
OSNOVNA NAČELA KLINIČNE ONKOLOGIJE

Albert Peter Fras

Rak je skupno ime za več kot 200 različnih bolezni. Za vse, ki zbolijo za rakom, je značilno, da pridejo v stik z zdravstvenimi delavci največkrat z različno razširjeno boleznijo. Danes je povsem razumljivo, da vseh bolnikov, zbolelih za rakom, ni mogoče zdraviti v samo enem središču. Potrditev bolezni, diagnostični postopki, začetno zdravljenje ter odločitev o nadaljnjem zdravljenju, ko je začetno opravljeno, zahtevajo enoten pristop. S tem se namreč izognemo ponavljanju največkrat dragih preiskav in tudi zamujamo čas, ko bi bolniku še lahko koristno pomagali. Zato veljajo v onkologiji določena načela, lahko bi jih imenovali tudi zahteve, ki bi jih morali upoštevati vsi, ki kakor koli sodelujejo pri diagnostičnem procesu in procesu zdravljenja.

1. DIAGNOZA

Diagnoza rak mora biti potrjena histološko (s pregledom tkivnega vzorca) ali citološko (s pregledom celičnega vzorca). Zdravljenje raka je danes tako agresivno in še zdaleč ne nenevarno, da takšno zdravljenje ne bi bilo dopustno brez potrjene diagnoze. Tudi pri eni sami rakavi bolezni lahko natančna histološka diagnoza odloča o različnih načinih zdravljenja. Svoj pomen ima tudi kot napovedni dejavnik za določeno rakavo bolezen, to pa je seveda izredno pomembno za bolnika in svojce (1).

2. DOLOČITEV STADIJA BOLEZNI

Določitev stadija bolezni nam da podatek o razširjenosti bolezni. Večinoma rakave bolezni razvrščamo po znani klasifikaciji TNM, ki velja za karcinome. Sarkome, možganske tumorje, melanom in sistemske bolezni razvrščamo po drugačnih klasifikacijah, ginekološke tumorje pa razvrščamo po klasifikaciji FIGO (Federation International de Gynecologie et Obstetricie),

Poleg kliničnega pregleda upoštevamo pri določitvi stadijev malignih bolezni še slikovne preiskavne metode, endoskopske preiskave, pri

nekaterih tumorjih pa stadij določimo šele na podlagi operativnega izvida; v takih primerih to posebej označimo, na primer pTNM. Tudi pri FIGO klasifikaciji stadij raka materničnega telesa določimo po kirurškem posegu.

Klasifikacija TNM

S kombinacijo kategorij **T**, **N** in **M** določimo stadij.

T pomeni tumor. Izmerimo ga na bolniku ali na rentgenskem posnetku (pljuča).

N (nodes) pomeni regionalne bezgavke. Otipamo jih na bolniku ali ocenjujemo z rentgenskega posnetka (pljuča).

M pomeni metastazo. Za potrditev oddaljene metastaze so za vsako lokacijo predpisane obvezne preiskave, ki jih moramo upoštevati (2).

T – Primarni tumor

- TX - primarnega tumorja ni mogoče ugotoviti
- T0 - ni znakov primarnega tumorja
- Tis - carcinoma in situ
- T1, T2, T3, T4 - naraščajoča velikost in/ali lokalna razširitev primarnega tumorja

N – Regionalne bezgavke

- NX - regionalnih bezgavk ni mogoče ugotoviti
- N0 - ni metastaze v regionalni bezgavki
- N1, N2, N3 - povečevanje prizadetosti regionalnih bezgavk

Metastaza v kateri koli bezgavki razen v regionalni, se klasificira kot oddaljena metastaza.

