnění se vyvíjelo v tomto případě pouze několik měsíců, klinický obraz byl typický, navíc zde dominovaly značné bolesti dolních končetin. Vyšetření anti HIV protilátek bylo negativní. Po intravenózní cytostatické léčbě se stav zlepšil, po následné aktinoterapii došlo k další regresi kožních projevů, bolesti dolních končetin zcela ustaly. V současné době je pacient v remisi choroby, přetrvávají jen břídlivově zbarvené skvrny po odhojených projevech. Pacient bude nadále sledován dermatologem i onkologem.

Literatura

1. AIDS Newsletter 1998;6(4).
2. Bratzke B, Standler R, Eichhorn R et al. Disseminiertes mukokutnes Kaposi – Sarkom bei AIDS. Klinische und therapeutische Erfahrungen an 13 Patienten. Hautarzt 1987;38:266–94.
3. Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologie und Venerologie. Berlin – Helidelberg: Springer – Verlag, 1996:66–9;1378–9.
4. Cattani P, Capuano M, Lesnoni La Parola I et al. Human Herpesvirus 8 in Italian HIV Seropositive Patients with Kaposi Sarcoma. Arch Dermatol 1998;134:695–9.
5. Charchona A, Krigel RZ, Friedman–Kie AE. Prognostic factors and staging classifications of patients with epidemic Kaposi sarcoma. J Clin Oncol 1989;7:774–80.
6. Differential diagnostic in dermatology a service to physicians from Schering Plough International Kenilworth, New Jersey 1995.
7. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors, 3rd ed., St. Louis: Mosby, 1995:666–7.
8. Harwood AR, Osoha D, Hafstader SZ et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. Am J Med 1979;67:759–65.
9. Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi_s sarcoma. Arch Derm 1993;129:1297–300.
10. du Vivier A, Philip H. Melee MB. Atlas of clinical dermatopathology, London – New York: Gower Medical Publishing, 1993.

*MUDr. Marie Šimková,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika nemocí kožních a pohlavních,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2000;45(3-4): 85-88

KASUISTIKA

KOMBINOVÁ LÉČBA DIABETICKÉ GANGRÉNY

Petr Martinek, Tomáš Lutonský

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Chirurgická klinika

Summary: Complex treatment of the diabetic gangrene.

A case of successful complex treatment of the diabetic gangrene of the lower extremity is presented. A combination of surgical approach with hyperbaric oxygenation has been used.

Key words: Diabetic gangrene; Hyperbaric oxygenation

Souhrn: Autoři uvádějí kasuistiku úspěšné komplexní léčby rozvinuté diabetické gangrény dolní končetiny. Úspěchu bylo dosaženo kombinací chirurgického ošetřování spolu s hyperbarickou oxygenoterapií.

Diabetická gangréna patří mezi nejzávažnější komplikace diabetu. Pacienti jsou ohroženi sepsí a více než polovina diabetických defektů končí amputací končetiny (5). Dovolujeme si uvést kasuistiku našeho pacienta, u kterého se nám podařilo i při plně rozvinuté gangréně a septickém stavu končetinu zachránit.

Kasuistika

Na chirurgickou kliniku v Hradci Králové byl přijat počátkem září 1998 49letý diabetik pro gangrénu čtvrtého prstu pravé nohy. Od svých 30 let si aplikuje inzulín, kouří 40-60 cigaret denně, povoláním řidič autobusu. Objektivně šlo o vlhkou gangrénu čtvrtého prstu pravé nohy bez zánětlivé reakce v okolí a dle RTG bez postižení skeletu. Pulzace byly hmatné na ATP i ADP. Pacientovi byl podáván Augmentin i. v. dle citlivosti (kultivačně *Morganella morganii*) a byla zahájena léčba vazodilatačními infuzemi. I přes tuto terapii stav velmi rychle progredoval a již za dva dny se gangréna rozšířila na dorsum nohy a na plantu. Objevily se febrilie až 39,6 °C, v třísle byly hmatné zvětšené uzliny. Indikovali jsme urgentní amputaci končetiny v bérce, kterou pacient odmítl.



Obr. 1: Amputační pahýl 5. den po nekrektomii a sutuře rány. Na mediální straně hluboký defekt s nekrotickou spodinou, na laterální straně defekt menšího rozsahu, okraje rány hraničně vitální.



Obr. 2: Téměř zhojený defekt na mediální straně amputačního pahýlu a zhojený defekt na straně laterální. Stav po druhé sérii HBO.

