

**ÚSTAV ŽIVOČIŠNÉ FYZIOLOGIE A GENETIKY  
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY  
277 21 LIBĚCHOV**

**■ : 0206 - 697 024      Fax: 0206 - 697 186      E-mail: horakv@iapg.cas.cz**

---

**Minitr zdravotnictví  
Prof. MUDr. Bohumil FIŠER, DrSc.  
Ministerstvo zdravotnictví České republiky  
Palackého náměstí 4  
128 01 PRAHA 1**

Liběchov, 30.10. 2000

**VĚC : Žádost o zahájení řízení ve věci povolení klinického ověřování devitalizační techniky při léčbě zhoubných nádorů**

---

Obracíme se na Vás tímto se žádostí o zahájení řízení a povolení oficiálního klinického ověřování devitalizační techniky při léčbě zhoubných nádorů. Naši žádost odůvodňujeme tím, že bezpečnost devitalizačního zákroku (z hlediska možného poškození zdraví pacienta), jeho terapeutická účinnost a biologicky obecně platná aplikovatelnost byly již spolehlivě prokázány v experimentech na originálním živočišném modelu (dědičný melanom u miniprasat linie MeLiM) a na psech různých plemen (převážně karcinom mléčné žlázy). V klinické praxi byl navíc ověřen v některých vyjímečných situacích (především inoperabilní nádory zažívacího traktu – ošetřeno zhruba 20 pacientů) (viz příloha „*Stručný přehled výsledků dosažených devitalizační technikou při léčbě zhoubných nádorů*“). Účinnost devitalizační techniky a její bezpečnost z hlediska vedlejších účinků na organismus byla v poslední době demonstrována také zájemcům z řad lékařů z několika onkologických a klinických pracovišť při opakování demonstraci devitalizační techniky na živočišném modelu - miniaturní prase (dne 19.9.2000 a 17.10. 2000, revizní operace 24.10. 2000 – celkem 14 lékařů). Domníváme se, že rozsah experimentů provedených u různých živočišných druhů a dosažené pozitivní výsledky opravňují, podle uznávaných mezinárodních principů v oboru experimentální medicíny, protokolárně přísně vymezenou klinickou aplikaci. Lze očekávat, že tato zatím do lékařské praxe nezavedená technika přinese

příznivé léčebné výsledky (alespoň u pacientů s některými typy nádorů) a její ověření v klinické oblasti nelze dosáhnout jiným způsobem.

Devitalizační způsob léčby maligních nádorů je principiálně bezprecedentní a proto není možné se přímo opírat o některý existující protokol v klinické onkologii. Navrhujeme proto, aby oficiální klinické ověřování tohoto způsobu léčby bylo zahájeno a prováděno na nejprestižnějším onkologickém ústavu v České republice, t.j. v Masarykově onkologickém ústavu v Brně (pod vedením jeho ředitele Doc. MUDr. Jana Žaloudíka, CSc. a za účasti dalších odborníků z našich předních onkologických pracovišť) a paralelně s tím i na dalších lékařských pracovištích, které o to požádají, aby tak devitalizační metoda vešla co nejrychleji v širší známost, byla dostatečně klinicky ověřena a mohla být uvedena do praxe jako standardní léčebný postup v nejkratší možné době. Tento postup se nám zdá být optimální s ohledem na současný tlak veřejnosti a na nutnost provádět velký počet intervencí, jakmile bude metoda oficiálně uznaná a kdy bude také třeba poskytnout široký prostor pro zaškolování odborníků z jiných ústavů.