M – Oddaljena metastaza

- MX - oddaljene metastaze ni mogoče ugotoviti
- M0 - ni oddaljene metastaze
- M1 - oddaljena metastaza

Melanom klasificiramo **po Clarku**

Nivoji invazije po Clarku		Globina invazije
Clark I	Atipična melanocitna hiperplazija	< 0.75 mm
Clark II	Tumor vrašča v papilarni dermis	< 0.75 mm
Clark III	Tumor vrašča do papiloretikularne meje	0.75 – 1,5 mm
Clark IV	Tumor vrašča v retikularno plast	1,4 – 2.99 mm
Clark V	Tumor vrašča v podkožna tkiva	> 3.00 mm

Histopatološke stopnje zrelosti tumorjev

Večini različno lociranih lokacij tumorjev lahko poleg kategorij T,N,M dodamo še histopatološko stopnjo zrelosti ali diferenciacije tumorja (G = gradus, stopnja).

G – Histopatološko stopnjevanje

- GX - ni mogoče ugotoviti stopnjo diferenciacije
- G1 - dobro diferenciran
- G2 - zmerno diferenciran
- G3 - slabo diferenciran
- G4 - nediferenciran

Določitev stadija je pomembna, ker:

1. pomaga pri načrtovanju zdravljenja,
2. pomaga pri napovedi prognoze,
3. omogoča primerjavo načinov zdravljenja med različnimi centri.

3. OCENA BOLNIKOVEGA SPLOŠNEGA STANJA (PERFORMANCE STATUS)

Je vedno bolj pomembna, pomaga pri odločitvah o načinu zdravljenja, prav tako pa si z njo pomagamo pri oceni odziva na zdravljenje, ko nimamo drugih kazalnikov.

Danes uporabljamo oceno po Karnofskem (Karnofsky) ali WHO (World Health Organisation). Klasifikacija WHO je preprostejša in se vedno bolj uporablja pri vsakdanjem kliničnem delu.

Klasifikacija **WHO** bolnikovega splošnega stanja

- WHO 0** Bolnik je popolnoma aktiven, enako sposoben vseh dejavnosti kot pred boleznijo, brez omejitev.
- WHO 1** Bolnik je omejen v fizičnih aktivnostih, je pa sposoben opravljati lažja dela ali dela sede, na primer lažja hišna dela, delo v pisarni.
- WHO 2** Bolnika zdravimo ambulantno, je sposoben skrbeti zase, ni pa sposoben delati. Več kot polovico budnih ur je pokonci.
- WHO 3** Bolnik je sposoben skrbeti zase le delno, v postelji ostane več kot polovico budnih ur.
- WHO 4** Bolnik je popolnoma odvisen od tuje pomoči, ne more skrbeti sam zase. Je vezan na posteljo ali stol.

4. ZDRAVLJENJE

O načinu zdravljenja se odločimo po potrditvi bolezni, in ko določimo stadij bolezni. Oceniti pa moramo, ali ne gre za urgentno stanje, povzročeno s tumorjem. V takih primerih takoj pričnemo zdravljenje ustrezno simptomom, ki jih povzroča rakava bolezen. Zdravljenje se običajno razlikuje od programiranega zdravljenja (3).

Radikalno (kurativno) zdravljenje

Namen radikalnega zdravljenja je popolna odstranitev maligne bolezni. Izraz radikalen je morebiti najprimernejši za kirurški način zdravljenja, ne predpisuje pa obseg kirurškega posega, saj je lahko že manjši poseg tudi kurativen (n. pr. konizacija). V radioterapiji v bistvu predpisuje dozo, ki jo pogojuje toleranca okoliškega tkiva, kar pa zopet ne zagotavlja ozdravitve, čeprav je to namen. Skupina strokovnjakov za različne metode zdravljenja neke lokacije malignega tumorja se odloči o načinu zdravljenja, o kombinaciji več načinov ter tudi o vrstnem redu zdravljenja. Radikalno zdravljenje pa ni usmerjeno samo na primarni tumor, temveč upošteva, da je rak sistemska bolezen, ter poskuša vplivati na vsa mesta lokalne prizadetosti ter na oddaljene metastaze.

Radikalno kirurško zdravljenje je najbolj ustrezno za večino lokaliziranih solidnih tumorjev (4). Temu lahko sledi obsevanje ležišča odstranjenega tumorja, če pa sumimo, da obstajajo morebitne oddaljene metastaze, nadaljujemo zdravljenje s kemoterapijo.

