

POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU ONKOLOŠKE KIRURGIJE

Marko Hočevar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Zdravljenje raka mora biti danes vedno multidisciplinarno. Pri takšnem pristopu kirurgija še vedno predstavlja enega od ključnih načinov zdravljenja, za katerega pa veljajo enaka pravila kot pri ostalih komplementarnih strokah. Tako je z dokazi in ne samo z "avtoriteto" podprta medicina danes osnova tudi kirurškega zdravljenja. Pri tem na enak način kot pri drugih vejah medicine upoštevamo trdnost dokazov, vendar pa se moramo zavedati specifičnosti kirurškega zdravljenja, ki je posledica motorične komponente pri tem načinu zdravljenja. Zaradi različne motorike pri izvedbi enakega kirurškega posega so med posamičnimi izvajalci lahko tako velike razlike, da to lahko pomembno vpliva tako na rezultat samega kirurškega zdravljenja kakor tudi dopolnilnega zdravljenja. Z natančno kontrolo kvalitete lahko to variabilnost v veliki meri zmanjšamo. Osnova priporočil kirurškega zdravljenja so danes tako kot v drugih vejah medicine multicentrične prospektivne randomizirane študije in včasih še metaanalize, ki so med seboj primerjale različne načine kirurškega zdravljenja. Poleg kliničnega raziskovanja je v onkološki kirurgiji poseben pomen posvečen tudi bazičnim raziskavam. Med specializacijo naj bi vsak bodoči onkološki kirurg posvetil eno do dve leti bazičnim raziskavam in izobraževanju s področja komplementarnih strok onkologije, s čimer bi pridobil potrebna znanja za optimalno sodelovanje v multidisciplinarnih timih. V tem času se mora specializant tudi seznaniti z metodami raziskovalnega dela (vrste raziskav, načrtovanje in izvedba raziskave, statistična obdelava podatkov in njihova prezentacija) in objaviti vsaj en članek v revijah s faktorjem vpliva.

Raziskovanje v kirurgiji

Kirurgija predstavlja najstarejšo in še vedno najuspešnejšo obliko zdravljenja solidnega raka. Deluje po principu ničelne kinetike, kjer z enim posegom odstranimo ves makroskopsko viden tumor. Ozdravitev bolnika je odvisna od morebitnega mikroskopskega lokalnega ostanka tumorja in/ali od oddaljenih, klinično okulturnih metastaz. Pri vseh bolnikih, kjer lahko na osnovi značilnosti primarnega tumorja (velikost, globina invazije, stopnja diferenciacije...) sklepamo na določeno verjetnost prisotnosti mikroskopskega ostanka primarne-

ga tumorja in/ali oddaljenih metastaz, uporabimo še dodatne komplementarne načine zdravljenja, kot so obsevanje (dodatno lokalno zdravljenje) ali sistemsko zdravljenje, ki je namenjeno oddaljenim metastazam. Uspešnost dodatnega zdravljenja, tako obsevanja kot tudi sistema zdravljenja, je kritično odvisna od velikosti tumorskega bremena. Z velikostjo tumorskega bremena (lokalni ostanek in/ali oddaljene metastaze) pada tudi uspešnost dopolnilnega zdravljenja in s tem možnost ozdravitve bolnika.

