

## Internistična onkologija

**Borut Štabuc, Jožica Črvek, Branko Zakotnik**

Zdravljenje raka je multidisciplinarno. Običajno zdravimo s tremi načini: lokoregionalno s kirurgijo in radioterapijo ter sistemsko s sistemskim zdravljenjem. Sistemsko zdravljenje raka obsega zdravljenje s kemoterapevtiki, hormonsko zdravljenje in biološko zdravljenje. Sistemsko zdravljenje temelji na spoznanju, da je rak sistemska bolezen, saj ima veliko bolnikov že takrat, ko postavimo diagnozo, v oddaljenih organih vsaj mikroskopske zasevke. Nekateri raki, kot so na primer levkemije, pa so že v začetku vedno sistemska bolezen.

V malignih tumorjih je heterogena populacija malignih celic, ki so različno občutljive na kemoterapevtike. Zato je zdravljenje s kombinacijami kemoterapevtikov učinkovitejše kot zdravljenje z enim samim. S kombinacijami kemoterapevtikov dosežemo večji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje in njihovo daljše trajanje.

Sistemsko zdravljenje je dopolnilno, če ga izvajamo pred radikalnim lokoregionalnim zdravljenjem ali po njem. Z dopolnilnim zdravljenjem skušamo uničiti morebitne mikrozasevke in ozdraviti bolnika. O tovrstnem zdravljenju se odločamo glede na prognostične dejavnike bolezni. Dopolnilna kemoterapija izboljša preživetje bolnikov z otroškimi tumorji in z osteosarkomom, bolnic z operabilnim rakom dojke, bolnic z rakom jajčnikov in bolnikov z rakom širokega črevesa.

Neoadjuvantno ali predoperativno kemoterapijo dajemo bolnikom, pri katerih je bolezen lokalno napredovala in takojšnja radikalna odstranitev tumorja ni mogoča, in bolnikom, ki jim želimo z zmanjšanjem primarnega tumorja prihraniti mutilantno lokalno zdravljenje. Danes z neoadjuvantno kemoterapijo omogočamo nemutilantne radikalne kirurške posege in ohranitev organa pri bolnicah z rakom dojke ter pri bolnikih z rakom grla, osteosarkomom, rakom sečnega mehurja in rakom zadnjika.

S kemoterapijo je mogoče nekatere rake, kot so otroški tumorji, nekatere levkemije, visoko maligni limfomi, Hodgkinova bolezen in rak testisov, ozdraviti tudi v napredovalem stanju, ko se je bolezen že razširila po telesu. Večina metastatskih rakov pa z danes znanimi kemoterapevtiki ni ozdravljiva; pri takih bolnikih s sistemskim

zdravljenjem ublažimo simptome zaradi raka in podaljšamo življenje. Pri nekaterih bolnikih, na primer pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, lahko s sistemskim zdravljenjem dosežemo dolgotrajna, več let trajajoča obdobja brez znamenj bolezni. Zaradi velikega napredka v podpornem zdravljenju, s katerim preprečujemo neželene učinke

kemoterapije, lahko danes uspešno zdravimo bolnike tudi z visokimi odmerki kemoterapevtikov. Zadnje klinične raziskave kažejo, da je kemoterapija z visokimi odmerki z avtologno ali alogensko transplatacijo kostnega mozga ali s pomočjo perifernih matičnih krtvotvornih celic uspešen način zdravljenja pri hemoblastozah, pri raku testisov in raku dojke.

Čeprav je sistemsko zdravljenje učinkovit način zdravljenja raka, pa danes načrtujemo in izvajamo številne bazične

in klinične raziskave, katerih namen je, da bi izboljšali učinkovitost zdravljenja, hkrati pa v čim večji meri preprečili njegove neželene učinke. V zadnjem desetletju je bil dosežen velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in genskih značilnosti raka, s tem pa so se razširile tudi možnosti njegovega zdravljenja. V zdravljenje se uvajajo novi kemoterapevtiki, nove hormonske učinkovine, modifikatorji biološkega odziva, monoklonska protitelesa in zaviralci angiogeneze. Predvsem pa si v zadnjem času veliko obetamo od različnih načinov genske manipulacije tumorjev ob sočasnem kombiniranem zdravljenju s kemoterapevtiki.