Domníváme se, že konsensuální protokol pro klinické ověřování devitalizační techniky (projednaný na odborné konferenci a schválený klinickými pracovišti, která by se účastnila první fáze zkoušení) musí splňovat následující podmínky:

#### **Protokolární podmínky pro I. fázi ověřování devitalizační techniky v klinické praxi**

1. Pacienti způsobilí pro klinické ověřování budou určeni na podkladě diagnostické indikace, která nejlépe odpovídá principům devitalizační léčby (viz příloha). Indikace předpokládá případy v pokročilejším stádiu onemocnění, kdy však pacienti zásadně ještě nebyli léčeni žádnou z běžně používaných metod s výjimkou chirurgické intervence. Tím se v první fázi ověřování vylučují pacienti, kteří byli léčeni radioterapií, chemoterapií a různými formami imunoterapie, ev. kombinacemi těchto metod nebo v jejich návaznosti na chirurgický zákrok.
2. Pacienti kterým bude devitalizační léčba navržena nebo kteří sami požádají o tento léčebný zákrok, budou náležitě informováni (písemně i ústně) o podstatě tohoto léčebného postupu, způsobu jeho aplikace a průběhu léčby. Takto informovaní pacienti budou moci být podrobeni devitalizační léčbě, vysloví-li s ní písemně svůj souhlas.

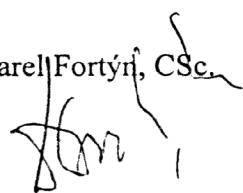
Účinek devitalizačního zákroku na léčbu maligního nádoru máme nejlépe experimentálně prostudovaný u kožního melanomu. Proto se domníváme, že pacienti s tímto maligním nádorem ve stádiu onemocnění III-IV, kdy jsou metastázami zachváceny lymfatické uzliny (případně vnitřní orgány) a léčba standardními postupy nedává žádné naděje na jejich záchranu, by mohli být do této I.fáze klinického ověřování účinku devitalizační techniky zařazeni jako jedni z prvních.

3. Otázka financování devitalizační léčby zdravotní pojišťovnou nepředstavuje žádný faktický problém. Náklady na vlastní provedení devitalizačního zákroku a následná léčba spočívající pouze ve sledování zdravotního stavu pacienta (zpočátku několik dnů na lůžku, později až do uzdravení v domácím ošetření) jsou nepoměrně levnější než jakékoli dosud používané standardní léčebné postupy.

Výše uvedené podmínky jsou v souladu se stávajícími mezinárodně uznávanými protokoly pro klinické ověřování nových léčebných postupů. Uvědomujeme si, že veřejnost je s problematikou devitalizace při léčbě zhoubných nádorů již seznámena a lze předpokládat, že netrpělivě očekává, kdy budou učiněny potřebné kroky, aby nová metoda byla co nejdříve uvedena do klinické praxe. Obáváme se, že jakékoli oddalování může jen vážně poškodit dobré jméno české medicíny a vyvolat nežádoucí konflikt mezi veřejností a příslušnými zdravotnickými kapacitami a odbornými klinickými institucemi.



RNDr. Vratislav Horák, CSc.



MUDr. Karel Fortýn, CSc.

Přílohy:

„Stručný přehled výsledků dosažených devitalizační technikou při léčbě zhoubných nádorů“

Definice devitalizačního zákroku v protokolu klinického ověřování  
Kopie publikovaných prací, které dokumentují dosažené výsledky (zaslány pouze ministrovi zdravotnictví – ostatním zájemcům budou poskytnuty na požádání)

Na vědomí:

Akademie věd České republiky, předseda Prof. Ing. Rudolf Zahradník, DrSc.  
Česká lékařská komora, předseda MUDr. David Rath, CSc.  
Česká onkologická společnost, předseda Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.  
Klinika dětské onkologie FN Motol, přednosta Prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc.  
Kožní odd. FN Bulovka, přednosta MUDr. Renata Schmiedbergerová  
Liga proti rakovině , Prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.  
Masarykův onkologický ústav v Brně, ředitel Doc. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.  
Odborný léčebný ústav onkologie a pneumologie na Pleši,  
ředitelka MUDr. Alexandra Aschermannová, CSc.  
Onkologická klinika VFN v Praze, přednosta Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologické odd. Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze,  
přednosta Doc. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.  
Radioterapeutická a onkologická klinika FN Královské Vinohrady,  
přednosta Doc. MUDr. Josef Kovařík, CSc.  
Sdružení ARCUS-onko centrum, předsedkyně paní Jana Koželská  
Sdružení onkologických pacientů Kapka 97, předsedkyně paní Marcela Vörösová  
Svaz pacientů ČR, předseda pan Luboš Olejár  
Ústav radiační onkologie v Praze, ředitelka MUDr. Vladimíra Stáhalová, CSc.  
Ústav živočišné fyziologie a genetiky, AV ČR , Liběchov, ředitel Ing. Petr Ráb, DrSc.