Multidisciplinaren pristop zdravljenja raka, ki smo mu priča v zadnjih desetletjih, je močno izboljšal rezultate zdravljenja raka in hkrati redefiniral vlogo kirurgije. Značilno za razvoj multidisciplinarnega zdravljenja je tudi vzporeden razvoj statističnih metod, s pomočjo katerih lahko pravilno vrednotimo uspešnost različnih načinov zdravljenja in njihove kombinacije. Z dokazi in ne samo z "avtoriteto" (eminence based) podprta medicina je danes osnova tudi kirurškega zdravljenja. Pri tem na enak način kot pri drugih vejah medicine upoštevamo trdnost dokazov (level of evidence), vendar se moramo zavedati specifičnosti kirurškega zdravljenja, ki je posledica motorične komponente pri tem načinu zdravljenja. Za razliko od drugih načinov zdravljenja, kjer je pričakovana variabilnost izvedbe samega posega (npr. predpisana doza zdravila in njegova aplikacija) med različnimi izvajalci nizka ali celo zanemarljiva, pa imamo lahko pri izvedbi enakega kirurškega posega tako velike razlike med posamičnimi izvajalci, da to lahko pomembno vpliva tako na rezultat samega kirurškega zdravljenja kakor tudi dopolnilnega zdravljenja. Razlike med posamičnimi izvajalci so zaradi njihove različne motorične komponente tako velike, kot to poznamo pri ostalih motoričnih aktivnostih in kjer je to osnova za različne rezultate. Tipičen primer so praktično vse športne aktivnosti. Uspešnost meta na koš ali začetnega udarca pri tenisu je tudi pri najbolj treniranih profesionalcih še vedno močno različna. In če se v športu te različnosti zavedamo in jo izkoriščamo pri različnih tekmovanjih, je bilo v kirurgiji ravno obratno – za določen poseg se je smatralo, da da vedno enak rezultat, neodvisno od izvajalca. Dodatna značilnost različne motorike je, da s kompleksnostjo same aktivnosti (kirurškega posega) narašča tudi variabilnost rezultatov. In če je pri športnih tekmovanjih ta različnost zaželenja, je pri kirurgiji ravno obratno – rezultat kirurškega zdravljenja mora biti čim bolj predvidljiv in podoben med različnimi izvajalci. Z drugimi besedami, potrebujemo kontrolo kvalitete izvedbe samega posega, ki bo čim bolj zmanjšala variabilnost rezultatov. Kontrola kvalitete izvedbe posega je možna na več načinov:

1. enotno učenje izvedbe posega
2. kontrola izvedbe med samim posegom s pomočjo drugega (dodatnega) izvajalca posega
3. na osnovi rezultata samega posega.

Za 1. in 2. ukrep velja, da vplivata že na rezultat konkretnega posega, pri 3. ukrepu pa na osnovi rezultata konkretnega posega, ki je lahko zaželen ali nezaželen, naslednjič nekaj spremenimo, ne moremo pa vplivati na rezultat konkretnega posega. Lep primer kontrole kvalitete v kirurgiji s pomočjo vseh treh ukre-

pov predstavlja uvedba tehnike totalne mezorektalne ekscizije (TME). Na osnovi opazovalnih retrospektivnih študij so konec 80-ih let ugotovili, da se rezultati zdravljenja raka danke preveč razlikujejo. Število lokalnih ponovitev bolezni je bilo pri švedskih in nizozemskih kirurgih nekajkrat višje kot pri angleškemu kirurgu Healdu, ki je zagovarjal zelo bazičen in v onkološki kirurgiji dobro znan princip kompartment ekscizije. To je pomenilo, da je odstranil celoten predel (kompartment) danke – danko in njene bezgavke (mezorektum), zavite v ovojnico kompartmenta (fascijo mezorektuma). Patolog, ki je odstranjen organ pregledal, je vedno opisal intaktnost same fascije, s čimer je ocenil ustreznost posega. Ko je postalo jasno, da lahko na ta način pomembno izboljšamo rezultate zdravljenja, so po celotni Skandinaviji in na Nizozemskem organizirali delavnice, na katerih so kirurge učili tehnike TME, patologe pa standardne obdelave preparat. Na Nizozemskem so nato od začetka 1996 do konca 1999 napravili prospektivno multicentrično randomizirano študijo, v katero so vključili 1530 bolnikov v 84 nizozemskih bolnicah, pri katerih so ob "standardni kirurgiji" primerjali bolnike z/brez predoperativnim obsevanjem. Kontrola kvalitete kirurgije (standardnost kirurgije) je vsebovala vse tri omenjene načine kontrole kvalitete:

1. vsi sodelujoči kirurgi so se dodatno izobraževali na enotnih delavnicah TME
2. operacije so nadzirali kirurgi inštruktorji
3. patologi so natančno opisali odstranjene preparate - intaktnost fascije, ki je pogoj za ustreznost posega TME.

Pričakovano so tudi rezultati zdravljenja potrdili pravilnost takšnega pristopa. Rezultati te študije pa so eden glavnih dokazov za vključitev predoperativnega obsevanja in TME v praktično vsa nacionalna priporočila zdravljenja bolnikov z rakom danke.

Tudi pri ostalih priporočilih kirurškega zdravljenja raka imamo danes podobno situacijo. Na osnovi različnih rezultatov zdravljenja opazovalnih retrospektivnih študij so bile nato opravljene multicentrične prospektivne randomizirane študije in včasih še metaanalize, ki so primerjale različne načine kirurškega zdravljenja. Skupna značilnost teh kirurških študij je, da se je običajno primerjalo bolj obsežne operacije z manj obsežnimi. Z razvojem dodatnih komplementarnih zdravljenj se je v večini primerov tudi v resnici dokazalo, da je manj obsežna kirurgija danes enako varna kot historično bolj obsežna in zato tudi po nepotrebnem bolj mutilantna kirurgija. V nadaljevanju sledi opis nekaterih značilnih primerov raka, kjer danes na osnovi rezultatov multicentričnih prospektivnih randomiziranih kliničnih študij ne operiramo več tako radikalno kot pred desetletji.

