

Sodobni trendi v onkologiji

Hotimir Lešničar

Uvod

Iz nekoč obrobne medicinske vede, s katero so se vsi malo po malo ukvarjali, se je v zadnjih petdesetih letih onkologija razvila v eno najpomembnejših medicinskih dejavnosti v razvitem svetu. K temu je v prvi vrsti prispevala epidemiološka situacija. Po predvidevanjih bo za rakom v naslednji generaciji do 75. leta zbolel že vsak 4. prebivalec severne poloble. Ni torej presenetljivo, da se je zanimanje za to področje skokovito povečalo na področju javnega zdravstva, bazičnih raziskav, farmacevtske industrije in izboljšav v tehnološkem smislu. Vsekakor se vse omenjeno odraža pri načinu organiziranosti onkološke dejavnosti, pri kateri mora bolnik biti vedno v središču pozornosti. V zapisu bo zato govora o vlogi družbe in zdravstvene dejavnosti pri sledenju novim konceptom, kaj novosti prinašajo bolniku in kako uspešno razvoju onkologije sledimo pri nas.

Problem raka ni zgolj medicinski problem

Do zanimanja za onkologijo prihaja (skoraj) prepozno. Spoznanja znanosti se šele po desetletjih prebijajo v uporabo, saj jim doslej farmacevtska in tehnološka industrija nista zmogli slediti. Ker epidemiološka opozarjanja niso pravočasno naletela na odprta ušesa politikov in se je civilna družba bolj ukvarjala s problemi narkomanije in AIDSa, se zdi, kot da je problem raka nastal čez noč. Pa ni res. Le družba mu ni namenjala dovolj pozornosti. Raziskave na področju molekularne biologije in razkritje človeškega genoma, hkrati pa nesluten razvoj računalništva in informatike, je stran od oči javnosti za svoj razvoj ves čas izkoriščala industrija. Zdaj je hkrati prišlo do dveh pojavov: do nenadne ozaveščenosti o grozeči obolevnosti za rakom med prebivalstvom in do preboja koncernov na področju ponudbe vse dražjih zdravil in tehnologije. Zaveda se problematiki malignih obolenj je nenadoma presegla zgolj medicinske okvire in se vpletla v širše družbene dejavnosti, kot so politika, znanost, izobraževanje, socialna ekonomija in etika medčloveških odnosov. V mnogih družbah k profitu usmerjena industrija obvešča prebivalstvo o vse večjih uspehih zdravljenja, bolniki zahtevajo svoje pravice, socialna in zdravstvena politika pa sta v primežu. Kaj in koliko si socialno naravnana družba sploh lahko privošči?

Doc. dr. Hotimir Lešničar, dr.med.

Onkološki inštitut Ljubljana

V prihodnje bo o ravni in možnostih vzpostavitve novih trendov v onkologiji morala odločati celotna družba.

1. Pomen epidemiologije pri vzpostavljanju novih trendov

Panoga izhaja iz časov spremljanja pojava nalezljivih bolezni. Od petdesetih let prejšnjega stoletja pa se uveljavlja tudi pri sledenju raka. Njen pomen ni samo v beleženju incidence v regiji ali državi na splošno, ampak predvsem v zbiranju številnih podatkov glede na vrsto rakave bolezni, histološki tip, razširjenost (stadij), spol, starost ter pogostost v določenih območjih in obravnavanje bolnikov v različnih zdravstvenih ustanovah. S pomočjo teh podatkov lahko ugotavljamo tudi uspešnost zdravljenja in preživetje po vseh zgoraj navedenih merilih. Prispeva k ugotavljanju zunanjih vzrokov za nastanek raka (npr. razvade, prehrana, seksualne navade), s podatki o preživetju bolnikov v različnih stadijih bolezni pa ustvarja pogoje za mednarodno primerljivost. Na podlagi takih izsledkov lahko država izvede številne aktivnosti, npr. za zdrav način življenja in/ali za zgodnejše odkrivanje bolezni (presejalni programi). S sicer finančno zahtevnimi programi lahko v prihodnosti doseže upadanje incidence (primarna preventiva) in manjšo umrljivost (sekundarna preventiva). Po drugi strani omogoča tudi primerjavo uspešnosti zdravljenja med posameznimi ustanovami. Taki podatki so zato uporabni tudi pri načrtovanju usposabljanja strokovnjakov ter odločanju o financiranju in opremljanju ustanov na različnih ravneh zdravstvenega varstva.