## **DEFINICE DEVITALIZAČNÍHO ZÁKROKU V PROTOKOLU KLINICKÉHO OVĚŘOVÁNÍ**

Devitalizací se rozumí takový chirurgický postup, který zasahuje cílem do cévního systému určitého orgánu nebo tkáně a má za následek současné uzavření oběhu arteriálního a venosního. Tak dojde k vyřazení tkáňové cirkulace a s tím spojeného zásobení živinami a kyslíkem. Devitalizace vykazuje zároveň i analgetický efekt, neboť nervová zakončení v důsledku ischemie ztrácí vodivost pro bolestivé podněty z devitalizovaného teritoria.

K technice provedení devitalizace je nutno zdůraznit současný uzávěr arterie i veny, (nebo alespoň jedné po druhé v krátkém časovém sledu). Rozhodně se devitalizací nerozumí občas prováděné uzavření jen arterie cestou embolizace. Tento postup vyvolává v oblasti arteriální spastické stažení provázené silnými bolestmi. K úplnému uzavření krevního oběhu stejně nedojde, jelikož venosní reflux stačí dopravit určité množství oxidované krve, což vede k částečnému přežívání tkáně. Záměna embolizace s devitalizací, která je občas udávána, tak fakticky slučuje dva různé pathologicko-anatomické a pathofyzioligické jevy, které mají zcela odlišný účinek na organismus !

Z hlediska indikace devitalizační operační techniky je třeba zdůraznit, že nejpřihodnější jsou situace, kdy se provádí zákrok ihned při první operaci (tzn. neodkládat devitalizační řešení na pozdější dobu a relaparatomie). Také záleží na fyzické a psychické kondici pacienta. Stavy, kdy se nádor podstatně rozšířil a došlo k mnohočetným metastázám, poněkud snižují naději na léčebný účinek devitalisace. Tam, kde došlo ke generalizaci nádorového procesu a tvorbě ascitu (při karcinose peritonea) je situace devitalizační technikou již neřešitelná (stejně jako cestou jiných v klinické praxi používaných léčebných metod). Devitalizační technika bude rovněž nepoužitelná u pacientů, kteří prodělali předchozí neúspěšnou aktinoterapii nebo chemoterapii. Tyto zákroky ničí kromě nádorových buněk i buňky imunitního systému, jejichž dostatečně vysoká funkčnost je nezbytná pro navození léčebného efektu po aplikaci devitalizačního zákroku.

### Technické poznámky k provedení devitalizace:

U operátéra jsou nezbytné podrobné anatomické znalosti devitalizovaného orgánu nebo tkáně. Pro dosažení devitalizace se uplatní **ligatura** cév (arterie i veny). Rovněž lze použít devitalizační stehy (cíleně založené matracové stehy) uzavírající spolehlivě nutritivní cévy při bázi nádoru (např. u melanomu). Při těžko přístupném nebo rozsáhlém primárním nádoru lze devitalizační zákrok provézt u mízních uzlin s metastázami (melanom, karcinom). Založí se opichová ligatura při jednom okraji uzliny. Pak se uzlina jedním vláknem obtočí a po pevném dotažení se zauzlí. U metastáz na játrech (např. karcinom) lze provést devitalizaci též pomocí matracových stehů, které zaberou celou oblast metastásy.

Při provádění devitalizačního zákroku se ve všech případech zásadně používá nevstřebatelný šicí materiál (silon, orsilon nebo hedvábí).

