

Ohranjanje organov pri zdravljenju malignih tumorjev

Tanja Čufer, Hotimir Lešničar,
Marko Snoj

Kirurško zdravljenje malignih bolezni je dolga stoletja nudilo bolnikom z rakom edino možnost ozdravitve. Razvoj kirurgije ob koncu 19. stoletja je omogočil celo vrsto zapletenih in obsežnih operacij, s katerimi je bilo možno ozdraviti bistveno več rakavih bolnikov kot dotlej. Kljub obsežnim operativnim posegom, ki so zahtevali tudi odstranitev celotnih organov, pa ozdravitve velikokrat ni bilo mogoče doseči. Šele v začetku tega stoletja, ko smo pričeli pri zdravljenju raka uporabljati obsevanje, po drugi svetovni vojni pa še sistemsko zdravljenje s kemoterapijo, se je, vsaj v nekaterih primerih, vloga kirurgije nekoliko zmanjšala. Pri tem velja poudariti, da kirurška ekscizija tumorja ni izgubila svojega pomena. Res je le, da smo, s pomočjo bistveno izboljšanega kliničnega sledenja bolnikov in na osnovi bioloških spoznanj o rasti in širjenju malignih bolezni, ugotovili, da je kirurgija kot edina metoda zdravljenja relativno neučinkovita. S kombinacijo vseh treh načinov: kirurgije, obsevanja in sistemske terapije, se je učinkovitost zdravljenja mnogih rakastih obolenj bistveno izboljšala. Šele v zadnjih dveh desetletjih pa je bilo tudi ugotovljeno, da lahko s pomočjo obsevanja in kemoterapije, vsaj v nekaterih primerih, ozdravimo bolnike že z minimalnimi kirurškimi posegi. Z drugimi besedami, v onkologiji se vse bolj uveljavlja načelo "less is more" (manj je več), kar pa ne pomeni manj zdravljenja, temveč to, da vsaka od terapij, ki sama po sebi sicer ni korenita, ob združevanju kljub relativni neradikalnosti prispeva k uspehu zdravljenja v celoti. Kombinirano zdravljenje namreč omogoča anatomsko in funkcionalno ohranitev organov ob nespremenjeni učinkovitosti zdravljenja. To pa je morda največji dosežek onkologije dvajsetega stoletja. Ker omogoča timski pristop pri načrtovanju prvega zdravljenja ohranitveno terapijo tudi v Sloveniji, želimo medicinsko javnost seznaniti z možnostmi takega zdravljenja pri nas. V zapisu se bomo zato omejili predvsem na lastne izkušnje pri zdravljenju nekaterih malignomov.

RAK DOJKE

Zgodovinski razvoj kirurškega zdravljenja raka dojk kaže osnovne značilnosti razvoja onkološke kirurgije. Od začetnih, zelo radikalnih, so se posegi razvijali v smeri vse

manjše kozmetične in funkcionalne okvare, ob tem pa ni prišlo do poslabšanja preživetja bolnic. Nasprotno, preživetje se je pogosto celo izboljšalo predvsem zaradi dodanih načinov zdravljenja. Zaradi manjše kozmetične in funkcionalne okvare se je pri bolnicah z rakom dojke izboljšala tudi kvaliteta življenja.

Moderna kirurgija raka dojke se je začela hkrati z odkritjem anestezije. L. 1890 je W.S. Halsted prvi opisal radikalno mastektomijo. Opisal je "en bloc" resekcijo dojke z delom kože, ki je nad njo, z mamilo, z obema prsnima mišicama ter z vsebino pazduhe, kjer so regionalne bezgavke. Opazil je tudi, da tri četrtine bolnic, pri katerih so pazdušne