In kakšno je trenutno stanje na tem področju v Sloveniji? Zajemanje podatkov je med najpopolnejšimi na svetu, incidenca je primerljiva z evropskim povprečjem, po preživetju pa smo na repu prve petnajsterice in na čelu novo priključene deseterice. Zadnja ugotovitev je prispevala k pospešenim dejavnostim na področju zgodnje detekcije in diagnostike, posodabljanju terapevtske opreme ter širitvi nekaterih drugih dejavnosti v onkologiji v zadnjem času.

Trendi na tem področju v modernih družbah so jasni. Na osnovi lastnih podatkov o obolevnosti je potrebno spodbuditi ukrepe pri najpogostejših lokalizacijah. **Posodobitev in poenotenje informacijskega sistema** za vnašanje in obdelavo podatkov je gotovo nujnost, ki pa brez izboljšanja kakovosti (za današnje vedenje že precej grobih kliničnih in histoloških) vnešenih podatkov sama po sebi ne bo bistveno izboljšala položaja. Pri iskanju **genskih vzrokov raka** smo pri nas še bolj na začetku, saj za to nimamo ne pravih specialistov ne dovolj ozaveščenega prebivalstva. Pri ugotavljanju stopnje preživetja pa tako pri nas kot drugje manjka pomemben podatek o **kakovosti življenja**. Ugotavljanje poznih posledic zdravljenja in pojavljanje sekundarnega raka se trenutno izvaja le pri bolnikih, ki so v otroštvu preživeli raka. Pa bi bilo koristno vedeti kako pri (še aktivnih) ozdravljenih bolnikih morebitna invalidnost, povzročena z zdravljenjem, vpliva na njihovo delovno sposobnost.

2. Pomen družinskega zdravnika in mreže javnega zdravstva

Problem organizacije zdravstva je (marsikje, ne le pri nas) v tem, da trendom v obolevnosti sledi z določenim zamikom. Trdim, da smo na tem področju močno zaostali. Pred petdesetimi leti so splošni zdravniki morali dobro poznati problematiko otroških nalezljivih bolezni, v odročnejših krajih so vodili porode in oskrbovali manjše poškodbe ter kopicico urgentnih in kroničnih bolnikov. S postopnim množenjem in širjenjem specializiranih ustanov so marsikaj tega lahko pozabili. Ker se je incidenca raka v zadnjih dvajsetih letih potrojila (določena druga zdravstvena problematika pa zmanjšala), bi morali biti zdravniki na področju onkologije bistveno bolj izobraženi kot nekoč. Pa to žal ni res. Sodobnim pogledom na klinično onkologijo v okviru katedre za radioterapijo in onkologijo v učnih načrtih Medicinske fakultete namenjamo enak prostor kot pred dvajsetimi leti. Izobraževanje v okviru drugih kateder je specifično in ne nudi celostnega vpogleda. V večino specializacij onkologija ni vključena. Prav tako še vedno nimamo posebne specializacije iz onkološke kirurgije, mreža specialistov internistične onkologije pa bo vzpostavljena čez deset let. Tako stanje vodi v situacijo, ko skrb za onkološkega bolnika ne dosega tiste ravni, ki bi si jo po epidemiološkem pomenu zaslužila. Ta dejstva mora upoštevati tako reforma študija kot reforma zdravstva.