Znamenala by pro něj ztrátu zaměstnání i krach jeho firmy s autodopravou. Proto jsme zvolili náročný způsob léčby jak pro pacienta, tak pro ošetřující zdravotnický personál. Nejprve jsme v epidurální anestezii provedli transmetatarsální amputaci končetiny se snesením všech nekrotických tkání a vytvořený plantární lalok jsme ponechali volný bez sutury. Obkladovali jsme jej roztokem 10% Betadinu a obvaz měnili přibližně po 4 hodinách. V následujících dvou dnech se demarkovala nekrotická a zdravá tkáň. Nekrotické 2/3 laloku jsme snesli, a aby mohla být provedena sutura bez napětí, museli jsme provést přerušení kostí v tarzální úrovni. Amputační pahýl jsme opět obkladovali roztokem 10% Betadinu. V následujících dnech došlo k nekróze okrajů na mediální i laterální straně a k dehiscenci rány. Spodina byla rovněž nekrotická (obr. 1). Kultivace byly opakovaně negativní. V tuto dobu, kdy opět hrozila amputace končetiny v bérce, jsme se rozhodli pro léčbu hyperbarickou oxygenoterapií (HBO). Pacient denně dojížděl do léčebného sanatoria Prajzko v Hronově v okrese Náchod a vracel se zpět na naši kliniku. Denně pacienta převazoval chirurg, který prováděl nekrektomii dle potřeby, amputační pahýl byl obkládován 10% Betadinem tak, aby obvaz byl neustále vlhký. Během hospitalizace na naší klinice pacient absolvoval 40 expozičních po 90 minutách pobytu v hyperbarické komoře, kde byl tlak O_2 1,8 atm (0,18 MPa). Při této léčbě se defekty postupně zmenšovaly a při dimisi pacienta počátkem listopadu 1998 zbyval na laterální straně povrchní defekt 10x10 mm a na mediální straně hlubší defekt rozměrů 20x15 mm. Spodina však byla vitální se známkami granulací. Pacient byl nadále sledován ambulantně, dojížděl na další sérii léčby HBO a sám si doma měnil obvaz s roztokem 10% Betadinu. Za další měsíc se defekt na laterální straně zhojil zcela, na straně mediální byl povrchní defekt 15x10 mm s granulující spodinou (obr. 2). Počátkem března 1999 byl amputační pahýl zcela zhojen, což je přibližně půl roku od počátku léčby.

Diskuse

V ČR je evidováno přibližně 480 000 diabetiků, což je 4,6 % obyvatelstva (2). Syndromem diabetické nohy je postiženo asi 15–25 % pacientů s diagnózou diabetes mellitus (2). V důsledku neuropatického, ischemického nebo smíšeného postižení dochází ke zborcení nožní klenby a vlivem tlaku na plantu k otlakům zvláště pod hlavičkami metatarzů. Dojde-li k infekci v místě defektu, vyvine se diabetická gangréna a často je nutné končetinu amputovat. Amputací se v ČR provede ročně přibližně 4 000 (5). Finanční náklady na léčbu těchto nemocných dosahují ročně velmi vysokých částek a představují problém medicinský, ekonomický i společenský. Proto je snaha všech zdravotníků zlepšit výsledky léčby u diabetických gangrén, a tím snížit počet amputací končetin. Na našem pracovišti máme nejlepší zkušenosti s komplexním přístupem k léčbě, který spočívá v chirurgickém ošetřování defektu, hojení defektu otevřenou cestou a jeho obkládání 10% roztokem Betadinenu (4,6). V poslední době je možností terapie diabetických defektů HBO. V literatuře udávané výsledky léčby jsou velmi povzbudivé (1,3). Při inhalaci kyslíku při tlaku v rozmezí 0,2–0,3 MPa stoupá $p_a O_2$ fyzikálně rozpustěného v plazmě a vysoký tlak O_2 umožňuje jeho difuzi až do 6x větší vzdálenosti od funkční kapiláry. Kyslík podporuje syntézu kolagenu a proliferaci fibroblastů, angiogenezi, granulaci a reepitalizaci tkání. Léčba je plně hrazena zdravotními pojišťovnami a trvá přibližně 9 měsíců. Pacient se podrobí celkem čtyřem sériím léčby po 30 expo-

zicích, každá trvá 60–90 minut. Náš pacient léčbu velmi dobře snášel a spolupracoval a během 6 měsíců došlo ke zhojení defektu.

Závěr

HBO se zdá být velkým přínosem v léčbě diabetické gangrény. Je nutná dobrá spolupráce mezi zdravotnickým zařízením provádějícím HBO a chirurgem, který má již určité zkušenosti s léčbou diabetických defektů. Pokud není pacient alergický na jodové preparáty, máme velmi dobré zkušenosti s aplikací roztoku 10% Betadinu, který udržuje defekt sterilní a podporuje granulaci. Je však nutné, aby obvaz byl neustále vlhký. Samozřejmě je dokonalá kompenzace diabetu. Tato léčba však není možná bez dobré spolupráce s pacientem.

Literatura

1. Baroni G. Hyperbaric Oxygen in Diabetic Gangrene Treatment. Diab Care 1987;1:81-6.
2. Batoš V. Standardy péče o diabetickou nohu. Vnitř lék 1996;42:54-6.
3. Doležal V. Hyperbarická oxygenoterapie. Čas Lék Čes 1995;134:339-42.
4. Martinek P. Současné možnosti léčby diabetické nohy z pohledu chirurga Lék Zpr LF UK Hradec Králové 1999;44(5-6):109-1.
5. Rušavý Z et al. Diabetická noha. Praha: Galén, 1998:14.
6. Vobořil Z. Naše zkušenosti s léčbou infikované cévní rekonstrukce. Brat Lék Listy 1997;Suppl.IX/97:11.

