

PALIATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA DANKE

Vaneja Velenik, Irena Oblak, Franc Anderluh

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Rak danke je v svetu kot tudi v Sloveniji pomemben zdravstveni problem. Kar pri 40% kurativno zdravljenih bolnikov se bolezen ponovi in zdravljenje z namenom ozdravitve ni več mogoče. Te bolnike zdravimo z različnimi kombinacijami obsevanja, kemoterapije in operacije, vendar le z namenom paliacije – ublažitve simptomov in znakov, ki zmanjšujejo kakovost življenja. V pri-spevku so opisane različne klinične situacije in terapevtski pristopi, s katerimi se srečujemo pri paliativni obravnavi bolnikov z rakom danke.

Uvod

Rak danke je ena od najpogostejših oblik raka z relativno visoko stopnjo umrljivosti. V zahodnih deželah je tri četrtine bolnikov zdravljenih s kurativnim namenom, preostala četrtina pa paliativno. Pri približno 40% kurativno zdravljenih bolnikov se bolezen ponovi in zdravljenje z namenom ozdravitve ni več mogoče. V Sloveniji predstavlja rak danke pereč problem, saj se incidenca povečuje - v letu 2004 pričakujemo več kot 400 novih primerov. Petletno relativno preživetje bolnikov z rakom danke, zbolelih v obdobju 1963-2001, se kontinuirano izboljšuje. Preliminarni, še neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo nakazujejo izrazitejšo izboljšanje preživetja pri bolnikih, zbolelih po letu 1998. Žal pa se povečuje tudi umrljivost, tako da pričakujemo leta 2004 skoraj 240 smrti za rakom danke.

Več kot 50% bolnikov ima ob diagnozi regionalno napredovalo bolezen, 20% pa oddaljene zasevke. V zadnjih desetih letih se je delež bolnikov, ki so bili primarno zdravljeni samo paliativno ali simptomatsko, zmanjšal od 52% na 37%. Glede na veliko število bolnikov z napredovalo boleznijo, visoko stopnjo ponovitve bolezni in visoko smrtnost, lahko v Sloveniji predvidevamo, da bo leta 2004 paliativno zdravljenih vsaj 250 bolnikov. Paliativno zdravljenje raka danke predstavlja torej tako v svetu kot tudi v Sloveniji izziv za vse, ki so vključeni v obravnavo bolnikov s to boleznijo.

Indikacije in namen paliativnega zdravljenja

Eden najpogostejših vzrokov, da bolezen proglašimo za neozdravljivo, je prisotnost neresektabilnega lokalnega recidiva ali oddaljenih zasevkov. Kontra-

indikacijo za kirurški poseg lahko predstavljajo tudi druge, spremljajoče bolezni. Nenazadnje, bolniki lahko operativno zdravljenje sicer lokalno resektibilnega nerazsejanega raka tudi odklonijo, kar se zgodi najpogosteje zaradi nestrinjanja s posledicami radikalne operacije (trajna kolostoma ali urostoma).

Osnovni namen paliativnega zdravljenja ni podaljšanje preživetja bolnikov, temveč izboljšanje kakovosti preostanka življenja. Prilagojeno mora biti bolnikovemu psihofizičnemu stanju oziroma pričakovani dolžini preživetja glede na obseg bolezni in je osredotočeno na preprečevanje ter lajšanje simptomov. S kontrolo rasti tumorja v medenici lahko preprečimo pojav ali napredovanje lokalnih simptomov (bolečina, tenezmi, obstrukcija, krvavitve itd.). Velikokrat pa je zdravljenje usmerjeno v preprečevanje ali lajšanje simptomov, ki jih povzročajo oddaljeni zasevki. Paliacijo lahko izvajamo z operacijo, radioterapijo (RT), kemoterapijo (KT), interventnimi gastroenterološkimi ukrepi ali z zdravlili. Izбира je odvisna predvsem od morebitnega predhodnega zdravljenja malignoma in dejanskega kliničnega stanja. Pogosto se odločamo za kombinirano zdravljenje, zato je potrebno tesno sodelovanje kirurga, radioterapevta, internističnega onkologa, psihoonkologa in ostalega medicinskega osebja, ki deluje v okviru multidisciplinarnega tima za obravnavo te vrste raka.