Ker je v preteklosti centralna ustanova za raka v Sloveniji v pretežni meri skrbela za razvoj onkologije, se s to problematiko splošni zdravniki niso pretirano ukvarjali. Izvedel sem, da je nedavna raziskava Ministrstva za zdravje pokazala, da večina splošnih zdravnikov ne vodi posebnih evidenc o bolnikih z zvišanim krvnim pritiskom. Poti finančnih sredstev, namenjenih za draga zdravila, ki jih v te namene predpisujejo in znašajo več milijard tolarjev, torej ni možno slediti. Iz lastne izkušnje trdim, da prav tako večina splošnih zdravnikov ne ve, koliko njihovih bolnikov, od katerih prejemajo glavarine, ima raka. Ker je tak bolnik večkrat pregledan pri onkologu kot pri osebnem zdravniku, zadnji praviloma najmanj ve o trenutnem bolnikovem zdravstvenem stanju. Mnogi bolniki z rakom se zato zatekajo po nasvet k onkologu tudi tedaj, ko gre za povsem neonkološko problematiko. Ob naraščanju bremena raka bodo tudi družinski zdravniki morali vedno večji delež svoje dejavnosti nameniti tem bolnikom, tako v procesu detekcije in diagnostike kot med zdravljenjem in po njem ter v primeru izvajanja paliativne nege pri neozdravljivo bolnih. Pa ne samo zdravniki, tudi patronaža, civilna družba in prostovoljci bodo morali biti vključeni. Pri razdeljevanju sredstev, namenjenih zdravstvu, bo torej moralo priti do večjega nadzora porabe, ki bo posledično omogočilo prelivanje od manj perečih k bolj žgočim problemom. Ni nujno res, da je denarja premalo. Res pa je, da ga je težko vzeti tistim, ki so ga že navajeni. Na ravni ustanov je zato treba vzpostaviti standarde kakovosti, ki bodo sledili zapisanim in sprejetim strokovnim smernicam. Njihovo uveljavitev pa skozi

finančni nadzor po tipu korenček in palica lahko izvaja le zavarovalnica. Na ravni osnovnega zdravstva bo tu pripomogla kvečjemu popolna privatizacija, ki načeloma ustvarja pogoje za zdravo tekmovalnost.

Vse omenjeno bo možno izpeljati le, ko v žarišču (fokusu) pozornosti ne bo le neka imaginarna družba, temveč bolnik posameznik. Ta ima danes možnost strokovne, ne pa tudi pravne pomoči. Od tu izhaja panično iskanje zvez, korupcija in umetelni preskoki čakalnih dob. Nimam sorodnika, znanca (kaj šele sošolca), ki se ne bi obrnil name, ko se nakazuje diagnoza rak, pa čeprav ne pri njem, pač pa pri svojcu, sodelavcu ali prijatelju njegovega svaka. Nekaj je hudo narobe, da vsi iščejo zveze, čeprav naj bi bile osnovne poti dorečene. Očitno niso. Ko bo trend klicev v stiski na mojo številko upadel, bom pričel verjeti, da postajamo sodobna družba enakih možnosti.

3. Pomen sodobne diagnostike in terapije

Pravilnost ideje, da bolnik z rakom potrebuje posebno obravnavo in na osnovi katere so po svetu in pri nas vzniknile posebne centralizirane ustanove se iz desetletja v desetletje potrjuje. Iz potrebe po **multidisciplinarni obrnavi** so vzniknili **strokovni timi**, ki ne le, da vršijo vsakodnevno načrtovanje zdravljenja, temveč predvsem **oblikujejo smernice** za diagnostiko in zdravljenje po posameznih lokalizacijah. Njihova naloga je tudi ozaveščanje javnosti, obveščanje o potrebi po uvajanju novih postopkov in prepričevanje političnih dejavnikov o nujnosti investiranja.

Načrtovanje diagnostike in zdravljenja je treba izvajati pred pričetkom prvega zdravljenja, saj mora nujno vsebovati sodobna načela o čim večji **ohranitvi anatomije in funkcije** prizadetih organov po zdravljenju. Na splošno gledano k uspešnosti zdravljenja še vedno največ prispeva dober klinični pregled in ugotavljanje stanja sposobnosti. Nekaj več truda in tehnologije zahteva določitev stadija bolezni, ki vpliva predvsem na **izbor primarnega zdravljenja**. Na tem področju se v slikovni diagnostiki zanimanje iz pretežno anatomskih ugotovitev (RTG, UZ, CT, MRI) počasi seli na področje fiziologije celic in tkiv (PET-CT). S pomočjo mikroskopskih lastnosti tumorja pridobimo dodatne podatke o naravi oziroma stopnji malignosti raka, ki močno vpliva na odločitev o **dopolnilnem zdravljenju**. Razvoj sodobne tehnologije, ki s pomočjo imunohistokemije in molekularne diagnostike posega na področje submikroskopskih prognostičnih dejavnikov, pa že omogoča praktično individualno prikrojevanje terapevtskih postopkov. Tipični primer take obravnave je karcinom dojke, pri katerem v zgodnjih stadijih o izboru zdravljenja odločajo poleg starosti, spremljajočih obolenj, lokoregionalne razsežnosti in mikroskopske ocene malignosti še prisotnost

ali odsotnost številnih dejavnikov, kot so: hormonski in drugi membranski receptorji, rastni dejavniki in številni drugi proteini, ki opredeljujejo vedenje rakastih celic.