bezgavke zajete s tumorskim tkivom, umre kasneje zaradi metastatskega razsoja, nasprotno pa ozdravi skoraj dve tretjini bolnic, pri katerih je bil rak omejen samo na tkivo dojke. Halsted je menil, da je rak dojke lokoregionalna bolezen, ki lahko metastazira distalno samo, če so prej zajete regionalne bezgavke. Zato je priporočal čim bolj agresivno lokalno kirurgijo, po potrebi tudi odstranitev reber ali plevre, če so zajete s tumorskim tkivom. Kasneje se je pod vplivom njegovega načina razmišljanja razvila razširjena radikalna mastektomija, pri kateri se klasični Halstedovi operaciji priključuje tudi odstranitev bezgavk ob a. mamarii interni in odstranitev supraklavikularnih bezgavk.

S kopičenjem znanja o tako obravnavanih bolnicah je postalo kmalu jasno, da širitev anatomskega obsega operacije ne prinaša proporcionalnega

izboljšanja preživetja. Hkrati z uvedbo novih načinov zdravljenja, kot sta obsevanje in kemoterapija, se je razvijal koncept ohranitvene kirurgije s pomočjo le delne resekcije dojke. Razvoj je bil še posebej nagel po drugi svetovni vojni.

Sprva se je ohranitveni kirurgiji pridružilo lokalno obsevanje dojke, kasneje pa še dopolnilna kemoterapija. B. Fischer je artikuliral novo "biološko" hipotezo, ki v nasprotju z Halstedovo šteje rak dojke za primarno sistemsko bolezen že v zgodnji, predklinični fazi. Dopolnilna kemoterapija zagotavlja bolnicam z operabilnim rakom dojk ob manj obsežnih operacijah učinkovito zdravljenje.

V onkologiji se vse bolj uveljavlja načelo "less is more" (manj je več), kar pa ne pomeni manj zdravljenja, temveč to, da vsaka od terapij, ki sama po sebi sicer ni korenita, ob združevanju kljub relativni neradikalnosti prispeva k uspehu zdravljenja v celoti.

Pri raku dojke uporabljamo danes zlasti dva tipa ohranitvenih kirurških posegov, tumorektomijo ter kvadrantektomijo. Uporabljamo ju pri dobro omejenem raku dojke, pri katerem lahko pričakujemo, da bo po operaciji ostalo še dovolj tkiva dojke za primerno rekonstrukcijo in zadovoljiv kozmetični učinek. Tumorektomija je kirurški poseg, pri katerem odstranimo samo tumor z varnostnim robom zdravega tkiva, pri kvadrantektomiji pa odstranimo enega od kvadrantov dojke. Pri obeh posegih sledi še odstranitev pazdušnih bezgavk. Zasevki v bezgavkah, ki jih ugotovimo s patohistološko preiskavo, so pomemben prognostičen znak, ki odloča o morebitni vključitvi dodatnega sistemskega zdravljenja. Ohranitveni kirurgiji dojke sledi vedno še obsevanje, saj zmanjšuje možnost lokalne ponovitve bolezni.

Kadar zaradi lege ali velikosti tumorja ohranitvena kirurgija ni možna, delamo danes praviloma modificirano radikalno mastektomijo, ki se razlikuje od klasične Halstedove predvsem po tem, da ohranimo veliko prsno mišico. Kozmetični učinek takšne operacije je boljši kot pri klasični Halstedovi operaciji, saj so rebra pokrita z veliko prsno mišico. Kadar bolnica to želi, lahko dojko rekonstruiramo z implantati ali z reznji.

SARKOMI

Tudi pri operativnih posegih zaradi sarkomov opazimo v zadnjem času premik od sprva radikalne amputacijske kirurgije, ki je odstranjevala s tumorjem prizadeti organ v celoti, k manjšim, le na tumor omejenim posegom, ki ohranjajo prizadeti organ. Biološko se sarkomi vedejo drugače kot karcinomi. Pravilo, da je treba tumor odstranjevati z robom zdravega tkiva, saj prihaja v nasprotnem primeru zanesljivo do lokalne ponovitve bolezni, je pri sarkomih še bolj obvezujoče.

