

Zdravljenje raka po doktrini ali individualno?

Berta Jereb

"It is our duty to remember at all times and anew that medicine is not only a science, but also the art of letting our own individuality interact with the individuality of the patient".

Albert Schweitzer

DOKTRINA IN AVTONOMNOST ZDRAVNIKOVEGA ODLOČANJA

Ko sem se leta 1984 vrnila v domovino, sem v medicini opazila uporabo besede *doktrina*. Vedela sem, da je doktrina lahko način izbire zdravljenja in triaže ranjencev v vojni. V medicini pa mi je bil ta izraz tuj. Poiskala sem ga v slovarju tujk (1) in tam piše: "doktrina je nauk, miselni sistem (politična ~), znanstvena ali modroslovna teorija; pejor. siva, abstraktna teorija brez zveze z resničnostjo". Za izraz *doktrinar* pa piše: "kdor opira svoja pojmovanja ali dejavnost le na načela, ne da bi jih preskušal v praksi; nevrotičen zagovornik kake teorije ali nauka; pejor. teoretik, ki se slepo oklepa teorij in ne vidi resničnosti". V slovenskem pravopisu iz leta 1962 (2) piše za izraz *doktrina*: "nauk, miselni sistem; občepravna, uradna ~; ~ naravnega prava; trdovratno se držati ~; doktrinaren -rna -o kdor preveč poudarja nauk, teorijo, knjižno modrost". Gre za pojem, ki se zdaj v medicini uporablja precej pogosto, ki pa ga, po mojem mnenju, kolegi razumejo in razlagajo različno. V zakonu o zdravniški službi, pri predlogu katerega je sodelovala tudi Zdravniška zbornica, pa piše:

V 1. členu: "Zdravnik je temeljni, odgovorni nosilec opravljanja zdravstvene dejavnosti."

V 3. členu: "Zdravnik je pri sprejemanju strokovnih odločitev neodvisen. Zdravnik svobodno izbira način zdravljenja, ki je v samih okoliščinah najprimernejši. Zdravnik se mora pri svojem delu ravnati po spoznanjih in strokovno preverjenih metodah. Zaposleni zdravnik sodeluje pri odločanju o sestavi delovne skupine, za katere strokovno delo je odgovoren."

In ponovno v 4. členu: "Zdravniška služba je poklicna dejavnost zdravnikov, ki temelji na spoznanjih in strokovno preverjenih metodah."

Kakšno zvezo ima vse to s prakso?

KAKO SE ODLOČAMO ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z RAKOM

Zdravljenje v onkologiji je vedno do neke mere škodljivo. Zato je odločitev zdravnika-onkologa stvar presoje o tem,

koliko bo bolnik z zdravljenjem pridobil in koliko bo zaradi njegovih neprijetnih posledic trpel. Odločitev bo lahko pri isti, enako razširjeni bolezni pri različnih bolnikih različna. Veljala pa naj bi zgoraj napisana načela in po možnosti tudi "doktrina".

V onkologiji se od nekdaj odločamo načeloma najprej o tem, ali zdravimo bolnika za ozdravljenje ali le paliativno. Če zdravimo le paliativno, ne pričakujemo ozdravljenja, ampak lajšamo ali odpravljamo simptome in po možnosti tudi podaljšamo življenje. So primeri, ko se za zdravljenje, razen z analgetiki in pomirjevali, sploh ne odločimo, ker menimo, da s kirurgijo, obsevanjem ali kemoterapijo ne bi dosegli niti zmanjšanja simptomov niti podaljšanja življenja. To je gotovo ena najtežjih odločitev, zlasti če smo videli bolnika prvič. Soočimo se s svojo lastno in z nepopolnostjo naše stroke. Taka odločitev je večkrat subjektivna, odvisna od zdravnika in od bolnika, zato so lahko mnenja zelo različna, a jih je treba upoštevati.

Za paliativno zdravljenje z obsevanjem, operacijo ali kemoterapijo se odločamo, kadar po statističnih podatkih vemo, da bolnik nima možnosti ozdravljenja. Glavna skrb nam postane bolniku omogočiti čim bolj znosen preostanek življenja, eventualno mu ga podaljšati. Zato bomo uporabili čim bolj blaga sredstva. Ker je življenjska doba bolnika predvidoma kratka, bomo skušali zdravljenje skrajšati na minimalni čas; v radioterapiji s čim krajšo dobo obsevanja, dozo, ki bo le zadržala bolezen, lajšala bolečine, ustavila krvavitev ali druge znake bolezni, ki akutno ogrožajo življenje, odpravila nevrološke simptome, ki so težki za bolnika in okolico, ter podobno. Za posamezne situacije imamo dokaj ustaljene načine zdravljenja, kljub temu pa jih je treba prilagajati bolnikovemu stanju in doseženemu učinku.