Onkološka kirurgija postaja vse bolj ohranitvena. Razširjene operacije v zgodnjih stadijih (mastektomija, obsežne disekcije bezgavčnih lož) zamenjujejo manjše (tumorektomija) ali celo diagnostične operacije (določitev varovalne bezgavke) v kombinaciji z dopolnilnimi zdravljenji. **Neoadjuvantno zdravljenje** omogoča pri nekaterih obolenjih (tumorji mehkih tkiv, karcinom danke) predoperativno zmanjšanje ali sterilizacijo tumorja, kar omogoča organe ohranjajoče posege. **Rekonstruktivna kirurgija** pa tudi v primerih, ko se velikemu posegu ni možno izogniti, lahko nudi dober kozmetični ali funkcionalni učinek. O tem, kaj sploh je onkološka kirurgija in kdo naj jo izvaja, so mnenja še deljena. Ker specializacije s tega področja nimamo, morajo za omogočanje enake ravni kirurških postopkov po vsej državi služiti zapisane in sprejete smernice ob navodilu, da ta dejavnost v manjših bolnišnicah ne sme biti zgolj postranska. Premalokrat je govora tudi o vlogi **paliativne kirurgije**, s pomočjo katere je možno ob napredovali bolezni ohraniti vitalne funkcije. Te posege (traheostoma, gastrostoma) morajo obvladati kirurgi v vseh regionalnih bolnišnicah.

Obsevalno zdravljenje (radioterapija - RT)

V Sloveniji se zaenkrat izvaja v enem samem centru, saj je zanj potrebna koncentracija drage opreme in poleg specialistov še cela vrsta posebej usposobljenih strokovnjakov (radiofiziki, vzdrževalni inženirji, radiološki inženirji). Izvaja se na tri načine: s pomočjo virov sevanja izven bolnika (**Teleradioterapija**), z vstavljanjem virov v organizem (**Brahiradioterapija**) in z vbizganjem specifičnih nosilcev odprtih virov sevanja (**Radioimunoterapija z Y-90 ali neposredno z J-131**). Obsevanje uporabljamo kot samostojno kurativno metodo v kombinaciji s kirurgijo (pre- in pooperativno) in kemoterapijo (KT), (npr. konkomitantno zdravljenje), ter kot pomembno paliativno metodo. V glavnem gre za **lokoregionalno zdravljenje**, v nekaterih primerih pa izkoriščamo tudi njen sistemski učinek (obsevanje polovice telesa - **HBI** ali celega telesa - **TBI**). Sodobna računalniško podprta tehnologija dovoljuje 3-dimenzionalno načrtovanje obsevanja in s tem omogoča obsevanje zelo majhnih volumnov ($1-3 \text{ cm}^3$ - stereotaktična radiokirurgija) ali pa izjemno natančne določitve mej večjih volumnov (obsevanje s spreminjanjem intenzivnosti - **IMRT**), kar omogoča bistveno bolj uspešno varovanje okolnega zdravega tkiva pred obsevalno poškodbo. Dopolnjevanje z operacijo ali s sistemskim zdravljenjem omogoča ozdravljivost pri bolnikih z lokoregionalno razširjeno (nemetastatsko) boleznijo ter ob sprejemljivih sopojavih dobro paliacijo težav zaradi oddaljenih zasevkov (npr. kostne metastaze). V zadnjem času morda opažamo upadanje

uporabnosti RT pri nekaterih boleznih predvsem na račun systemskega zdravljenja (npr. otroški tumorji, maligni limfom, tumorji testisa), se je pa zaradi zvečane učinkovitosti kombinacij RT in KT povečala uporabnost pri raku pljuč, na ORL področju in v ginekologiji.