Pričetki kirurgije sarkomov segajo v zgodnje dvajseto stoletje, ko se je v sarkomski kirurgiji uveljavilo pravilo, da je pri amputaciji okončine potrebno zajeti vsaj še sklep proksimalno od tumorja. Razvile so se operacije, ki so puščale veliko invalidnost in s tem slabo kvaliteto življenja, kot so hemipelvektomija in intertorako-klavikulo-humero-skapularna amputacija.

Kasneje so se z razvojem predoperativne kemoterapije razvili ohranitveni posegi, ki omejujejo operacijo le na posamezen sklop mišic okrog tumorja (resekcija kompartenta) ali samo na tumor, z zadostnim robom zdravega tkiva (široka resekcija). Ohranitveni kirurški posegi omogočajo skupaj s kemoterapijo in obsevanjem daljše preživetje in boljšo kvaliteto življenja. Kemoterapija je učinkovita predvsem pri bolnikih z osteogenim sarkomom, saj povzroči nekrozo in zmanjša tumor ter tako omogoči ohranitveni poseg pri mnogih bolnikih. Lokalni kirurški terapiji predvsem pri sarkomih mehkih tkiv priključimo včasih še obsevanje.

RAK SEČNEGA MEHURJA

V Sloveniji zbolijo za rakom sečnega mehurja vsako leto okoli 160 bolnikov. Medtem ko za zdravljenje površinskih

karcinomov sečnega mehurja zadostuje transuretralna resekcija tumorja, ki jo po potrebi dopolnimo še z instilacijami BCG-ja ali citostatikov v mehur, pa konzervirajoča kirurgija sama ni zadostno zdravljenje za mišično invazivne ali celo lokalno napredovale rake sečnega mehurja. Radikalna cistektomija je dolga leta predstavljala osnovni način zdravljenja mišično invazivnih rakov sečnega mehurja. Kljub radikalnemu in obsežnemu kirurškemu posegu se bolezen ponovi pri več kot polovici bolnikov. Do ponovitve bolezni lahko pride v mali medenici ali pa se pojavijo zasevki v oddaljenih organih.

Z izpopolnitvijo kirurške tehnike in izboljšano postoperativno oskrbo se je visoka, 10% smrtnost zaradi radikalne cistektomije znižala, še vedno pa ni zanemarljiva. Kvaliteto življenja bolnikov brez mehurja zmanjšujejo urostoma, pogoste okužbe, metabolne motnje ter motnje spolnosti. Žal je mogoče mehur nadomestiti z novim, iz črevesa narejenim mehurjem, le pri okoli 10% bolnikov, in to v glavnem le pri moških.

Zaradi zgoraj povedanega smo začeli v zadnjem desetletju proučevati nove načine zdravljenja z ohranitvijo mehurja. Petletno preživetje bolnikov, ki se zaradi medicinskih ali drugih razlogov niso želeli zdraviti z odstranitvijo mehurja, temveč so se zdravili le z obsevanjem, znaša okoli 40%. Preživetje bolnikov z mišično invazivnim rakom, zdravljenih samo z obsevanjem, je nekoliko slabše od preživetja bolnikov, zdravljenih z radikalno cistektomijo. Glede na dokazano učinkovitost kemoterapije pri zdravljenju metastatskega raka sečnega mehurja je bilo pričakovati, da bo kemoterapija povečala učinkovitost lokalnega zdravljenja z obsevanjem in uničila mikrozevke, ki so glede na podatke, da polovica bolnikov, zdravljenih z radikalno cistektomijo, umre zaradi oddaljenih zasevkov, več kot pogosti.