*MUDr. Petr Martinek,
E. Beneše 1560,
500 12 Hradec Králové.*

KAPITOLY PRO PRE- A POSTGRADUÁLNÍ STUDIUM

NEJČASTĚJŠÍ ZLOMENINY A LUXACE HORNÍ KONČETINY A JEJÍHO PLETENCE S PŘÍHLÉDNUTÍM K NOVÝM ZPŮSOBŮM JEJICH LÉČBY

I. Zlomeniny pažního pletence a kosti pažní

Karel Záhořák

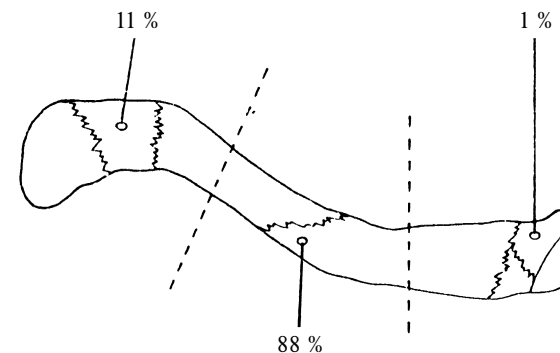
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně: Katedra chirurgie

Zlomeniny klíční kosti (fracturae claviculae)

- vyskytují se nejčastěji u dětí, a to ve střední třetině délky kosti (obr. 1 – Lokalizace zlomenin klíční kosti). Vznikají pádem na rameno nebo extendovanou končetinu, jen výjimečně vzniknou přímým nárazem.

Přestože je diagnóza klinicky jasná, provádí se vždy rtg snímek v předozadní projekci.

Terapie je převážně konzervativní: Osmičkový obvaz, Madzenův obvaz, Desaultův obvaz. Doba imobilizace bývá 3-4 týdny, u dětí 2-3 týdny, u dospělých až 6 týdnů.



Obr. 1: Lokalizace a výskyt zlomenin klíční kosti.

Standardy operační léčby zlomenin klíční kosti dospělých:

- Zlomeniny diafýzy klíčku

Indikace: útlak brachiálního plexu, poranění vasa subclavia, hrozící perforace kůže, otevřená zlomenina, nemožnost dosáhnout uspokojivého postavení úlomků konzervativním způsobem (interpozice),

Optimální postup: osteosyntéza dlahou (doporučuje ČSOT - Česká společnost pro ortopedii a traumatologii), nitrodřeňově zavedený K-drát, event. doplněný cerkláží (doporučuje ČSÚCH - Česká společnost pro úrazovou chirurgii). ČSOT považuje za nevhodnou osteosyntézu K-drátem (časté paklouby, zejména u zlomenin s meziúlomkem). Na našem pracovišti se uplatnily s úspěchem metody doporučené oběma společnostmi.

- Zlomeniny laterálního konce klíčku

Indikace: dislokované zlomeniny s rupturou korakoklavikulárních vazů a dislokací mediálního fragmentu klíční kosti,

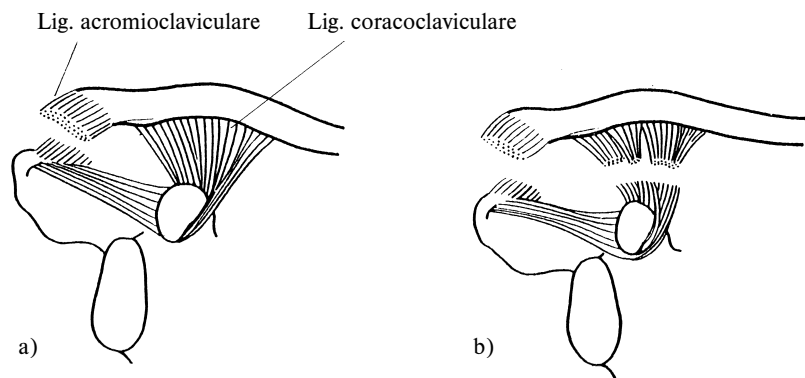
Optimální postup: fixace K-dráty stejně jako u akromioklavikulární luxace, eventuálně doplnění tažnou klíčkou. U všech typů operace je nezbytná revize korakoklavikulárních vazů.

Luxace klíční kosti

- vznikají pádem a nárazem na rameno. Dělíme je na akromioklavikulární a sternoklavikulární (poměr 5:1).

Akromioklavikulární luxace (obr. 2) dělíme podle roztržení ligament spojujících klíční kost s lopatkou na neúplné, kdy je roztrženo pouze lig. acromioclaviculare, a na úplné při roztržení lig. acromioclaviculare i lig. coracoclaviculare.

Diagnóza - schodovitá deformace, kdy na rameni postižené strany nápadně vystupuje laterální konec klíční kosti. RTG stačí AP projekce. Terapie může být konzervativní - závěs horní končetiny 6 týdnů.



Obr. 2: Akromioklavikulární luxace: a) neúplná, b) úplná.

Standardy operační léčby akromioklavikulární luxace

Indikace: luxace klíčku s roztržením korakoklavikulárních vazů.

Optimální postup: stabilizace akromioklavikulárního kloubu dvěma K-dráty zavedenými přes akromion do klíční kosti a doplnění tažnou klíčkou (tahová cerkláž), sutura korakoklavikulárních vazů. Vyjmutí kovů po 8 týdnech.

Možný postup: - plastika vazů,

- resekce laterální části klíčku (Stewartova operace).

Výsledky dlouhodobě hodnocené konzervativní a radikální léčby jiných autorů - L.W. Way (1998) - jsou shodné s našimi zkušenostmi získanými na traumatologickém oddělení Chirurgické kliniky FN v Hradci Králové.

Sternoklavikulární, vznikající stejným mechanismem jako akromioklavikulární, způsobuje schodovitou deformaci posunem mediální části klíční kosti oproti sternu nejčastěji dopředu a proximálně. Po snadné repozici vzniká relaxace.

Standardy operační léčby sternoklavikulární luxace

Indikace: repozice bez dobré retence, tlak na cévy, hrozící perforace kůže.

Optimální postup: stabilizace (operační) drátěnou cerkláží nebo resorbovatelným či neresorbovatelným stehem.