Ko se pri bolniku z rakom odločimo za kurativno zdravljenje, nam ni škoda niti svojega niti bolnikovega časa. Dostikrat gremo do meje tistega, kar lahko bolnik še prenese, tvegamo komplikacije, da bi dosegli ozdravljenje. Da so meje tolerance zdravljenja ter odgovor bolezni na zdravljenje od bolnika do bolnika različni, je vsakemu zdravniku jasno.

RANDOMIZIRANE KLINIČNE ŠTUDIJE IN INDIVIDUALNO ZDRAVLJENJE

Naš ideal je zdravljenje, ki bo najbolj učinkovito za ravno našega bolnika. Žal tega ne znamo. Naše znanje o boleznih in o bolnikih je še preveč pomanjkljivo. S kliničnimi študijami se skušamo temu idealu približati. Z analizami

učinkov zdravljenja pri posameznih oblikah bolezni skušamo določiti skupine bolnikov, ki jih glede na razne prognostične dejavnike imenujemo "dobre" ali "slabe". Vseh prognostičnih dejavnikov seveda ne poznamo. Take analize nam v najboljšem primeru razložijo 30-40% variabilnosti pri izidih zdravljenja, 60% ostane neznanka, ker ne poznamo vseh prognostičnih dejavnikov, ki so vezani na bolnika ali vrsto tumorja. Drugače postopamo v skupinah, ki smo jih določili kot "dobre", se pravi z ugodno prognozo (npr. nizek stadij, nizka starost ter prisotnost ali odsotnost raznih bioloških in morfoloških podvrst tumorja), drugače pa bomo zdravili skupino bolnikov, ki ima slabo prognozo. Kljub temu smo daleč od tega, da bi se tisti, ki so v dobri skupini, vsi povsem pozdravili, in tudi pri tistih, ki so v zelo slabih skupinah, imamo včasih presenečenja, saj se jih nekaj skoraj vedno pozdravi. Težnja, da bi prikojili zdravljenje vsakemu posameznemu bolniku, je izražena v številnih publikacijah, ki nam posredujejo dognanja o vedno novih dejavnikih, ki vplivajo na izid bolezni. Praviloma pa sklenejo z ugotovitvijo, da so za individualno krojeno strategijo zdravljenja potrebne nadaljne raziskave (3-7). Če se soočimo z rezultati raznih avtorjev in centrov, je lahko izbira metod zdravljenja zelo pestra (9). Rezultati analiz so včasih divergentni in zato mnenja različna. Zaključek večine pa je, da je treba za individualno terapijo, od katere pričakujemo najboljši izid, bolnike premišljeno izbrati (10).

PRILAGAJANJE ZDRAVLJENJA BIOLOGIJI TUMORJA

V onkologiji smo se tradicionalno učili ob opazovanju bolnikov. Prvi začetki grede do opisov posameznih bolezni, od katerih mnoge nosijo imena avtorjev (Wilmsov tumor, Ewingov sarkom, Hodgkinova bolezen ipd.) V časih, ko je bilo na razpolago le lokalno zdravljenje, t.j. kirurgija ali obsevanje, smo se pri mnogih oblikah raka po končanem zdravljenju soočili z nadaljnjim razvojem bolezni in pojavom metastaz. Naučili smo se načina metastaziranja pri posameznih oblikah raka: rak dojke metastazira pretežno v kosti, pljučni rak v možgane, rak črevesja v jetra itd. Spoznali smo nekakšna pravila, a tudi številne izjeme. Če smo na osnovi opazovanj in izkušenj pričakovali, da se bo bolezen zopet pojavila, smo v nekaterih primerih skušali potek bolezni prehiteti. Tak primer je Hodgkinova bolezen, pri kateri je Kaplan (11) uvedel obsevanje regij, v katere smo pričakovali, da se bo bolezen širila. Tako razmišljanje se je izkazalo za uspešno in preživetje bolnikov s Hodgkinovo boleznijo se je z metodo obsevanja razširjenih polj in vseh bezgavčnih lož močno izboljšalo.