Sinhrona razsejana bolezen

Pri bolnikih z neozdravljivim in še ne zdravljenim razsejanim rakom danke je izbira vrste paliativnega zdravljenja odvisna od tveganja za nastanek črevesne obstrukcije. V primeru znakov zapore črevesa je potrebna mehanska odstranitev vzroka obstrukcije. Kolostomiji, s katero sicer hitro dosežemo olajšanje, se včasih lahko izognemo z endoskopsko transanalno resekcijo (ETAR). Tovrstna paliacija je enakovredna obsežnejšemu kirurškemu posegu, vendar je primernejša zaradi nižje morbiditete in krajšim bolnišničnim zdravljenjem. Endoskopsko lasersko ablacijo tumorja uporabljamo v primerih krvavitve, tenezmov in obstrukcije. Željeno paliacijo simptomov dosežemo po 2-5 laserskih posegih pri kar 80-90% bolnikov. Po 6 mesecih po posegu je učinkovitost le še pri 52%, po enem letu pa pri 42% bolnikov. Po laserskem zdravljenju in dilataciji lahko ponovitev obstrukcije upočasnimo ali preprečimo s samoprikladnimi endorektalnimi vložki. V ta namen je učinkovita tudi kombinacija laserske ablacije in perkutanega obsevanja ali endokavitarne brahiterapije. Argon plazma koagulacija (APC) predstavlja učinkovito alternativo laserskemu zdravljenju krvavitve iz rektuma, pa tudi zdravljenje je cenejše in enostavnejše. Fotodinamsko terapijo, endoskopsko elektrokoagulacijo in kriokirurgijo uporabljamo občasno zaradi visoke stopnje zapletov in stranskih učinkov zdravljenja.

Pri bolnikih z neozdravljivo metastatsko boleznijo je zdravljenje primarnega, še operabilnega in asimptomatskega tumorja kontroveržno. Nekateri avtorji priporočajo zgodnjo resekcijo primarne lezije, da bi se izognili morebitni kasnejši urgentni resekciji, ko je bolnik v slabši kondiciji in bolezen bolj razširje-

na. Drugi avtorji pa dokazujejo, da je stopnja možnih komplikacij zaradi nereseciranega primarnega tumorja nizka, z le do 9% primerov obstrukcije črevesa in z manj kot 10% primerov klinično pomembne krvavitve. Veliko bolnikov torej podleže sistemski bolezni, še predno se razvijejo pomembnejši zapleti zaradi primarnega tumorja. Ob asimptomatskem primarnem tumorju torej priporočajo takojšnje zdravljenje sistemske bolezni.

Standardna paliativna KT temelji na 5-Fluorouracilu (5-FU). Pogosteje pride do subjektivnega odgovora in boljše kvalitete življenja kot pa do objektivne remisije tumorja. 5-FU v podaljšani infuziji je bolj učinkovit kot v bolusu: objektivni odgovor tumorja dosežemo pri 30-40% bolnikov, daljši je čas do progressa bolezni in verjetno tudi preživetje. Oralni kapecitabin je učinkovitejši kot klasično zdravljenje s 5-FU (Mayo protokol). Bolnike, pri katerih 5-FU ne učinkuje, zdravimo z zaviralcem topoizomerase Irinotecanom (CPT-11). Paliacijo dosežemo v 10-20% primerov. Kombinacija 5-FU/Levkovorin (LV)/CPT-11 zviša delež odgovorov (na približno 40%), čas do progressa in celokupno preživetje. Z Oxaliplatinom, samim ali v kombinaciji s 5-FU/LV, dosežemo odgovor v 21%.

Kot nadaljevanje uvodne KT nekateri avtorji priporočajo radiokemoterapijo primarnega tumorja, čeprav je ta asimptomatski. Kot radisenzibilizator večinoma uporabljajo 5-FU v podaljšani infuziji ali 5-FU/LV. Kombinacija Irinotekana ali Oxaliplatina in RT je zaenkrat še v stanju kliničnih raziskav. Zaradi toksičnih učinkov kombiniranega zdravljenja je odmerek 5-FU znižan za 25%. S tem, ko je zdravljenje usmerjeno na bolezen v medenici, ne omogoča optimalnega zdravljenja ekstrapelvičnih zasevkov. S kirurško resekcijo primarnega asimptomatskega tumorja po obsevanju, običajno pri bolnikih z majhnim volumnom razsejane bolezni, oziroma z dobrim odgovorom na uvodno KT, lahko preprečimo lokalno ponovitev bolezni in spremljajoče simptome. Ob tem pa se moramo zavedati, da za bolnika trajna kolostoma, ob sicer asimptomatskem primarnem tumorju, morda ne predstavlja željene paliacije.

Perkutana RT je uspešna pri paliaciji bolečine zaradi kostnih zasevkov. En odmerek RT 8Gy je enako učinkovit kot frakcionirana RT (večinoma 20 Gy v 5 frakcijah). Pri grozečih zlomih dolgih kosti zaradi zasevkov je potrebna predhodna kirurška stabilizacija. S tem bolniku hkrati izboljšamo kakovost življenja, saj ublažimo bolečino in omogočimo zgodnjo mobilizacijo.