Zlomeniny lopatky (fracturae scapulae)

- vznikají nejčastěji úderem nebo přímým nárazem a projevují se otokem, bolestivostí, omezenou pohyblivostí v rameni, event. krepitací.

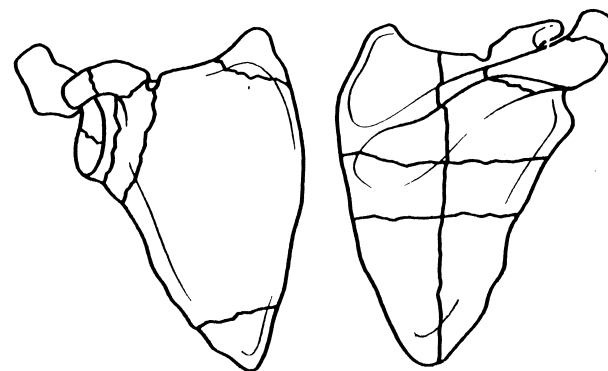
Rozdělení (obr. 3): 1. zlomeniny těla a hřebene lopatky,

2. zlomeniny krčku,

3. zlomeniny kloubní jamky,

4. zlomeniny proc. Coracoideus,

5. zlomeniny akromia.



Obr. 3: Zlomeniny lopatky: 1. zlomeniny těla a hřebene lopatky, 2. zlomeniny krčku, 3. zlomeniny kloubní jamky, 4. zlomeniny proc. coracoideus, 5. zlomeniny akromia.

Terapie: Zlomeniny lopatky se vyskytují často u mnohočetných poranění, event. polytraumat, a zahojí se při terapii jiných poranění na lůžku.

Jinak je možné léčit tyto zlomeniny:

- nedislokované – klid, zátěž na šátku,
- zlomeniny krčku lopatky – Desaultův obvaz 3 – 5 týdnů,
- osteosyntézy lopatky jsou velmi vzácné.

Luxace kosti pažní (luxatio humeri, luxatio articulationis humeroscapularis)

- vzniká přímým nárazem na kloub, pádem na abdukovanou končetinu: mechanismus úrazu může být spojen s rotační složkou.

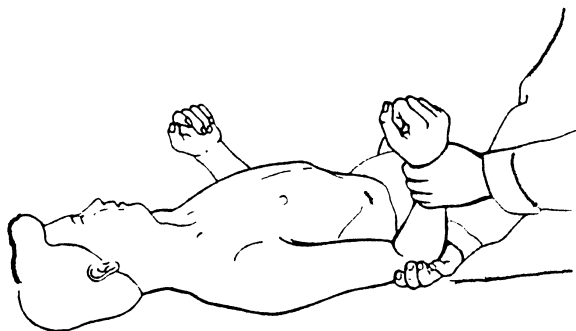
Diagnóza:

- prázdná kloubní jamka (porovnej se zdravou stranou),
- pružný odpor při omezeném a bolestivém pohybu paží,
- RTG vyšetření.

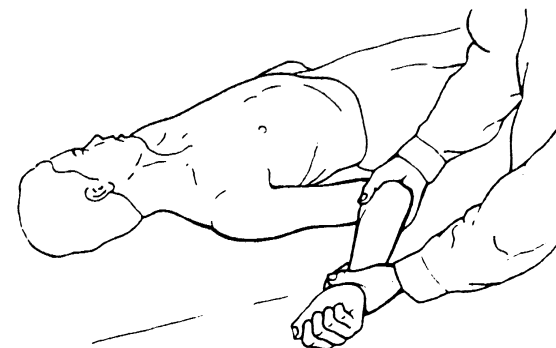
Typy luxací: Praeglenoidalis – anterior,
Subglenoidalis – inferior,
Retroglenoidalis – posterior.

Přes 95 % všech luxací tvoří luxace ventrální – subkorakoidální nebo subglenoidální.

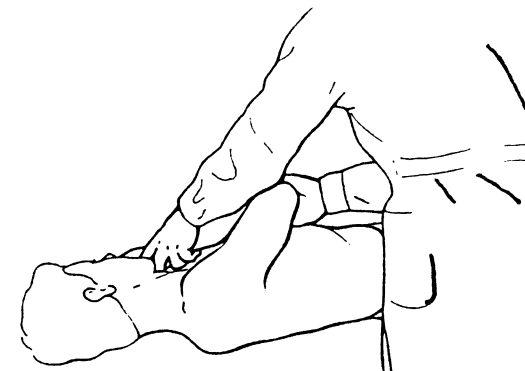
Terapie – repozice, kterou je vhodné provádět v analgezii. Nejčastěji se provádí **podle Kochera**. Spočívá v trakci a abdukcí ramene se zevní rotací při flektovaném lokti. Potom následuje addukce a vnitřní rotace, přičemž ruka směřuje na hrudník postiženého (obr. 4 a, b, c). Repozice **podle Hippokrata** (obr. 5) se provádí tahem za luxovanou končetinu za současného tlaku na luxovanou hlavici kosti pažní pomocí nohy operátéra vsunuté do axily raněného. Po repozici následuje fixace (imobilizace) končetiny Desaultovým obvazem či ortézou na 2 – 3 týdny.