Sistemsko zdravljenje nekatere rake, kot so levkemije in limfomi, otroški raki in germinalni tumorji, ozdravi že samo, pri nekaterih rakah, kot so rak dojke, rak jajčnika, rak širokega črevesa in drugi, pa izboljša rezultate radikalnega lokalnega zdravljenja. Ko zaradi razsežnosti bolezni ozdravitev ni mogoča, lahko sistemsko zdravljenje podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja. Sistemsko zdravljenje je uspešno le, če so izbira in odmerki citotoksičnih učinkovin primerni, če ga izvajamo v pravilnih časovnih presledkih in če pravočasno spoznamo in zdravimo neželene učinke zdravljenja. Sistemsko zdravljenje se še vedno razvija in dopolnjuje, zato mora večina zdravljenj potekati v okvirih kontroliranih kliničnih raziskav. Takšne raziskave načrtuje in vodi internist onkolog.

---

S kemoterapijo je mogoče nekatere rake, kot so otroški tumorji, nekatere levkemije, visoko maligni limfomi, Hodgkinova bolezen in rak testisov, ozdraviti tudi v napredovalem stanju.

---



---

Sistemsko zdravljenje je uspešno le, če so izbira in odmerki citotoksičnih učinkovin primerni, če ga izvajamo v pravilnih časovnih presledkih in če pravočasno spoznamo in zdravimo neželene učinke zdravljenja.

---

Načrtovanje in izvedba sistemskega zdravljenja zahtevata posebna znanja in izkušnje, predvsem pa poznavanje poteka bolezni in uspešnosti različnih načinov zdravljenja. Zato takšno delo opravlja internist onkolog, to je specialist internist s poglobljenim znanjem onkologije. Internist onkolog celostno obravnava bolnika in mora ob izvajanju sistemskega zdravljenja dobro poznati tudi vse diagnostične postopke, prognostične dejavnike, ki vplivajo na izbor zdravljenja, ter neželene učinke zdravljenja. Ker ima v svojem vsakodnevnem delu pretežno bolnike z rakom, ima ustrezno znanje in izkušnje, da lahko nudi bolnikom in svojcem pomoč v vseh obdobjih maligne bolezni. Bolnika zdravi do konca bolezni, zato mora poznati podporno in simptomatsko zdravljenje tudi v njenem končnem obdobju.

Internistična onkologija je bila kot subspecializacija interne medicine v ZDA ustanovljena 1973. leta, njen program pa obsega zgodnje odkrivanje, preprečevanje in diagnostiko raka, sistemsko zdravljenje, preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov zdravljenja, simptomatsko zdravljenje, nadzor nad ozdravljenimi bolniki ter skrb za bolnika v končnem obdobju rakave bolezni. Specializacija iz internistične onkologije doslej v Evropi večinoma ni bila priznana, imele so jo le nekatere države. Evropska organizacija za internistično onkologijo je leta 1991 razpisala skupni evropski specialistični izpit iz internistične onkologije, letos pa je Evropska zveza zdravnikov specialistov (UEMS) priznala internistično onkologijo kot posebno specializacijo.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani je bil oddelek za internistično onkologijo ustanovljen leta 1971. Danes ima oddelek 10 specialistov in 6 specializantov interne medicine. Načrtujemo in izvajamo standardno sistemsko zdravljenje raka, sodelujemo v mednarodnih kliničnih raziskavah, v zdravljenje uvajamo nove učinkovine, izvajamo bazične raziskave, sodelujemo v prediplomskem in podiplomskem izobraževanju. Cilj vseh naših prizadevanj je sodobna, visoko strokovna obravnava bolnikov in njihovo čim daljše kakovostno življenje. To lahko dosežemo le z multidisciplinarnostjo, kar pomeni, da bolnika ves čas skupaj obravnavajo internist onkolog, kirurg in radioterapevt.

#### DOPOLNILNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA ŠIROKEGA ČREVEESA

V začetku devetdesetih let so mednarodne klinične raziskave pokazale, da dopolnilna kemoterapija pomembno podaljša preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom stadija III. Dopolnilno zdravljenje je izboljšalo 5-letno preživetje teh bolnikov za 15 do

Pri raku širokega črevesa dopolnilna kemoterapija ni koristna le v stadiju III; pomembno podaljša preživetje tudi bolnikom z rakom širokega črevesa stadija II, njeni neželeni učinki se pojavljajo redko in so večinoma blagi.

operativno zdravljenje in patologovo poročilo o stadiju bolezni.

Bolnike s stadijem II smo naključno razvrstili v dve skupini: med tiste z dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom in tiste, ki dopolnilne kemoterapije niso prejeli. Bolnike s stadijem III pa smo naključno razvrstili v skupino, ki je prejela dopolnilno kemoterapijo s 5-fluorouracilom in levamisolom, in v skupino, ki je ob istih učinkovinah prejela še levkovorin. V raziskavo smo v petih letih vključili 576 bolnikov. Maja letos smo ovrednotili rezultate zdravljenja pri 186 bolnikih s stadijem II in pri 189 bolnikih s stadijem III, ki so zaključili zdravljenje pred več kot tremi leti. Relativno 5-letno preživetje bolnikov s stadijem II, ki so prejeli dopolnilno kemoterapijo, je bilo 90%, bolnikov brez dopolnilnega zdravljenja pa 78%; razlika je statistično značilna. Pri bolnikih s stadijem III, zdravljenih s 5-fluorouracilom in levamisolom, je bilo relativno petletno preživetje 50%, v skupini bolnikov, zdravljenih s 5-fluorouracilom, levamisolom in levkovorinom, pa 58%; ta razlika statistično ni značilna. Med zdravljenjem smo ugotovili blage neželene učinke le pri 10% bolnikov. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje prekinjeno ali odloženo samo pri 6% bolnikov. Naši rezultati kažejo na to, da dopolnilna kemoterapija ob majhnem odstotku neželenih učinkov podaljša preživetje tudi bolnikom z rakom širokega črevesa stadija II in da levkovorin morda izboljša rezultate dopolnilne kemoterapije pri bolnikih s stadijem III.

#### KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE MIŠIČNO INVAZIVNEGA RAKA SEČNEGA MEHURJA

Rak sečnega mehurja sodi med deset najpogostejših rakov pri moških. Mišično invazivni rak sečnega mehurja za razliko od površinskega raka vrašča globlje v steno mehurja, v napredovali fazi pa jo celo prerašča. Mišično invazivni rak veliko pogosteje kot površinski zaseva v oddaljene organe.

Še vedno ne vemo z gotovostjo, kakšno zdravljenje je za posameznega bolnika z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja najboljše. Radikalna cistektomija, ki je v večini onkološko-

S kombinacijo transuretralne resekcije tumorja, kemoterapije in radikalnega obsevanja lahko večini bolnikov z invazivnim rakom sečnega mehurja ohranimo mehur in njegovo funkcijo, njihovo petletno preživetje pa ni slabše kot preživetje bolnikov, zdravljenih z radikalno cistektomijo.

uroloških centrov standardno zdravljenje, je mutilanten poseg z znatno morbiditeto, saj pri njej kirurg poleg celotnega sečnega mehurja pri moških odstrani tudi prostato, pri ženskah pa rodila. Kljub sodobnim kirurškim tehnikam, ki omogočajo rekonstrukcijo mehurja, le-ta še zdaleč ni idealen nadomestek za lastni mehur in navkljub obsežni radikalni kirurgiji z leti okoli polovica tako zdravljenih bolnikov umre zaradi zasevkov v visceralne organe. Zato iščemo nove učinkovitejše načine zdravljenja, ki bi ob manj mutilantnih kirurških posegih zagotavljali enako ali boljše preživetje.