Kombinirano zdravljenje z radikalno transuretralno resekcijo, kemoterapijo in obsevanjem, katerega namen je ohraniti mehur, se je začelo izvajati ob koncu osemdesetih let v številnih onkoloških centrih v svetu. Tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo bili med prvimi. Ugotovili smo, da je mogoče s kombinacijo transuretralne resekcije, kemoterapije in obsevanja ohraniti mehur pri dobrih 2/3 bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, ob enakih možnostih ozdravitve. Preživetje bolnikov, zdravljenih s kombinacijo kemoterapije in radioterapije z namenom ohraniti mehur je, glede na naša dosedanja opažanja ter opažanja drugih, enako ali celo nekoliko boljše od preživetja bolnikov, zdravljenih z radikalno cistektomijo. Ob tem je potrebno poudariti, da je za uspešnost pomembna čim bolj radikalna transuretralna resekcija tumorja pred začetkom zdravljenja. Uspeh zdravljenja je odvisen tudi od globine invazije tumorja, histološke vrste tumorja, konfiguracije tumorja ter prisotnosti karcinoma in situ drugje v sluznici mehurja. Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni in preživetja pa je odgovor na kemoterapijo. Bolniki, pri katerih po prvem delu zdravljenja, ki vsebuje radikalno transuretralno resekcijo in kemoterapijo, z multiplimi biopsijami v mehuru ni najti ostanka bolezni, imajo značilno boljšo prognozo od bolnikov, pri katerih je po prvem delu zdravljenja v mehuru bolezen še vedno

prisotna. Bolnike z ohranjenim mehurjem ne ogrožajo le oddaljeni zasevki, ampak tudi ponovitev bolezni v mehurju. Bolezen se lahko ponovi v invazivni ali neinvazivni obliki. Kadar se invazivna bolezen ponovi le v mehurju, je sicer umestno razmišljati o radikalni cistektomiji, vendar pa naše izkušnje kažejo, da je ponovna rast invazivnega karcinoma v mehurju velikokrat le prvi znanilec sistemskega razsoja bolezni.

Zdravljenje raka sečnega mehurja s kemoterapijo in radioterapijo lahko spremljajo takojšnji in kasni sopojavi. Med sistemskim zdravljenjem pride pogosto do sprememb v krvni sliki, vnetja ustne sluznice ter hujših infektov sečil. Med obsevanjem se lahko pojavijo driske, pogoste in pekoče mikcije ter vnetje mehurja. Te sopojave lahko preprečimo ali vsaj omilimo s primerno podporno oskrbo. Sopojavi večinoma niso izraženi v hujši meri in bolnika ne ogrožajo. Po zaključenem zdravljenju ima večina bolnikov zaradi zmanjšane kapacitete mehurja pogostejše mikcije, ki pa v veliki večini niso tako pogoste, da bi jih onemogočale pri vsakodnevnih opravilih.

Na podlagi dosedanjih izkušenj lahko ugotovimo, da je kombinirano zdravljenje raka sečnega mehurja z radikalno transuretralno resekcijo, kemoterapijo in obsevanjem enako učinkovito kot radikalna cistektomija. Pri večini bolnikov je mogoče ohraniti normalno delujoč mehur in edina težava, ki spremlja te bolnike, je potreba po pogostejšem uriniranju. Zato menimo, da je kvaliteta življenja bolnikov z ohranjenim mehurjem boljša kot kvaliteta življenja bolnikov z urostomo.