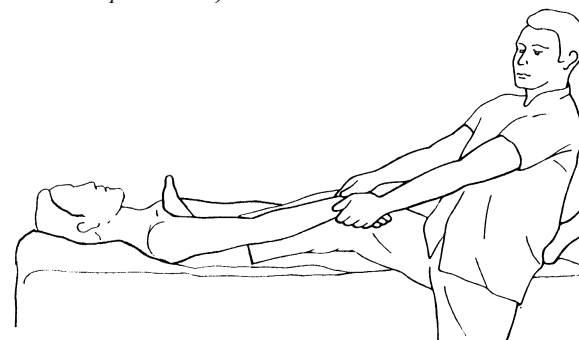
Obr. 4a: Repozice ramenního kloubu podle Kochera (tah a zevní rotace při flektovaném lokti).



Obr. 4b: Repozice luxace ramenního kloubu podle Kochera (tah, zevní rotace a abdukce ramene).



Obr. 4c: Repozice ramenního kloubu podle Kochera (addukce a vnitřní rotace, přičemž ruka směřuje na hrudník postiženého).



Obr. 5: Repozice ramenního kloubu podle Hippokrata.

Zlomeniny kosti pažní

- vznikají přímým nárazem nebo pádem na extendovanou horní končetinu, případně loket, event. na ruku. Současně může jít o mechanismus rotační.

Rozdělení:

- zlomeniny v oblasti proximálního konce (fracturae partis proximalis humeri),
- zlomeniny těla pažní kosti (fracturae diaphyseos humeri),
- zlomeniny dolního - distálního konce kosti pažní (fracturae partis distalis humeri).

Zlomeniny proximálního konce kosti pažní (klasifikace nevyhovuje vždy praktickým požadavkům).

Topograficko-anatomické rozdělení:

- a) zlomeniny hlavičky,
- b) zlomeniny anatomického krčku,
- c) zlomeniny chirurgického krčku,
- d) zlomeniny hrbolů.

Anatomické rozdělení + směr působení síly = dislokace

1. Addukční zlomeniny.
2. Abdukční zlomeniny.

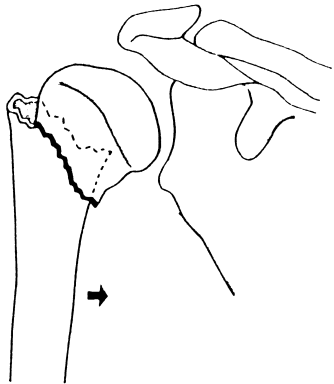
Častěji se vyskytují:

Zlomeniny chirurgického krčku pažní kosti (fracturae colli chirurgici humeri)

- vznikají pádem na rameno. U mladších vzniká epifyzeolýza a u starších jedinců jsou časté zaklíněné zlomeniny bez podstatnějšího posunu.

Dělíme je na addukční (obr. 6) na abdukční (obr. 7).

Terapie - repozice - imobilizace modifikovaným Desaultovým obvazem, podle stáří pacienta na 14 dní anebo 4-6 týdnů. Dále viz standardy operační léčby.



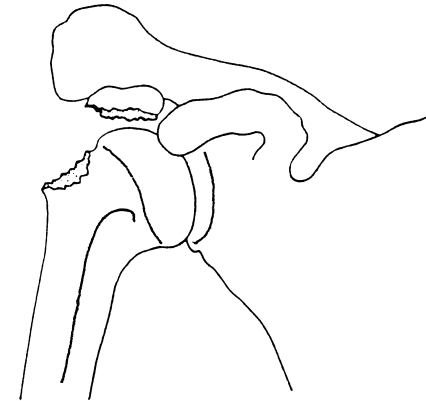
Obr. 6: Addukční typ zlomeniny chirurgického krčku.



Obr. 7: Abdukční typ zlomeniny chirurgického krčku.

Zlomenina velkého hrbolu kosti pažní (fractura tuberculi maioris humeri)

- mechanismus úrazu je obdobný jako u jiných poranění proximálního konce humeru. Zlomenina může být bez dislokace. Dislokovanou zlomeninu tahem šlachy m. supraspinatus pod akromion znázorňuje obr. 8.



Obr. 8: Dislokovaná zlomenina velkého hrbolu. Dislokaci velkého hrbolu pod akromion způsobuje tah šlachy m. supraspinatus.

Terapie zlomenin: bez dislokace - zívěs asi 7 dní a časná rehabilitace, s dislokací - operační léčba: repozice a osteosyntéza šroubem.

Standardy operační léčby zlomenin proximálního konce humeru.

Indikace: dislokované zlomeniny krčku s neúspěšnou repozicí a retencí, tři až čtyřúhlové zlomeniny hlavičky, hrozící nekróza hlavičky, poranění cév a nervů.

Optimální postup závisí na typu zlomeniny:

- tahové šrouby,
- K-dráty s cerkláží,
- úhlová žlábková dlahy,
- T-dlahy a šrouby (méně často),
- CKP (= cervikokapitální protéza) ramenního kloubu - lépe na specializovaném pracovišti.

Možný postup: zavřená repozice a perkutánní transfixace pomocí K-drátů (zejména u starších pacientů).

Nevhodný postup: exstirpace hlavičky humeru.

Poznámka: u T-dlahy je diskutována úhlová stabilita osteosyntézy a zvýšené riziko avaskulární nekrózy hlavičky.

Zlomeniny těla kosti pažní (fracturae diaphyseos humeri)

- vznikají přímým nárazem nebo pádem na ruku nebo loket. Bývají příčné, šikmé, spirální a kominutivní.