Radikalno radioterapijo (kurativno) uporabljamo pri lokaliziranem, običajno neoperabilnem tumorju. Uporablja se tudi kot alternativno zdravljenje v primerjavi s kirurškim, njegov namen pa je zmanjšati invalidnost. Tudi pri lokalno razširjenem tumorju brez dokazanih oddaljenih metastaz jo lahko izberemo kot radikalno zdravljenje (5).

Pri nekaterih diseminiranih tumorjih (na primer levkozah ali solidnih tumorjih s številnimi oddaljenimi metastazami) je sistemsko zdravljenje (kemoterapija, hormonska terapija) edini način radikalnega zdravljenja, pa čeprav je dopolnjeno z radioterapijo in/ali s kirurškim posegom (6).

Paliativno zdravljenje

Namen paliativnega zdravljenja je zmanjšanje bolezenskih znakov in simptomov, ki jih povzroča tumor. Torej je usmerjeno proti tumorju, čeprav že ob odločitvi za takšno zdravljenje vemo, da bolnika ne bomo ozdravili. Pri paliativnem zdravljenju bolnika skrbno opazujemo. Če v krajšem času ni opaznega izboljšanja ali pa se pojavijo spremljajoči toksični znaki zaradi obsevanja ali kemoterapije, zdravljenje prekinemo.

Ustrezna zdravstvena nega dopolnjuje celokupno zdravljenje in je v nekaterih primerih vsaj tako pomembna kot specifično zdravljenje.

Simptomatsko zdravljenje

Je način vplivanja na simptome, ki jih povzroča rak. Samo zdravljenje pa ni usmerjeno neposredno na tumor. Tipičen primer je zdravljenje bolečine.

Pri uporabi terminov paliativno in simptomatsko zdravljenje vlada še precejšnja zmeda. Na primer: tumor na debelem črevesu povzroča zaporo, razvija se ileus. Pri kirurškem posegu odstranimo tumor (praviloma se odločimo za odložen poseg, ker najprej rešujemo ileus, šele po določenem času z drugo operacijo odstranimo tumor), čeprav so navzoče jetrne metastaze in

bolnika s še tako radikalnim posegom ne moremo ozdraviti. Torej je zdravljenje usmerjeno na primarni tumor, je paliativno. Če pa v enakem primeru naleti kirurg na tako razširjen lokalni tumor, da ga ni mogoče odstraniti, ileus pa se je razvijal, kirurg samo izpelje črevo pred tumorjem skozi trebušno steno, da bo bolnik lahko odvajal blato. V tem primeru gre za simptomatsko zdravljenje, saj s posegom nismo vplivali na primarni tumor.

Adjuvantno (dopolnilno) zdravljenje

Ta termin se uporablja pri zdravljenju s citostatiki ali hormoni. Po lokalnem zdravljenju bolnik nadaljuje s kemoterapijo ali hormonsko terapijo, čeprav s preiskavami nismo mogli dokazati oddaljenih metastaz, predvidevamo pa, da bi se lahko že pojavila skrita diseminacija (metastatična razširjenost). Če bi bilo adjuvantno zdravljenje uspešno, bi se to pokazalo v opazno povečanem pet- in desetletnem preživetju ali podaljšanem času do ponovitve bolezni. To zdravljenje pa ima tudi nekatere neugodne učinke: ni zanesljivih dokazov o uspešnosti, pojavijo se vzporedni učinki, na primer sterilnost pri mladih bolnikih in bolnicah, možnost povzročitve sekundarne maligne bolezni, obolevnost in smrtnost zaradi neposrednih učinkov.

Danes uporabljamo tudi termin neoadjuvantna kemoterapija. Je v bistvu sinonim za predoperativno kemoterapijo pri nekaterih primarno neoperabilnih tumorjih, na primer pri raku jajčnika. S predoperativno kemoterapijo poskušamo zmanjšati razširjenost bolezni v trebušni votlini, tako da je še mogoč kirurški poseg, ki ne bo povzročil hujše invalidnosti (7).