RAK GLAVE IN VRATU

Če je ohranitvena terapija pri karcinomu dojke bolj estetskega in pri zdravljenju sarkomov in karcinoma mehurja predvsem funkcionalnega pomena, se pri tumorjih glave in vratu srečujeta obe vlogi. Obsežne operacije bolnikov s tumorji v maksilofacialnem in ORL področju bolniku ne spremenijo samo videza (npr. obsežne disekcije vratnih bezgavk in/ali mandibulektomija), ampak mu tudi onemogočijo normalno komunikacijo (npr. laringektomija) ali povzročajo težave s hranjenjem (npr. razsežnejše operacije jezika in mehkega neba). Prav slovenska kirurgija je s Kambičem dokazala, da lahko z neradikalnimi posegi v področju karcinoma grla s pomočjo delnih vzdolžnih ali prečnih odstranitvev organa bolnika pozdravimo, hkrati pa mu ohranimo normalno dihanje in laringealni govor. Seveda se ekstenzivni kirurgiji ne moremo odreči, če ta edina omogoča ozdravitev. V zadnjem času je prav kirurgija s pomočjo mikrovaskularnih reženj razvila celo paleto korekcijskih posegov, ki ne le zapolnijo obsežne defekte po operaciji, ampak izboljšajo tako videz kot funkcijo odstranjenih organov. Žal pa zgodnji pojav oddaljenih metastaz pri takih bolnikih prepogosto odloča o preživetju. Pri analizi zdravljenja začetnega karcinoma glasilk v Sloveniji se je izkazalo, da v primerjavi z obsevanjem tudi popolna odstranitev grla ne izboljša preživetja, pri tem da obsevani bolniki lahko normalno govorijo. Primarna radioterapija je zato pri nas doktrinarno stališče pri zdravljenju začetnega karcinoma grla, če le bolnik ne želi

drugače. Tuji rezultati pa kažejo tudi na odlične ohranitvene učinke brahiradioterapije predvsem v področju karcinoma ustne votline. Poleg že naštetega se ohranitvena terapija po našem mnenju lahko izkaže predvsem na mejnih področjih, ki jih lahko strnemo v pet osnovnih skupin:

1. Radikalne operacije **bezgavk na vratu**, ki povzročajo pomembne prekrvavitvene, nevrološke in mišične motnje, kljub temu ne omogočajo popolne ozdravitve. Zato v zadnjem desetletju uporabljamo pri nas v področju vratu večinoma ohranitvene operacije, ki pa jim obvezno sledi pooperativno obsevanje. Takšno zdravljenje omogoča ob enaki ali celo boljši ozdravitvi normalno funkcijo pri najmanj 200 operiranih bolnikih letno. Rizični dejavniki, ki jih ugotavljamo šele po histološki preiskavi odstranjenega tkiva (število s karcinomom zajetih bezgavk, preraščanje karcinoma v normalno okolico in/ali zajetost žil in živcev), naknadno odločajo o obsevalni dozi oziroma o dodatnem zdravljenju s citostatiki.

2. Dobro načrtovano primarno obsevanje zgodnjih stadijev karcinoma glasilk (stadija I in II) je dalo ob enakem preživetju boljšo ohranitev govora kot kirurgija. Tako zdravimo trenutno okrog 30-40 bolnikov letno in poleg njih tudi vse tiste bolnike s sicer operabilnim **karcinomom grla in grlnega žrela** mejnih stadijev II in III, ki odklonijo laringektomijo. Ker je v večini takih primerov ob morebitnem neuspehu konzervativnega zdravljenja še vedno možna naknadna radikalna kirurgija, bi morda v bodoče (tudi ob pomoči sočasne kemoterapije) veljalo zdraviti na ta način več bolnikov. Naši rezultati zdravljenja z obsevanjem kažejo, da je pomemben čim krajši skupni čas obsevanja, kar dosežemo z več obsevanji v enem dnevu.

3. Pri razsežnih **inoperabilnih karcinomih ustnega žrela** je vredno poizkusiti s kombinacijo radioterapije in kemoterapije. Rezultati klinične študije, opravljene v sodelovanju med ORL kliniko in Onkološkim inštitutom, pri kateri smo uporabili izviren način kombiniranega zdravljenja, so pokazali izjemne uspehe. Več kot 60% bolnikov smo na ta način ob najmanjši možni mutilaciji prizadetih organov za obdobje najmanj dveh let rešili gotove smrti. To ni nezamisljivo ob dejstvu, da prihaja v Sloveniji letno preko 50 bolnikov s karcinomom orofarinksa na zdravljenje v napredovalih stadijih. V prihodnje bi se zato splačalo kombinirano terapijo uporabiti tudi v mejno operabilnih primerih.