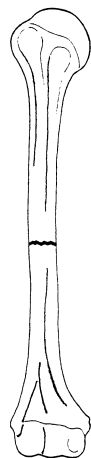
Zlomeniny mohou být dislokované a nedislokované. Na obr. 9 je příčná zlomenina humeru ve střední třetině bez dislokace. Obr. 10 znázorňuje dislokace diafyzárních zlomenin, které způsobují hlavně m. deltoideus a m. pectoralis maior. Záleží na úrovni linie lomu vzhledem k úponům těchto svalů.

a) zlomeniny proximální části - nad úpony těchto svalů,

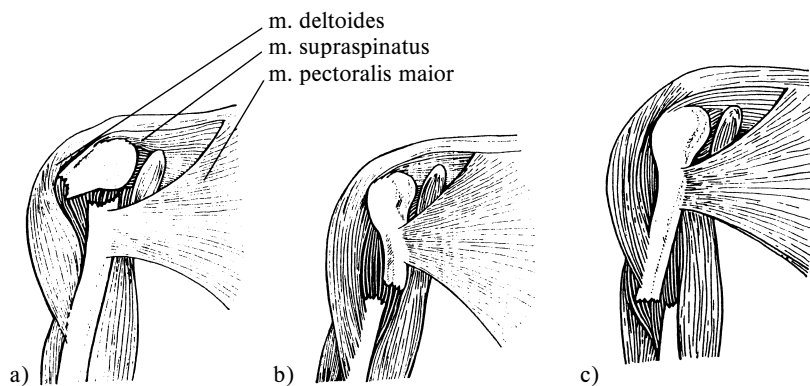
b) zlomeniny na rozhraní horní a střední třetiny - mezi úpony těchto svalů,

c) zlomeniny střední třetiny - pod úpony obou svalů.

Zlomeniny střední třetiny diafýzy kosti pažní mohou být komplikovány poraněním nervus radialis.



Obr. 9: Příčná zlomenina humeru ve střední třetině bez dislokace.



Obr. 10: Dislokace diafyzárních zlomenin humeru: a) proximální části, b) rozhraní horní a střední třetiny, c) střední třetiny (významně se uplatňuje inserce a tahy známých svalů).

Optimální postup:

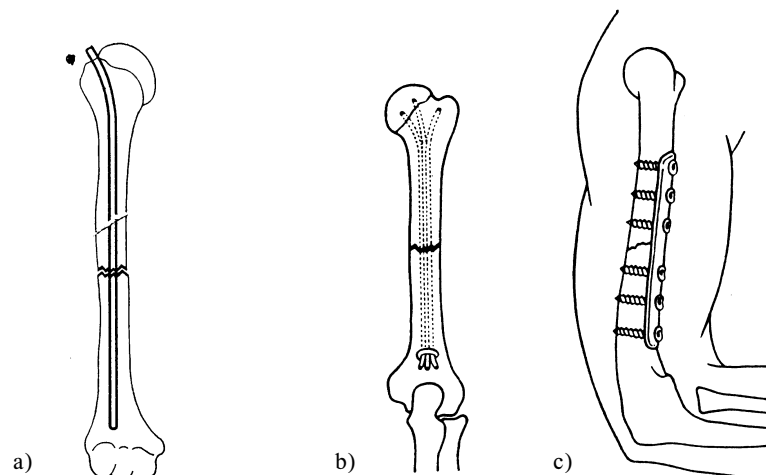
- nitrodřeňová fixace dle Hackethala (obr. 11 b),
- zajištěný nepředvrtaný hřeb - UHN - antegrádní či retrográdní postup,
- Marchetti-Vicenzi hřeb (specializované pracoviště),
- True-flex prut (specializované pracoviště).

Možný postup:

- zevní fixace (otevřené či těžce kominutivní zlomeniny, polytrauma),
- dlahová osteosyntéza (AO) - (obr. 11 c).

Nevhodný postup:

- osteosyntéza pouze jednotlivými tahovými šrouby,
- použití krátké dlahy.



Obr. 11: a) Nitrodřeňová fixace = princip Kuntscherův.

b) Nitrodřeňová fixace dle Hackethala (= svazek Kirschnerových drátů).

c) osteosyntéza dle skupiny AO.

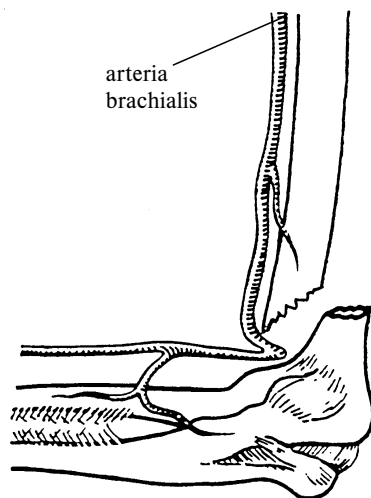
Zlomeniny dolního konce kosti pažní (fracturae partis distalis humeri)

- patří do zlomenin v oblasti loketního kloubu.

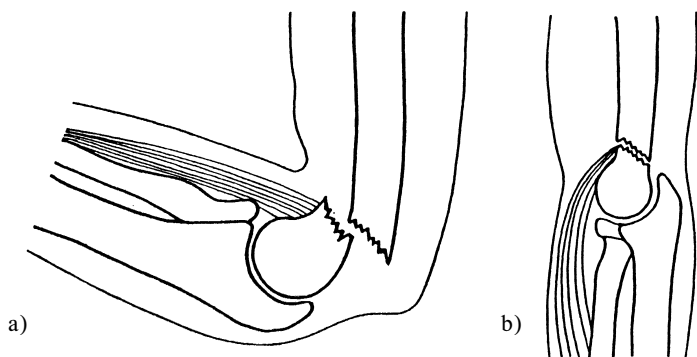
Nejzávažnější jsou:

Suprakondylické zlomeniny humeru, které se nejčastěji vyskytují u chlapců ve věku 7 - 8 let.