Z uvedbo kemoterapije se je težnja, da bi preprečili nadaljnji razvoj bolezni in metastaziranje, uveljavila tudi pri drugih solidnih tumorjih. Večino teh, npr. karcinom dojke, mnogi smatrajo za sistemsko bolezen, zato je tudi umestno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Ta se je dobro izkazala pri enih, manj dobro pri drugih oblikah karcinoma dojke. Zato smo z randomiziranimi kliničnimi poskusi zopet skušali opredeliti "dobre" in "slabe" skupine, da bi za slednje iskali druge, uspešnejše načine zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje z dvema ali tremi načini je postalo vse bolj zamotano in zahtevno. Profilaktično obsevanje

možganov, npr. pri levkemijah ali pri drobnoceličnem karcinomu pljuč, ima prav tako vlogo prehitovanja bolezni ali vnašanja zdravila tja (v 'svetišče'), kamor naj bi se tumorske celice skrile pred citostatiki, ki ne zmorejo prehoda preko možganske barriere.

Spremenila se je tudi vloga kirurgije. Z uspešnostjo pooperativnega obsevanja in adjuvantne pooperativne kemoterapije se je iz "radikalnih", često mutilantnih posegov razvijala vedno bolj v konzervativno smer. To je omogočila zlasti neoadjuvantna kemoterapija, ki naj pred operacijo zmanjša tumor in ga naredi kirurgu dostopnejšega, hkrati pa že od začetka - in ne šele po končanem lokalnem zdravljenju - zdravi sistemsko. Neoadjuvantna kemoterapija je postala pravilo pri večini tumorjev v otroški dobi, sledi ji nemutilirajoča kirurgija, včasih pa, ob popolnem izginotju tumorja po kemoterapiji, le radioterapija. Tudi ta je konzervativnejša, z nizkimi dozami, ki naj ne bi povzročale kasnih posledic zdravljenja. Otrok ima pred seboj še dolgo življenje, zato je tveganje za kasne posledice veliko.

Zdravljenje se tudi stalno spreminja, prilagaja se rezultatom. Če vzamemo za primer embrionalni rhabdomyosarkom, je bil otrok še pred tridesetimi leti najprej radikalno operiran, nato obsevan. Če je dobil metastaze, se je zdravil še s kemoterapijo. Danes je vrstni red nasproten. Zdravljenje se prične s sistemsko kemoterapijo, po oceni njenega učinka pa je otrok ali operiran ali obsevan, redko oboje. Pri otrocih se je sedaj težišče zdravljenja preneslo na probleme kasnih posledic, ki se jih še vedno učimo in se jim skušamo izogniti.

Z napredkom zdravljenja se spreminja tudi obnašanje tumorjev (4). Pred leti je večina bolnikov s karcinomom pljuč na primer še umirala zaradi lokalne bolezni, danes umirajo zaradi metastaz. Tumorji, ki so bili pred ero kemoterapije neozdravljivi, npr. maligni tumorji kličnih celic, so danes med tistimi z najboljšo prognozo. Pri ne-Hodgkinovem limfomu se je "dobra", počasi razvijajoča se bolezen s histološkim tipom nizke malignostne stopnje z uvedbo kemoterapije spremenila v prognostično slabšo od prej "slabe" skupine visoko malignega histološkega tipa, pri kateri je sicer biološki potek hiter, vendar kemoterapija zelo učinkovita in je zato uspeh zdravljenja boljši. Pri Hodgkinovi bolezni spremljamo podoben pojav. Bolnik z razširjeno Hodgkinovo boleznijo s histološkim tipom nodularne skleroze je danes težje ozdravljiv, čeprav smo to obliko še pred nekaj leti smatrali za prognostično ugodnejšo od mešano-celičnega tipa, ki bolje odgovori na moderno kemoterapijo. Kot v drugih strokah medicine tudi - in zlasti - v onkologiji ni nič stalnega in dokončnega. Izhodišča našega znanja se širijo in le z opazovanjem in stalnim prilagajanjem lahko dobimo tekmo z maligno boleznijo. Večina zdravljenja je torej empirična.

KAKO USKLADITI PRAKSO S KLINIČNO-RAZISKOVALNIM DELOM?

Če je kvaliteta zdravljenja neposredno povezana s kliničnim raziskovalnim delom, je težišče na kliničnih raziskavah.

Tukaj so tudi pogoji dela najlaže ustvarljivi. Npr., kot je to na Onkološkem inštitutu, kjer že desetletja obstaja register raka, uveden v 50-tih letih (12), in tudi redno spremljanje bolnikov. To so pogoji, ki nam jih lahko zavida marsikatera vrhunska inštitucija in ki jih je zato treba smiselno izkoristiti. Podobne "zaklade" ima tudi marsikatera druga inštitucija ali bolnica in jih bo treba spoznati in izkoristiti.