Sistemske zdravljenje

Na tem področju v zadnjih desetletjih ugotavljamo velik napredek. Čeprav je učinkovitost kemoterapije in hormonskega zdravljenja pomembno pripomogla k izboljšanju preživetja predvsem v kombinaciji z drugimi metodami zdravljenja, so stranski učinki narekovali dinamiko presledkov med aplikacijami, kar je učinkovitost gotovo zmanjševalo. V zadnjem času številni podporni terapevtiki (rastni dejavniki, antiemetiki) lahko vplivajo na učinkovitejše izkoriščanje njihovega delovanja. Kot vse kaže, pa bodo največji prodor na področju systemskega zdravljenja omogočila nova biološka zdravila, ki so bistveno bolj selektivna, to je usmerjena predvsem na rakavo celico oziroma njeno mikrookolje. Proizvodnja teh zdravil je plod dolgoletnih bazičnih raziskav na področju tumorske biologije, proizvodnjo pa je omogočila šele nova genska tehnologija. Zdravila se vpletajo v zapletene prenose informacij, ki lahko zavrejo mehanizme celične rasti neposredno ali pa posredno s preprečevanjem rasti okolnega žilja, ki tumorju omogoča prehrano in s tem rast. Govorimo o tarčnem delovanju, kar pomeni, da zdravila učinkujejo le na izbrane molekule celične membrane, citoplazme ali jedra. Stranski učinki so povezani samo s proteinskim značajem zdravil, ne pa tudi z nespecifičnim delovanjem na zdrava tkiva. Slaba stran teh zdravil je izjemno visoka cena in v nekaterih primerih dolgotrajnost zdravljenja.

4. Paliativno in podporno zdravljenje

Na tem področju smo pri nas še največ storili na področju obravnavanja bolnikov z bolečino. Sodi pa sem cela paleta dejavnosti, ki pomenijo podporno zdravljenje (npr. dietoterapija), obravnava bolnikovo psihično stanje (psihoonkologija) ali rešuje problematiko socialnega okolja (nasveti svojcem, pomoč na domu). Najširše gledano gre za številne ukrepe, ki bolniku med zdravljenjem omogočajo večje udobje (npr. tudi dovolj parkirišč pred ustanovo), po zdravljenju pa čimboljšo rehabilitacijo in vrnitev v aktivno življenje. Na drugi strani pomeni tudi organizirano družbeno pomoč neozdravljivim in umirajočim bolnikom. Na teh področjih šele orjemo ledino. Za izboljšanje razmer na tem področju je delovanje stroke premalo. Potrebno je preseči preživele poglede in dvigniti družbeno zavest na tisto raven, ki jo sodobni način življenja zahteva.

Zaključki

Kratkoročno kaže, da bodo na področju onkologije potrebni ukrepi, ki bodo zahtevali bistveno boljšo organizacijo ter predvsem večjo koncentracijo sredstev in človeških virov. Vendar mora sledenje trendov v onkologiji dolgoročno voditi k zmanjšanju bremena raka ne le v epidemiološkem, temveč tudi v finančnem in humanem smislu. V praksi to pomeni, da bi s programi primarne preventive morali doseči znižanje incidence raka, s presejalnimi programi in z ozaveščanjem prebivalstva pa odkriti več bolnikov v zgodnjih (ozdravljivih) stadijih. Z usmerjenim izobraževanjem v zdravstvu moramo preprečiti mučno podajanje bolnikov med zdravniki, podvajanje preiskav in posegov ter jim omogočiti enako (predvsem pa sodobno) raven zdravljenja in nege. Veliki začetni izdatki bodo v enem desetletju poplačani z večjim deležem ozdravljivosti in manjšim deležem invalidnosti. Tega se morajo zavedati tisti, ki vodijo in načrtujejo izobraževalno, zdravstveno in zavarovalniško politiko v Sloveniji. Večja pojavnost raka je nezaželen stranski učinek uspešnosti preostale medicine. Z daljšanjem življenjske dobe se možnost za razvoj raka (v trenutnih razmerah) povečuje. Do tega, da bo v starajoči se populaciji odnos do onkologije bolj kot doslej vplival na izid demokratičnih volitev, ni več daleč. Dosedanja stigmatiziranost rakavih bolnikov bo v prihodnje privedla do vse večjega združevanja v okviru civilne družbe, ki preko medijev že danes vplivajo na družbeno zavest. Povsem možno je, da bodo onkološki bolniki iz nepomembne manjšine (kot kristjani pred več kot petnajstimi stoletji) prerasli v tisti dejavnik, ki bo postavljala nova načela v odnosu družbe do posameznika od rojstva do smrti.