## ***Stručný přehled výsledků dosažených devitalizační technikou při léčbě zhoubných nádorů***

Devitalizační technika je originální, relativně jednoduchý chirurgický postup, který vyvinul MUDr. Karel Fortýn, CSc. pro léčbu maligních nádorů. Její princip spočívá v izolaci nádoru od cévního zásobení, kterého je dosaženo podvázáním arteriálních a venózních cév. Takto ošetřený nádor je pak ponechán i s nosnou tkání (např. částí zažívacího traktu) v organismu. Zpočátku byly experimentálně prováděny devitalizační zákroky na různých částech zažívacího traktu a na vnitřních orgánech u zdravých miniaturních prasat (zhruba 120 ks) a u laboratorních potkanů (témař 200 ks) s cílem propracovat devitalizační techniku a zjistit reakci organismu na tento neobvyklý zákrok. S výjimkou několika náhodných úhynů nesouvisejících s vlastním devitalizačním zákrokem (pooperační netěsnost střevních anastomoz, cévní krvácení) přežívala pokusná zvířata devitalizační zákroky bez zjevných zdravotních potíží a bez jakýchkoliv negativních vedlejších účinků. Jak bylo obecně prokázáno při revizních operacích, devitalizovaná tkáň byla postupně v průběhu několika měsíců odbourána (i v případě tenkého a tlustého střeva devitalizovaného v délce 180 cm a ponechaného v břišní dutině včetně veškerého jeho obsahu !), takže byl na jejím místě nalezen jen malý kousek fibrotické tkáně (Fortýn et al. 1985, 1987, 1988a,b, 1989).

Stejně úspěšné a pro léčbu lidských maligních nádorů velmi nadějné jsou experimentální výsledky, které jsme získali při aplikaci devitalizační techniky pro léčbu melanomu u miniaturních prasat linie MeLiM, která byla v našem ústavu za tím účelem vyselektována. Histopatologické nálezy primárních kožních nádorů i orgánových metastáz (Fortýn et al. 1994a, 1998, Hruban et al. 1998a, Horák et al. 1999), základní biochemická charakterizace (Borovanský et al. 2000a,b), detekce metastatické aktivity kožních nádorů na základě zjištění cirkulujících melanomových buněk v periferní krvi (Pohlreich et al. 2000a,b) a imunocytochemické výsledky *in vivo* (Geffrotin et al.-Biochem Biophys Acta - přijato do tisku) a *in vitro* (Horák et al. 2000) ukazují na značnou podobnost tohoto typu maligního nádoru s lidským melanomem. Je nutno zdůraznit, že melanom patří v humánní oblasti k jedněm z nejagresivnějších maligních nádorů, jeho výskyt v bělošské populaci v posledních desetiletích neustále vzrůstá (vykazuje nejrapidnější nárůst ze všech nádorových onemocnění) a léčba pacientů postižených melanomem v pokročilejších stádiích onemocnění, kdy jsou prokázány metastázy v regionální uzlinách a viscerálních orgánech (stádium III-IV) je prakticky neúčinná (Villikka and Pyrhonen 1996, Keiholz et al. 1997, Falkons et al. 1998, Jungnelius et al. 1998, Eggermont 1999).

V naší laboratoři jsme dosud ošetřili devitalizační technikou témař sto miniprasat s kožními melanomy (obvykle mnohočetnými) vykazujícími vertikální růst do hlubších vrstev škáry s histologicky prokázanými metastázami (obvykle v mízních uzlinách a ve slezině; podle humánní klasifikace stádium onemocnění III-IV). Po devitalizaci jednoho z kožních nádorů sérií částečně se překrývajících matracových stehů vedených pod bází nádoru byl v průběhu následujících 4-6 měsíců (v závislosti na velikosti nádorů a rozsahu metastáz) histologicky prokázán (Fortýn et al. 1994b, 1995; Horák et al. 1998, 1999) a biochemicky potvrzen (Borovanský et al. 2000b) generalizovaný rozpad a postupné vymizení melanomových buněk ve všech kožních nádorech i ve všech předtím prokázaných metastatických ložiskách. Je nutno zdůraznit, že takovouto vysokou specifickou účinnost na nádorové buňky bez jakýchkoliv negativních vedlejších efektů na zdravou tkáň nevykazuje zatím žádná z technik užívaných v klinické onkologii. Předběžné výsledky s devitalizační léčbou karcinomu mléčné žlázy u psů (zatím ošetřeno 26 fen) ukazují na pozitivní léčebný efekt tohoto zákroku rovněž u dalšího typu nádoru u jiného živočišného druhu.