Predoperativno in pooperativno obsevanje

Namen predoperativnega obsevanja je:

1. odstraniti subklinična žarišča zunaj meja kirurškega posega,
2. zmanjšati število tumorskih implantatov z znižanjem števila vitalnih malignih celic v operativnem področju,
3. zmanjšati incidenco oddaljenih metastaz znižanjem vitalnosti malignih celic v operativnem področju,
4. pri nekaterih "mejno" operabilnih tumorjih z zmanjšanjem tumorja doseči možnost kirurškega posega.

Namen pooperativnega obsevanja

1. zdravljenje znanega tumorja, ki ga ni bilo mogoče odstraniti v celoti,
2. zmanjšati število ponovitev tumorja v operativnem področju z uničenjem zaostalih žarišč (8).

Ambulantno zdravljenje

Pri vseh načinih zdravljenja se vedno bolj uveljavlja ambulantno zdravljenje. Največkrat zajema ambulantno zdravljenje radioterapijo in kemoterapijo. Najnovejše smernice zdravljenja, tudi onkoloških bolnikov, pa zagovarjajo tako imenovane "dnevne klinike", kar pomeni, da bolnika isti dan, ko je kirurško zdravljen, tudi odpustijo v domačo oskrbo. Prav pri takih bolnikih in tudi zdravljenih ambulantno z drugimi načini pa zahtevajo dobro in tudi praktično znanje o negi, ker le ta omogoča popolno oskrbo.

5. OCENA USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Po vsakem končanem zdravljenju, četudi se zdravljenja ponavljajo, moramo oceniti uspešnost ali neuspešnost zdravljenja. Označiti moramo vsako spremembo v splošnem stanju bolnika in simptomih ter opraviti objektivne meritve tumorja. To zahteva včasih ponavljanje nekaterih ali vseh začetnih preiskav za določitev stadija, ki so bile ob izhodišču nenormalne (9).

Objektivni odgovor je merljiva sprememba velikosti tumorja. Uporaben je tudi kot vodilo za prognozo ter predstavlja tisti trenutek, ko se odločamo za nadaljnji postopek. Ločimo štiri kategorije:

Popolna remisija (CR = complete remission): ves vidni tumor je izginil in/ali so se normalizirale biokemične spremembe, ki so v neposredni odvisnosti od tumorja, izginili so tudi simptomi.

Delna remisija (PR = partial remission): več kot 50% zmanjšanje tumorja. Upoštevamo zmnožek največje dolžine, ki jo pomnožimo s širino tumorja.

O napredovanju bolezni (progresu) govorimo, kadar se pojavi katera koli nova tumorska lezija ali pa se poveča premer najdaljše, pomnoženo z najširšo merljivo lezijo za več kot eno tretjino.

Stabilna bolezen: spremembe so manjše kot prej opisane.

Sprejet je dogovor, da je najkrajši čas trajanja remisije štiri tedne. Trajanje remisije ali preživetje boleznih prostega intervala je tudi kazalnik učinka zdravljenja. So pa izdelani kriteriji za oceno učinkovitosti zdravljenja za posamezne lokacije, na primer raka dojke, obsečnice in drugih.

Odziv na zdravljenje je pokazatelj občutljivosti na zdravljenje, vendar ni adekvaten s preživetjem. Gotovo je trajanje remisije ali boleznih prost interval boljši pokazatelj učinkovitosti zdravljenja. Tudi zvečevanje tako imenovanega performance statusa ali stabilizacija boleznih je lahko prav tako pomembna pri nekaterih bolnikih. Podobno kot pri določevanju stadija boleznih je vrednost odgovora pacienta na zdravljenje v mnogočem odvisna od občutljivosti metod, ki smo jih uporabili za meritve boleznih.

Na splošno, samo podaljšanje preživetja je pri pacientih, ki so dosegli popolno remisijo. Delna remisija kaže učinkovitost zdravljenja ter jo lahko spremlja subjektivno izboljšanje.