Pádem na extendovanou končetinu, nejčastěji na dlaň s pronací předloktí, vznikne extenční typ zlomeniny, který představuje 99 % případů s ohrožením arteria brachialis, event. i nervus radialis přední hranou proximálního úlomku (obr. 12). Pádem na flektovaný loket vzniká flekční typ zlomeniny, který představuje 1 % případů (obr. 13). Komplikací při nesprávné léčbě s poškozením a. brachialis je Volkmannova ischemická kontraktura. Typ zlomeniny je určen rtg vyšetřením.



Obr. 12: Extenční typ suprakondylické zlomeniny humeru.



Obr. 13: Flekční typ suprakondylické zlomeniny humeru (1 %) a) v bočné rtg projekci, b) repozice extenzí.

Terapie:

- **konzervativní** - provádí se v celkové anestezii - tah, protitah, tlak na úlomky. U extenčního typu převedeme končetinu v loketním kloubu do flexe 120-130° (Brockova poloha) a přiložíme sádrovou dlahu. U flekčního typu převedeme končetinu do extenze, kterou postupně snižujeme. Kontrolujeme tep na a. radialis! Vždy následuje hospitalizace. Doba imobilizace 3-4 týdny.

- **operační** - v případě, že se nedaří konzervativní. Operujeme nejčastěji z laterálního přístupu. Provádí se otevřená repozice prsty operátora s následnou perkutánní fixací K-dráty.

Interkondylické zlomeniny humeru

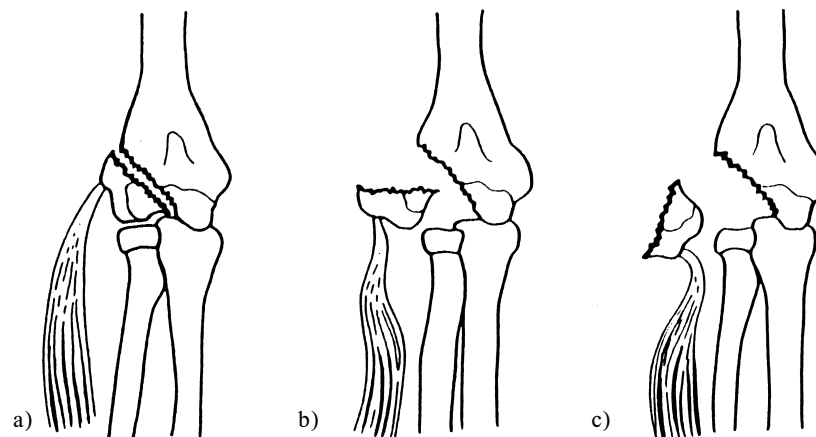
- vyskytují se u dospělých po pádu na flektovaný loket. Jde o zlomeniny intraartikulární. Klasicky se popisují podle linie lomu na AP rtg snímku jako typy T,Y,V.

Terapie: Jestliže nejsou fragmenty více dislokovány, zavřená repozice bývá úspěšná. Kompletní kostní zhojení nastává v průběhu asi 12 týdnů. Operační léčba je popsána dále ve standardech operační léčby distálního humeru.

Zlomeniny radiálního kondylu humeru (laterální kondyl)

- vyskytují se nejčastěji u dětí při pádu na loket. Kondyl může být tahem svalové masy extenzorů dislokovaný a otočený laterálně. Různé stupně dislokace zlomeniny znázorňuje obr. 14.

Terapie: nedislokované nebo minimálně dislokované zlomeniny můžeme léčit konzervativně imobilizací dlouhým sádrovým obvazem na 6-8 týdnů. Operační léčba je popsána dále ve standardech operační léčby.

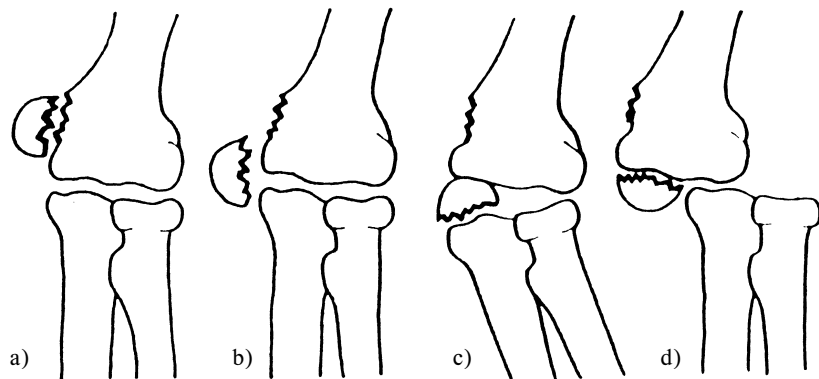


Obr. 14: Zlomeniny radiálního kondylu kosti pažní - a,b,c = různé stupně dislokace zlomeniny. Uplatňuje se tah extenzorů předloktí.

Zlomeniny ulnárního epikondylu humeru

- vyskytují se u dětí anebo mladistvých pádem na loket nebo ruku při silné laterální dukci lokte. Úlomek může být tahem flexorů značně distálně dislokovaný a otočený.