Závěrem tohoto výčtu experimentálních výsledků dosažených devitalizační léčbou u maligních nádorů je nutno zdůraznit její úspěšnou klinickou aplikaci. MUDr. Karel Fortýn tuto techniku během své aktivní chirurgické praxe použil v letech 1957-1993 u zhruba 20 pacientů s inoperabilními nádory (kolorektální karcinomy, karcinomy mléčné žlázy a karcinomy ledvin), u nichž vedla k úplnému vyléčení bez jakýchkoliv recidiv. Vysvětlení generalizované destrukce nádorových buněk v organismu po devitalizačním zátku je zatím spekulativní. Řada nepřímých důkazů, které máme, naznačuje, že nádorové buňky rozpadající se v devitalizované tkáni vedou k aktivaci buněk imunitního systému, který formou buněčných imunitních mechanismů způsobí zánik nádorových buněk v celém organismu – v primárních i metastatických ložiskách. Na základě uvedených výsledků jsme přesvědčeni, že unikátní účinek devitalizačního zátku na nádorovou tkáň není druhově ani nádorově specifický a mohl by přinést pozitivní výsledky rovněž při léčbě některých maligních nádorů v klinické praxi.

## SEZNAM PRACÍ PUBLIKUJÍCÍCH DOSAŽENÉ VÝSLEDKY

- Borovanský et al. (2000a) Chem Listy 94: 650-651  
Borovanský J et al. (2000b) Pigment Cell Res 13: 398  
Fortýn K et al. (1985) Z exp Chir Transplant künstlich Organe 18: 34-41  
Fortýn K et al. (1987) Čas Lék čes 126: 303-305  
Fortýn K et al. (1988a) Acta Chirurg Hung 29: 163-172  
Fortýn K et al. (1988b) Z exp Chir Transplant künstlich Organe 21: 275-280  
Fortýn K et al. (1989) Z exp Chir Transplant künstlich Organe 22: 173-179  
Fortýn K et al. (1994a) Vet Med-Czech 39: 597-604  
Fortýn K et al. (1994b) Br J Surg 81: 146-147  
Fortýn K et al. (1995) Klin Onkol 1: 11-15  
Fortýn K et al. (1998) Vet Med-Czech 43: 87-91  
Horák V et al. (1998) Pigment Cell Res 11: 254  
Horák V et al. (1999) Cell Mol Biol 45: 1119-1129  
Horák V et al. (2000) Pigment Cell Res 13: 397-398  
Hruban V et al. (1998a) Veterinářství 48: 192-196  
Hruban V et al. (1998b) Folia Biol 44: S4  
Pohlreich P et al. (2000a) Abstracts (No.725)-18th Int Congr Biochem Molec Biol, Birmingham  
Pohlreich P et al. (2000b) Chem Listy 94: 540-541

---

## SEZNAM CITOVAVÝCH PRACÍ:

- Eggermont A (1999) Clinical Management of Malignant Melanoma; Colwoods House Med Publ, UK  
Falkons CI et al. (1998) J Clin Oncol 16: 1743-1751  
Jungnelius U et al. (1998) Eur J Cancer 34: 1368-1374  
Keiholz U et al. (1997) J Clin Oncol 15: 2579-2588  
Villikka K and Pyrhonen S (1996) Ann Med 28: 227-233