Klinične raziskave, opravljene v onkoloških centrih, zlasti v Ameriki in tudi na našem inštitutu, ki so vključevale veliko število bolnikov z mišično invazivnim rakom sečnega mehurja, so pokazale, da lahko s transuretralno odstranitvijo tumorja ter dodatnim zdravljenjem s citostatiki in obsevanjem približno polovici bolnikov ohranimo mehur, ob tem pa je njihovo preživetje enako kot pri bolnikih, zdravljenih z radikalno odstranitvijo mehurja.

Na podlagi dokazanega sinergističnega učinka kemoterapije in radioterapije ter lastnih izkušenj s kombiniranim zdravljenjem sarkomov in karcinoma dojke smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani leta 1989 pričeli klinično raziskavo kombiniranega zdravljenja, s katerim bi bilo mogoče pri bolnikih z mišično invazivnim rakom ohraniti mehur. V raziskavo smo vključili 105 bolnikov, ki smo jih zdravili s kombinacijo transuretralne resekcije tumorja, kemoterapije in radikalnega obsevanja mehurja in regionalnih bezgavk. Več kot 60% bolnikov v naši skupini je ohranilo mehur in njegovo funkcijo, njihovo petletno preživetje pa je primerljivo s preživetjem bolnikov, zdravljenih z radikalno cistektomijo. Ugotovili smo, da je popolen odgovor na kombinirano zdravljenje zanesljiv kazalec, s katerim lahko varno določimo bolnike, pri katerih cistektomija ni potrebna.

Karcinom sečnega mehurja je pogosta bolezen pri moških, posebno pri kadilcih, napredek v zdravljenju in nove možnosti zdravljenja pa zagotavljajo uspešno kontrolo

bolezni in možnost, da bo oboleli živel kot enakovreden, aktiven član skupnosti in da bo socialno sprejet.

## VISOKODOZNA KEMOTERAPIJA PRI SOLIDNIH TUMORJIH IN LIMFOMIH

Kemoterapija je poleg kirurgije in radioterapije pomemben način zdravljenja pri bolnikih s solidnimi tumorji. S standardnimi odmerki citostatikov se uspeh zdravljenja pri večini razsejanih solidnih tumorjev v zadnjih letih ni bistveno izboljšal. Za vrsto citostatikov so dokazali, da je krivulja velikost odmerka - odgovor zelo strma, zato mnogi menijo, da z večanjem odmerka citostatikov lahko povečamo odstotek ozdravitev. Višanje odmerka nekaterih citostatikov je omogočila nova podporna terapija, predvsem uporaba avtolognih perifernih matičnih krvotvornih celic, ki močno skrajšajo trajanje aplazije kostnega mozga.

Tak način zdravljenja se izvaja v mnogih prospektivnih kliničnih raziskavah pri karcinomu dojke, v manjši meri pri germinalnih tumorjih, raku jajčnikov, drobnoceličnem raku pljuč, gliomih in Ewingovem sarkomu. Za sedaj visokodozna kemoterapija pri teh tumorjih ni standardni način zdravljenja; šele rezultati prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bodo zaključene okoli leta

2000, bodo pokazali njeno učinkovitost. Pri drugih solidnih tumorjih se zaenkrat tovrstno zdravljenje ne izvaja niti v okvirih večjih kliničnih raziskav.

Pri limfomih so v prospektivnih randomiziranih raziskavah mesto visokodozne kemoterapije pri izbranih skupinah bolnikov že dokazali, saj so s takim načinom zdravljenja pri nekaterih skupinah ugotovili statistično pomembno večji odstotek ozdravitev.

Danes je zdravljenje z visokodozno kemoterapijo torej smiselno le pri nekaterih bolnikih z limfomi, pri bolnikih

s solidnimi tumorji pa ga izvajamo le v okvirih mednarodnih prospektivnih randomiziranih raziskav.

---

Danes je zdravljenje z visokodozno kemoterapijo smiselno le pri nekaterih bolnikih z limfomi, pri bolnikih s solidnimi tumorji pa ga izvajamo le v okvirih mednarodnih prospektivnih randomiziranih raziskav.

---