Z RT glave zaradi simptomatskih zasevkov v možganih dosežemo popolni ali delni nevrolški odgovor pri 70-75% bolnikov, srednje preživetje bolnikov pa je 3.5-5.0 mesecev. Trajanje učinka ni odvisno od načina frakcioniranja, zato bolnike raje obsevamo z režimom 5 frakcij po 4Gy (v 1 tednu) ali 10 frakcij po 3Gy (v 2 tednih) kot pa z daljšimi režimi (npr. 20 frakcij v 4 tednih). Pri ponovnem pojavu možganskih zasevkov je ponovno obsevanje celotne glave vprašljivo in je, kadar je to mogoče (splošna kondicija bolnika, ? 3 zasevki, remisija bolezni drugod po telesu), priporočljiva radiokirurgija. Slednja predstavlja alternativo morebitni kirurški resekciji intrakranialnih metastaz, razen v primerih, ko je potrebna takojšnja dekompresija ali ko je potrebno lezijo histološko potrditi.

Inoperabilni lokalni recidiv

Pri bolnikih z inoperabilnim lokalnim recidivom, ki predhodno niso bili zdravljeni z RT, lahko s perkutanim obsevanjem v 70-80% primerov dosežemo dobro paliacijo bolečine, izcedka ali krvavitve. Podatki kažejo, da je trajanje paliacije odvisno od prejete tumorske doze (TD). Za dogotrajnejši učinek (6 mesecev ali več) moramo tumor obsevati s TD več kot 41 Gy. S kombinacijo perkutane RT in intra-luminalne brahiterapije je učinkovitost paliacije 97-100%, zdravljenje pa je običajno kratko in zanj ni potrebna hospitalizacija bolnika. V primeru recidiva v perinealni brazgotini dosežemo s kombinacijo perkutane RT in intersticijske brahiterapije paliacijo v približno 90 %; srednje trajanje učinka je 5 mesecev.

Poseben problem predstavljajo bolniki z lokalnim recidivom, ki so bili predhodno že zdravljeni z obsevanjem. TD 45-50 Gy, kot znaša običajno doza v primeru pre- ali pooperativnega radikalnega zdravljenja raka danke, je namreč že meja tolerance zdravih tkiv področja medenice na obsevanje. Tako je paliativno zdravljenje omejeno na kolostomijo, endoskopske posege ali sistemsko KT, pri čemer je stopnja odgovorov v predhodno obsevanem področju nižja kot pri neobsevanih bolnikih.

O ponovnem obsevanju 39 bolnikov s paliativnim namenom je poročal Lingareddy s sodelavci. Bolniki so bili obsevani s srednjo TD 30,6. Iz obsevalnega volumna sta bila izključena mehur in tanko črevo. Večina je prejela tudi KT s 5-FU v neprekinjeni infuziji. Popolno paliacijo krvavitve so dosegli v 100 % in bolečine v 65% primerov. Srednje preživetje bolnikov je bilo 12 mesecev. Primerjava rezultatov samega obsevanja in obsevanja v kombinaciji s hipertermijo nakazuje, da tudi ta kombinacija dodatno povečuje učinek paliacije.

Slabe rezultate paliativnega zdravljenja s samo RT poskušamo izboljšati tudi s kombinacijo perkutane RT, operacije in intraoperativne RT (IORT). Po razpoložljivih podatkih je 5-letno preživetje in lokalna kontrola bolezni tako zdravljenih bolnikov, pri katerih je bila opravljena radikalna (R0) resekcija recidivnega tumorja v medenici, 40% in 56%, pri bolnikih s paliativno resekcijo pa le 14 % in 17%. Paliativno resekcijo in IORT lokalnega recidiva pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z obsevanjem, spremlja visoka stopnja lokalnih recidivov in preživetje je krajše od 5 let.

Spremljajoče bolezni

Oslabeli bolniki, bodisi zaradi raka ali drugih bolezni, niso primerni za agresivno onkološko zdravljenje. Pri bolnikih, ki so zaradi slabega stanja zmogljivosti omejeni na bivanje "postelja-stol", je najprimernejša podporna terapija z izključnim namenom izboljšanja njihovega udobja. Pri tem ima ključno vlogo protibolečinska terapija. Medtem, ko parenteralna hidracija lahko zagotovi dodatno udobje, pa popolna parenteralna prehrana ali hranjenje preko sonde ne izboljša kakovosti življenja neoperiranih bolnikov.

Zaključek

Paliativno zdravljenje bolnika z neozdravljivim rakom danke mora biti prilagojeno simptomatiki bolezni in njegovi psihofizični zmogljivosti. Kirurgijo, nekirurške endoskopske metode, radioterapijo ali kemoterapijo kot samostojne metode zdravljenja ali v medsebojni kombinaciji izbiramo zato za vsakega bolnika posebej. Naš namen je bolniku nuditi najprimernejše zdravljenje brez toksičnih sopojavov, ki bi lahko poslabšali kakovost njegovega preostanka življenja.