Raziskovalno delo naj bi potekalo v glavnem v treh oblikah:

1. Kot retrospektivne analize rezultatov zdravljenja. Te analize so del vsakega nadaljnjega načrtovanja raziskav. Načrtovanje prospektivnih analiz je možno le na osnovi rezultatov dela v preteklosti. Pogoji za kvaliteto retrospektivnih analiz so zagotovljeni na medicinski fakulteti, ki ima biostatistični oddelek z visoko kvalificiranimi statistiki in matematiki.
2. Prospektivne (randomizirane) klinične študije proučujejo možnosti izboljšanja zdravljenja. Temeljijo na izsledkih retrospektivnih študij in so lahko mednarodne, opravljene v sodelovanju z drugimi ustanovami (takih je na Onkološkem inštitutu že nekaj), ali pa so neodvisne, originalne študije, prirejene našim pogojem. Prospektivno načrtovane so tudi laboratorijske študije drugih posebnosti bolnikov ali bolezni, npr. DNA analize učinka zdravljenja ali poteka bolezni.
3. Eksperimentalno zdravljenje (faza 1), pri katerem opazujemo toksične sopojave novega zdravilnega sredstva, prihaja v poštev le izjemoma. Zdravila, ki so nam na razpolago, so že preizkušena v svetovnih inštitucijah, tako na živalih kot na ljudeh.

Načrtovanje eksperimentalnih raziskav na živalih, npr. imunološke raziskave, za katere bi pobuda prišla iz laboratorijev, naj bi bile prav tako usklajene s kliničnim raziskovalnim delom, npr. če so drugi pogoji faze 1 za klinično študijo izpolnjeni, eksperimentalno delo na živalih pa še ni opravljeno.

Eksperimentalno zdravljenje v fazi 2 prihaja v poštev pri bolnikih z zelo slabo prognozo, kjer z novimi kombinacijami preizkušenih zdravil iščemo večje možnosti ozdravljenja.

Potek sprejemanja programa: Preden bi raziskovalec predložil program MZZT, naj bi komisija ocenila njegovo umestnost in nato, po razgovoru z raziskovalcem, podala svoje mnenje. Temu naj bi sledila širša razprava z vsemi višjimi strokovnimi delavci ustanove ali oddelka (zdravniki, inženirji, biologi idr.), ki bi služila obveščanju in strokovni diskusiji.

V ČEM SO TUDI TEŽAVE?

Slovenija se mora tudi v svojem odnosu do raziskovalnega dela opredeliti, čeprav so naša sredstva omejena. Tisto, kar imamo - predvsem ljudi in naše znanje, moramo čimbolj koristno in racionalno izrabiti.

Revija Science decembra 1992 opisuje razmere znanstveno-raziskovalnega dela v Španiji. To je dežela, s katero bi se mi lahko primerjali. Španija je nekaj let v raziskovalno delo vlagala veliko sredstev in mnogo mladih

španskih raziskovalcev je bilo opaziti v najboljših evropskih in ameriških laboratorijih. Po končani izobrazbi in dosežkih v raziskovalnem delu pa niso dobili službe v domovini. Navajajo primer takega doktoranda, ki je dobil službo na svetovno znanem Basel inštitutu, niso ga pa sprejeli v Španiji. Denar, ki je bil vanj vložen, je bil torej za Španijo izgubljen. Takih primerov tudi pri nas ne manjka. Sposobni mladi ljudje so šli v svet in se nimajo kam vrniti, da bi svoji domovini lahko koristili. Deloma je včasih miselnost še vedno taka, da se jih bojijo, saj so na visokih položajih, tudi pri raziskovalnem delu in na naših inštitutih, nekateri ljudje, ki tja niso prišli zaradi svojih strokovnih zaslug. Ti so seveda ovira za razvoj. Nekateri slabi predstojniki in vodje oddelkov uspevajo tako, da vzbujajo strah. Sposobnost vodenja z medsebojnim spoštovanjem bo treba še gojiti. Vzdušje v delovnem prostoru in akademskih vzgojnih inštitucijah je tako, kot ga ustvarja vrh. Del učenja gre po ozmozi in bodoči vodje inštitucij in oddelkov prevzemajo vrednote in obnašanje od sedanjih direktorjev. Mlad zdravnik (specializant, raziskovalec, doktorand) rabi mentorja predvsem kot svetovalca in vzornika, šele v drugi vrsti kot nadzornika in ocenjevalca. To ni nič novega. To so razumeli in prakticirali že stari Grki. Poštenost, zlasti intelektualno poštenostjo in pravičnostjo, če hočemo, da bosta naš stan in medicinska veda spoštovana tako doma kot drugod.