4. **Karcinom ustnice**, ob povprečno 25 novih primerih na leto, pri nas sicer ni poseben problem. Morda pa je pomembno omeniti, da je celo pri napredovalih oblikah lahko radioterapija zelo uspešna. Zanimljivo je brazgotinjenje, ki ga povzroča obsevanje, ne moti ne izgleda ne funkcije. Zaradi varnostnih robov, ki jih v obsevalno polje zlahka vključimo, radioterapija celo bistveno prekaša končno učinkovitost kirurgije. To možnost zdravljenja je bolnikom treba ponuditi.

5. Zaradi škodljivih učinkov ultravijoličnih žarkov je **kožni karcinom** v področju glave in vratu najpogostejši. Ob upoštevanju dejstva, da odkrijemo letno v Sloveniji preko 700 primerov kožnega raka, da pa se prav s kožnimi

malignomi srečujejo povsem različno usmerjeni kirurgi, je treba temu navidez obrobnemu problemu nameniti večjo pozornost. Neadekvatno zdravljenje ne privede le do hudih kozmetičnih in funkcionalnih poškodb, ampak lahko bolnika stane življenje. Ob modernem frakcioniranem obsevanju so kozmetični učinki odlični, možnost recidivov pa zanemarljiva. Po drugi strani kirurška odstranitev vidnega tumorja, kljub upoštevanju "varnostnega roba", brez histološkega preverjanja resekcijjskih robov še ne pomeni ekcizije v zdravo. O tem nas poučujejo primeri premnogih izgubljenih bolnikov, pri katerih se je bolezen pričela z navidez nedolžno spremembo na obrazu. Onkološki princip zdravljenja se ne zaključuje le z možnostjo histološkega preverjanja resekcijjskih robov. Patologov izvid mora biti pravočasen in, kar je posebno pomembno, lečeči zdravnik mora nanj ustrezno reagirati. Gotovo je, da mora biti vsak kožni karcinom v področju glave in vratu predstavljen onkologu pred prvim zdravljenjem. Šele na ta način bo lahko prva izvajana terapija obenem tudi "ohranitvena".

Vsa naštetá dejstva nedvomno potrjujejo, da v moderni onkologiji (in terapija, ki ohranja, je le del nje) nobena posamezna zvrst zdravljenja ni več samozadostna. Kot dokaz za to trditev naj služi dejstvo, da smo ta zapis sestavili skupno predstavniki internistične, radioterapevtske in kirurške dejavnosti na Onkološkem inštitutu. Pri povezovanju strok je pomembno predvsem poznavanje učinkov vseh sodelujočih načinov zdravljenja.

Ker razvoju onkologije posamične specialnosti ne morejo več slediti, je zato tudi v Sloveniji potrebno čimprej organizirati subspecializacije tako iz internistične kot kirurške onkologije. Menimo, da je preko 7000 novo odkritih rakavih obolenj letno v Sloveniji za to zadosten razlog.

Literatura:

1. DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 2111-70.
2. Červek J, Čufer T, Kragelj B, Zakotnik B, Stanovnik M. Sequential transurethral surgery, multiple drug chemotherapy and radiation therapy for invasive bladder carcinoma: Initial Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:777-82.
3. McKenna RJ, Murphy GP, eds. Cancer surgery. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994.
4. Šmid L, Lešničar H, Zakotnik B, Šoba E, Budihna M, Furlan L, Žargi M, Rudolf Z. Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with Mitomycin C and Bleomycin for inoperable head and neck cancer - preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 769-75.
5. Lešničar H, Šmid L, Zakotnik B. Early glottic cancer: the influence of primary treatment on voice preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1025-32.