Rak želodca

Radikalna resekcija želodca skupaj s pripadajočimi regionalnimi bezgavkami je osnova kurativnega zdravljenja bolnikov z rakom želodca. Obseg disekcije regionalnih bezgavk je pri kurativnih operacijah odločilnega pomena. Obse-

žne disekcije (D2/D3) pomenijo večjo verjetnost odstranitve vseh metastatskih bezgavk, vendar hkrati prinašajo večjo pooperativno obolevnosti in umrljivost (morbidity in mortality). Poseben problem pri raku želodca predstavlja tudi dejstvo, da je sam naravni potek bolezni pri bolnikih zahodnega sveta drugačen kot pri Japoncih, kjer je rak želodca eden največjih zdravstvenih problemov in zato tudi izkušnje z njegovim zdravljenjem največje. Rezultatov zdravljenja japonskih avtorjev, kjer so imeli bolniki z obsežnejšo limfadenektomijo (D2/D3 v primerjavi z D1) boljše preživetje, v Evropi preprosto ni bilo mogoče ponoviti. Duch Gastric Cancer Group trial in British MRC trial sta nacionalni multicentrični prospektivni randomizirani študiji, ki sta vključili 711 in 400 bolnikov, pri katerih so primerjali vpliv obsega limfadenektomije D1/D2 na pooperativno obolevnost, umrljivost in preživetje. Obe študiji sta pokazali, da je pri obsežnejši limfadenektomiji statistično pomembno več pooperativnih zapletov (morbidity) in umrljivosti ob enakem skupnem preživetju. Na osnovi omenjenih študij je danes limfadenektomija D1 standardna priporočena operacija pri bolnikih z rakom želodca. S stališča kontrole kvalitete je zanimivo dejstvo, da je bila definicija obsega limfadenektomije sprva vezana na opis kirurga, katera bezgavčna področja (od 1-16) je odstranil. Zaradi prevelike subjektivnosti in zato slabe ponovljivosti takšne delitve so tako kot na nekaterih drugih področjih (npr. rak debelega črevesa) definicijo obsega limfadenektomije (D1-D3) vezali na število odstranjenih bezgavk (1-15; 16-25; >25).

Melanom

Z današnje perspektive je kirurgija melanoma tipičen primer zgodbe o zdravljenju na osnovi avtoritete in ne na osnovi dokazov. Leta 1907 je Handley na osnovi enega bolnika predlagal ekscizijo melanocitnih lezij z varnostnim robom 5 cm. V svoji celotni karieri je verjetno izrezal manj kot deset melanomov, pa vendar je petcentimetrski rob veljal za dogmo skoraj 80 let. Šele leta 1988 je Veronesi v imenu WHO objavil rezultate prospektivne multicentrične randomizirane študije, ki je na 612 bolnikih z melanomi, tanjšimi od 2 mm, pokazala, da ni razlike v št. lokalnih recidivov niti v preživetju, ne glede na to, ali uporabimo 1-cm ali 3-cm varnostni rob. Leta 1993 je podobne rezultate objavil Balch, ki je prav tako s prospektivno multicentrično randomizirano študijo dokazal, da ni razlike med 2-cm ali 4-cm varnostnim robom pri bolnikih z melanomom, debelim 1-4 mm. Te rezultate so kasneje potrdili še s skandinavsko in angleško študijo, ki sta bili obe prav tako zastavljeni kot prospektivni multicentrični randomizirani študiji. Na osnovi rezultatov omenjenih študij in metaanalize so danes priporočeni varnostni robovi v večini nacionalnih priporočil 1-2 cm glede na debelino primarnega melanoma. S takšnim varnostnim robom lahko v veliki večini primerov rane primarno zašijemo in s tem dosežemo dosti boljši estetski in funkcionalni rezultat.