Preživetje, ki je običajno označeno kot čas od diagnoze do smrti, je verjetno najboljši pokazatelj učinkovitosti določenega načina zdravljenja. Toda točne podatke o preživetju je često težko dobiti (zlasti pri tumorjih, kjer se pojavljajo pozne ponovitve boleznih) in jih je težko razložiti, ker jih je treba upoštevati pri vsakem nadaljnjem zdravljenju. To je zlasti pomembno pri tistih tumorjih, kjer je tako imenovano "second-line" zdravljenje učinkovito.

Preživetje, ki ga ocenjujemo od diagnoze do smrti, je verjetno najboljši kazalnik učinkovitosti določenega zdravljenja (9).

6. DOKUMENTACIJA

Poleg anamneze, statusa in preiskav mora biti v dokumentaciji natančno opisan postopek zdravljenja, pa naj gre za kirurški poseg, radioterapijo ali kemoterapijo. V dokumentaciji velikokrat manjka predvsem končni del, ki govori o bolniku po končanem zdravljenju in negi. Ker pa se bolniki velikokrat zdravijo v različnih ustanovah, je zato še posebej nujna dobra dokumentacija, saj ponavljanje različnih preiskav povečuje stroške zdravljenja.

V dokumentaciji morajo biti navedeni tudi podatki o toksičnosti posameznih načinov zdravljenja. V radioterapiji določamo sistemsko toksičnost ter organsko specifično toksičnost. Poznavanje teh sopojavov zdravljenja omogoča tudi izboljšano nego, s tem pa tudi boljšo kvaliteto življenja. Še pogosteje spremlja toksičnost zdravljenje s citostatiki. Izdelana je posebna skala pogostnosti posameznih toksičnih sopojavov, upoštevati pa je treba, da je toksičnost odvisna od doze ter upoštevati tudi sinergizma posameznih citostatikov

Zdravljenje onkoloških bolnikov je zelo agresivno, zapleti pri zdravljenju tudi niso redki. Dokumentacija mora tako vsebovati tudi bolnikovo priložitev v različne posege, kar največkrat pomeni, da moramo bolniku razložiti naravo bolezni, načine zdravljenja in možne zaplete pri zdravljenju. Šele tako urejena dokumentacija je v korist tako bolniku kot tudi ustanovam, kjer se zdravijo taki bolniki (10).

7. SPREMLJANJE BOLNIKOV PO KONČANEM ZDRAVLJENJU (FOLLOW UP)

Pravilo, da spremljamo bolnika po končanem zdravljenju v rednih časovnih razmakih, sedaj ne velja več v celoti. Vedno bolj se uveljavlja način, da bolnike, ki niso bili obravnavani v študiji, ki naj bi nam dala podatke o uspešnosti določenega zdravljenja, spremlja njihov osebni zdravnik. Ta naj bi bil dodobra seznanjen z vsemi postopki med bolnikovim zdravljenjem, s posledicami zdravljenja ter pokazatelji ponovitve bolezni. Veliko bolnikov tudi zavrača kontrolne preglede zaradi strahu. Dejstvo pa je, da zdravstvene institucije ne morejo v nedogled redno kontrolirati vseh zdravljenih bolnikov.

Literatura:

1. Sweetenham JW, Macbeth FR, Mead GM, Williams CHJ, Whitehouse JMA. *Clinical oncology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989.
2. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: UICC, Wiley-Liss, 1997.
3. UICC – International union against cancer. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Berlin: Springer, 1990.
4. Lukič F. Onkološka kirurgija. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, Onkološki inštitut, 1994: 97-103.

-
5. Kuhelj J. Radioterapija. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, Onkološki inštitut, 1994: 104-7.
 6. Cerar O. Sistemsko zdravljenje rakavih bolezni. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Katedra za onkologijo in radioterapijo, Onkološki inštitut, 1994: 121-6.
 7. David J. *Cancer care: prevention, treatment and palliation*. London: Chapman Hall, 1995.
 8. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. *Walter and Millers textbook of radiotherapy*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
 9. Beretta G. *Cancer treatment medical guide*. 10th ed. Milano: Farmitalia Carlo Erba-Erbamont, 1991
 10. Achenbach W. *Rationale Praxis-Onkologie*. Balingen: Perimed-spitta Medizinische Verlagsgesellschaft, 1994.