Různé stupně dislokace ulnárního epikondylu znázorňuje obr. 15:



Obr. 15: Různé stupně dislokace ulnárního epikondylu: a) abrupce epikondylu bez dislokace, b) dislokace distálně do výšky kloubní štěrbiny, c) epikondyl dislokován do loketního kloubu, d) abrupce epikondylu + luxace předloktí (podle Watsona-Jonese).

Terapie: Někdy se dislokovaný úlomek nedaří reponovat, zvláště jeho interpozice do kloubu, proto bývá indikována operace. Sádrový obvaz se přikládá na 4 týdny.

Standardy operační léčby zlomenin distálního humeru:

Indikace: všechny dislokované zlomeniny.

Optimální postup:

- anatomická repozice a stabilní osteosyntéza,
- šrouby,
- osteosyntéza FFS (Fragment Fixation System),
- dlahy POLDI 1 a 5 - úzké nebo žlábkové,
- DCP dlahy, rekonstrukční dlahy (DCP = Dynamic Compression Plate).

Možný postup: zevní fixace

- u otevřených zlomenin s rozsáhlým pohmožděním měkkých tkání,
- pouze na humerus,
- s transfixací přes loket.

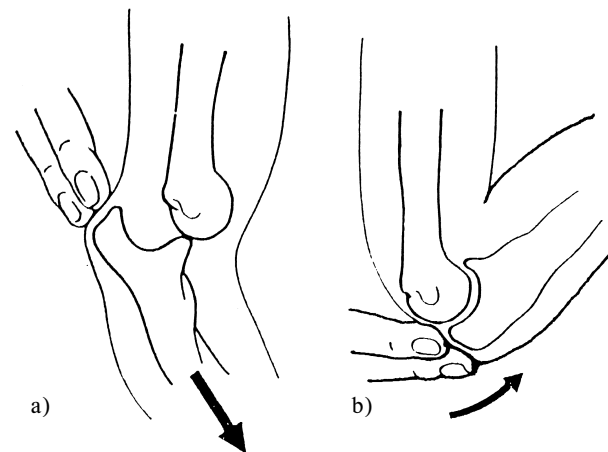
Nevhodný postup: konzervativní léčba dislokovaných zlomenin adaptační osteosyntézou doplněná několikátýdenní sádrovou fixací

Poznámka: tyto zlomeniny patří na pracoviště mající s jejich léčením dostatečné zkušenosti.

Vymknutí v loketním kloubu (luxatio articuli cubiti, luxatio antebrachii)

- vzniká pádem na loket anebo extendovanou horní končetinu. Nejčastější je zadní luxace, méně časté jsou luxace laterální, mediální a přední.

Terapie: repozice tahem, popřípadě tlakem na luxovanou část v celkové analgezií. Imobilizace 3 týdny sádrovým obvazem v 90° flexi loketního kloubu. Způsob repozice zadní luxace loketního kloubu je vidět na obr. 16.



Obr. 16: Repozice zadní luxace loketního kloubu: a) tah za předloktí a tlak na okovec, b) po repozici loket flektujeme.

V textu bylo použito obrázků z monografie I. Hudec a kol.: Úrazová chirurgie, vyd. Osveta, 1986.

Literatura uvedena ka konci II. části, v č. 5-6.

*Doc. MUDr. Karel Záhořák, CSc.,
Vojenská lékařská akademie J.E. Purkyně,
Katedra chirurgie,
500 05 Hradec Králové.*

ZHORŠENÍ JIŽ EXISTUJÍCÍ DYSFUNKCE TEMPOROMANDIBULÁRNÍHO KLOUBU PO SAGITÁLNÍ OSTEOTOMII

V některých případech mají pacienti léčení pro malokluzi současně i obtíže způsobené poruchami temporomandibulárního kloubu (TMK). Stěžují si na bolesti, lupání v kloubu při abdukci a na omezené otevírání úst.

Je velmi těžké určit, bude-li mít operativní léčba efekt u obou chronických stavů a dosáhneme-li vhodným terapeutickým postupem jejich zlepšení.

Stanovení prognózy je obtížnější u pacientů s předoperační hypomobilitou TMK, především u těch, kteří mají adheze v tzv. horním oddílu TMK. V názorech na pravděpodobný vliv ortognátní operace na poruchy TMK se autoři různí.

Toto sdělení uvádí ve třech případech zhoršení obtíží způsobených postižením TMK po sagitální osteotomii.

Pozorování naznačuje, že drobná krvácení v horní části TMK v průběhu operace a také pooperační mezičelistní fixace jsou rizikovými faktory. Dochází ke srůstům v TMK, a tím k nepříznivým výsledkům léčby. Autoři proto konstatují, že jak předoperační zjištění polohy disku a patologických změn v horní části TMK, tak pečlivý výběr vhodné operační metody a doba mezičelistní fixace jsou pro plánování léčby metodou sagitální osteotomie nezbytné.

Hori M, Okaue M, Hasegawa M et al. Worsening of pre-existing TMJ dysfunction following sagittal split osteotomy: A study of three cases. J Oral Sci 1999; 41(3):133-9.

Š. Nátek

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2000;45(3-4)

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum,
Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1, pro Lékařskou fakultu v Hradci Králové

Editor: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: prof. MUDr. B. Král, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,

doc. MUDr. J. Jandík, CSc., doc. MUDr. J. Mokřý, Ph.D., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,

MUDr. I. Tůma, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce: Redakce LF UK, Dlouhá ul. 91-92, 500 01 Hradec Králové
Tel.: (049/ 581 6532)

Sazba a tisk: Bartošova tiskárna, s.r.o., Kalendova 688, Hradec Králové

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v červnu 2000