Podobna zgodba kot z ekscizijo primarnega melanoma je bila s kirurgijo regionalnih bezgavk. Retrospektivne študije v 70-ih in 80-ih letih prejšnjega stoletja so kazale statistično pomembno (50-% proti 28-% petletno preživetje v Bal-

chevi študiji) razliko v preživetju pri tistih bolnikih, ki so jim napravili elektivno odstranitev klinično neprizadetih regionalnih bezgavk, v primerjavi z bolniki, kjer elektivna odstranitev ni bila opravljena. Prospektivne randomizirane študije tega žal niso potrdile. Pokazale so, da je bila razlika v preživetju v retrospektivnih študijah samo posledica prej odkritih metastaz (lead time bias). Dilema o potrebnosti elektivne limfadenektomije je tako odpadla, nadomestila pa jo je dilema o potrebi biopsije sentinel bezgavke. Sentinel bezgavka je tista bezgavka, ki prva drenira limfo iz določenega področja kože (dermatoma) in je zato pri regionalnem zasevanju prva prizadeta. Metastaze v sentinel bezgavki so najpomembnejši napovedni dejavnik pri bolnikih z melanomom. Zaradi svojega napovednega pomena je biopsija sentinel bezgavke danes priporočena v skoraj vseh nacionalnih smernicah pri bolnikih z melanomi, debelejšimi od 1 mm. Je minimalno invaziven poseg, ki nam da zaradi svoje visoke občutljivosti za odkrivanje že posamičnih melanomskih celic še natančnejšo napovedno informacijo kot elektivna limfadenektomija. Kljub temu pa prinaša biopsija sentinel bezgavke tudi nova vprašanja, na katera še nimamo odgovora. Temeljno vprašanje je, ali biopsija sentinel bezgavke vpliva tudi na preživetje bolnikov z melanomom, torej, ali ima tudi terapevtski in ne samo napovedni pomen. Na to vprašanje je poskušala odgovoriti multicentrična prospektivna randomizirana študija (MSLT1). Rezultati študije so pokazali, da po povprečnem sledenju 60 mesecev ni razlike v preživetju med tistimi bolniki, pri katerih je bila opravljena biopsija sentinel bezgavke in ob prisotnosti metastaz še regionalna limfadenektomija, in tistimi, pri katerih biopsija sentinel bezgavke ni bila opravljena, regionalna limfadenektomija pa je bila opravljena pri klinično potrjenih regionalnih metastaz. Dodatno zelo pomembno vprašanje, na katerega prav tako še ne poznamo odgovora, je, ali je v primeru pozitivne biopsije sentinel bezgavke res potrebna še regionalna limfadenektomija. Na to vprašanje bo prva odgovorila šele multicentrična prospektivna randomizirana študija (MSLT2), v katero bolnike trenutno še vključujejo.

Poleg kliničnega raziskovanja je v onkološki kirurgiji poseben pomen posvečen tudi bazičnim raziskavam. V priporočeni specializaciji onkološke kirurgije evropskega združenja za onkološko kirurgijo (ESSO) je ravno bazično znanje osnov onkologije in raziskovanje (bazično in klinično) tisto, ki loči onkološkega kirurga od ostalih kirurgov. Med specializacijo naj bi vsak bodoči onkološki kirurg posvetil eno do dve leti bazičnim raziskavam in izobraževanju s področja komplementarnih strok onkologije, s čimer bi pridobil potrebna znanja za optimalno sodelovanje v multidisciplinarnih timih, ki obravnavajo bolnike z rakom. V tem času se mora specializant tudi seznaniti z metodami raziskovalnega dela (vrste raziskav, načrtovanje in izvedba raziskave, statistična obdelava podatkov in njihova prezentacija) in objaviti vsaj en članek v revijah s faktorjem vpliva.

Zaključek

Kirurško zdravljenje raka danes temelji na dokazih, pridobljenih z multicentričnimi prospektivnimi randomiziranimi študijami in včasih tudi metaanaliza-

mi. Zaradi specifičnosti kirurgije, ki je posledica motorične komponente, ima kontrola kvalitete v kirurgiji izjemen pomen. Kot enakopraven član multidisciplinarnega tima mora biti onkološki kirurg vključen tudi v bazične raziskave.

Literatura

1. den Dulk M, van de Velde CJ. Quality assurance in surgical oncology: the tale of the Dutch rectal cancer TME trial. *J Surg Oncol.* 2008 Jan 1;97(1):5-7.
2. van de Velde CJ. Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jul;19 Suppl 5:v93-8.
3. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307–17.
4. Naredi P, Leidenius M, Hocevar M, Roelofsen F, van de Velde C, Audisio R. Recommended core curriculum for the specialist training in surgical oncology within Europe. *Surg Oncol.* 2008 Dec;17(4):271-5.