Moji predlogi izhajajo iz trenutnih realnih možnosti ter iz tradicije in zbranih izkušenj. V Sloveniji je Onkološki inštitut nastal leta 1938 kot eden prvih tovrstnih inštitutov na svetu in je od vsega začetka povezoval raziskovalno delo s kliničnim pa tudi z izobraževalnim delom ter evidentiranjem bolnikove bolezni. Ima torej za eno generacijo več izkušenj kot mnoge druge podobne ustanove. Zato je včasih težko razumeti pomanjkanje samozavesti, ko smatramo, da so delo drugih inštitucij in njihovi predlogi tista "doktrina", ki se je moramo strogo držati, nimamo pa dovolj poguma, da bi šli svojo lastno pot in iskali nove načine zdravljenja v lastni ustanovi - na Onkološkem inštitutu, ki ima za to vse pogoje.

Zelo pohvalno je, če smo vključeni v internacionalne študije, že zaradi sodelovanja in izmenjave izkušenj ter dosegljivosti hitrih rezultatov na velikih serijah, vendar naj to ne bo naš edini in najvišji cilj. Naš cilj je, da na Onkološkem inštitutu združimo dobro klinično prakso s klinično-raziskovalnim in eksperimentalnim delom, saj klinične randomizirane serije nikoli ne morejo pokazati rezultatov celotne populacije, ker so tja vključeni le izbrani primeri. Tudi odgovori na vprašanja, ki smo jih postavili v randomizirani študiji, so do neke mere relativni. Z bodisi retrospektivnimi ali prospektivnimi populacijskimi študijami bolnikov naše majhne dežele, zdravljenih na Onkološkem inštitutu, dobimo veliko bolj celostno in realno sliko o

določeni bolezni v zaključeni populaciji. Zato imajo rezultati lastnih študij številne prednosti.

SKLEP

Noben bolnik ni popolnoma enak drugim bolnikom. Zelo verjetno velja isto za tumorje. Najbolj racionalno bi torej bilo, če bi lahko zdravljenje popolnoma prilagodili posameznemu bolniku in njegovemu tumorju. Ker o bolnikih in tumorjih premalo vemo, je to zaenkrat nemogoče.

Približujemo pa se temu zaželenemu idealu s stalnimi analizami naših rezultatov in izkušenj ter, na tej podlagi, s prospektivnimi študijami, v katerih spoznavamo nove prognostične dejavnike, ki nam omogočajo opredelitev vedno manjših, vedno bolj specifičnih skupin bolnikov, za katere lahko "prikrojimo" način zdravljenja.

Slovenija ima s svojim Onkološkim inštitutom in s svojo tradicijo dobro organizirane onkologije dobre pogoje za tak način dela. Seveda pa je tudi nekaj težav in ovir.

Literatura:

1. Slovar tujk. 11. izd. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994.
2. Slovenski pravopis. Slovenska akademija znanosti in umetnosti. Ljubljana: DZS, 1962.
3. Horn LC, Fricke K, Krugmann J. Histologische Klassifikation und morphologische Prognosefaktoren bei malignen Ovarialtumoren. Zentralbl Gynaekol 1995; 117:335-45.
4. Heimann R, Hellman S. Aging, progression, and phenotype in breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16:2680-92.
5. Swanson SJ. Esophageal cancer: a case for aggressive staging and a tailored treatment plan. Chest 1997; 112(Suppl 4):182S-3S.
6. Einhorn LH. Approaches to drug therapy in older cancer patients. Oncology 1992; 6:69-73.
7. Hernandez-Boluda JC, Sierra J, Esteve J, Nomdedeu B, Monserrat E. Treatment of elderly patients with AML: results of an individualized approach. Haematologica 1998; 83:34-9.
8. Ogoshi K, Miyaji M, Nakamura K, Kondoh Y, Makuuchi H, Tajima Z. Immunotherapy and combined assay of serum levels of carcinoembryonic antigen and acute-phase reactants. Cancer Immunol Immunother 1998; 68:14-20.
9. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. Gynecol Oncol 1997; 64:473-6.
10. Trachtenberg J. Appraisal of current therapies for prostate cancer. Eur Urol 1996; 29(Suppl 2):110-3.
11. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. Radiology 1962; 78:553-61.
12. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji: 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.