

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

11. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

RAK PREBAVIL LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE

Grand hotel Toplice
BLEĐ, 18. in 19. april 1997

Pokrovitelja prireditve

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"
Glaxo Wellcome Export Ltd.

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

11. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

RAK PREBAVIL LAJŠANJE KRONIČNE BOLEČINE

Grand hotel Toplice
BLED, 18. in 19. april 1997

Pokrovitelja prireditve

Fondacija "Docent dr. J. Cholewa"
Glaxo Wellcome Export Ltd.

Recenzenti:

prim. FRANCE GRANDOVEC, dr. med.

prof. dr. IGOR KRIŽMAN, dr. med.

prof. dr. FRANC LUKIČ, dr. med.

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-30/92 z dne 9. 1. 1997 šteje zbornik 11. onkološkega vikenda med proizvode za katere se plačuje 5 % davek od prometa proizvodov.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.3-006(063)

ONKOLOŠKI vikend (11 ; 1997 ; Bled)

Zbornik / 11. onkološki vikend, Grand hotel Toplice, Bled, 18. in 19. april 1997 ; [organizatorji] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološka sekcija [in] Onkološki inštitut v Ljubljani in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki B. Štabuc ... et al.]. - Ljubljana : Glaxo Wellcome, 1997

Vsebina na nasl. str.: Rak prebavil; Lajšanje kronične bolečine

1. Štabuc, Borut 2. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološka sekcija (Ljubljana) 3. Onkološki inštitut (Ljubljana) 4. Zveza slovenskih društev za boj proti raku (Ljubljana)

66305792

VSEBINA

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA PREBAVIL V SLOVENIJI Vera Pompe-Kirn	7
PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI TUMORJEV PREBAVIL Rastko Golouh	16
NEVARNOSTNI DEJAVNIKI, PRIMARNA PREVENTIVA, PRESEJANJE, ODKRIVANJE RAKOV PREBAVIL Maja Primc Žakelj	19
RAK POŽIRALNIKA Janez Eržen	29
RAK ŽELODCA Stane Repše, M. Omejc, F. Jelenc, R. Juvan	36
RAK ŠIROKEGA ČREVESA IN DANKE Franc Jelenc, S. Repše, Z. Štor, M. Omejc, R. Juvan	47
RAK TREBUŠNE SLINAVKE Vladislav Pegan	57
RAK JETER IN ŽOLČNIH VODOV Eldar M. Gadžijev	67
OBSEVANJE RAKA ŠIROKEGA ČREVESA IN DANKE Tomaž Benulič	75
KEMOTERAPIJA RAKA POŽIRALNIKA Borut Štabuc	84
KEMOTERAPIJA RAKA ŽELODCA Borut Štabuc	91
KEMOTERAPIJA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE Borut Štabuc	100

KEMOTERAPIJA RAKA ŠIROKEGA ČREVESA IN DANKE Borut Štabuc	107
PALIATIVNA ZDRAVLJENJA PRI RAKU PREBAVIL Saša Markovič	117
REHABILITACIJA BOLNIKOV Z IZPELJANIM ČREVESOM (STOMA) Pavle Košorok	137
OCENA INVALIDNOSTI IN DELOVNE ZMOŽNOSTI Aleksandra Mirtič	143
SOOČANJE Z BOLEZNIJO, STRAHOM IN BOLEČINO Marija Vegelj Pirc, Z. Kralj	147
KAPANOL® - NOVA MOČ V TERAPIJI IN BOLEČINI Nuška Čakš-Jager	155
TABLETE OPIATNIH ANALGETIKOV S PODALJŠANIM UČINKOVANJEM Drago Ažman	161
PARENTERALNI NAČINI LAJŠANJA KRONIČNE BOLEČINE Olga Mavrič	167

Spoštovana bralka in bralec,

tumorji prebavil (rak požiralnika, želodca, trebušne slinavke, jeter, žolčnika, žolčnih vodov, ozkega in širokega črevesa ter danke) so najbolj pogosta rakava bolezen, saj predstavljajo eno tretjino vseh malignih bolezni. Incidenca raka želodca, ki je bil v preteklih desetletjih med tumorji prebavil na prvem mestu, se v zadnjih letih bistveno ne spreminja, incidenca drugih rakov prebavil pa stalno narašča. Kljub vse boljšim operativnim tehnikam, skrbni pooperativni negi in onkološkemu zdravljenju z obsevanjem in kemoterapevtiki je preživetje še vedno najbolj odvisno od zgodnje diagnoze bolezni. Tumorje prebavil odkrivamo v vseh slovenskih zdravstvenih ustanovah, vendar, žal, še vedno ne uspemo ugotoviti še ozdravljive bolezni pri več kot 20% bolnikov. Zato ni naključje, da je Zveza slovenskih društev za boj proti raku letošnji teden boja proti raku posvetila rakom prebavil. Mnogim rakom prebavil se lahko izognemo z uživanjem energetsko uravnotežene in z vitamini bogate hrane ter opuščanjem kajenja in prekomernega pitja alkoholnih pijač, mnoge rake pa lahko zgodaj odkrijemo in celo preprečimo s preventivnimi pregledi.

V zadnjem desetletju zaznavamo velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in epidemioloških značilnosti ter terapevtskih možnosti pri teh bolnikih. Onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki postaja ob kirurškem zdravljenju vse pomembnejši način zdravljenja. Glede na rezultate kliničnih raziskav je danes pooperativno onkološko zdravljenje nekaterih rakov prebavil že uveljavljen standarden način zdravljenja.

V pričujoči knjigi, ki je rezultat večletnega dela in sodelovanja zdravnikov različnih strok pri pripravi smernic za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil, je zajeta vsa problematika rakov prebavil: epidemiološke značilnosti, incidenca, etiopatogeneza, patološke značilnosti, klasifikacija, klinična slika in algoritem diagnostike in zdravljenja, rehabilitacije ter nadzora zdravljenih bolnikov. Posebej so prikazani vsi standardni načini operativnega in onkološkega zdravljenja ter priporočila za standardno kombinirano zdravljenje. Predstavljen je tudi algoritem postopkov pri simptomatskem zdravljenju in bolnikovo doživljanje ob soočanju z boleznijo.

Sposobnost lajšanja bolečine povzdiguje zdravnika na raven bogov. Žal pa zaradi nepoznavanja vseh možnosti lajšanja bolečine in zaradi strahu pred opiatnimi analgetiki več kot polovica bolnikov z rakom po nepotrebem trpi zaradi bolečin. S spremenjeno zakonodajo in z novimi zdravili s podaljšanim analgetičnim delovanjem ter z novimi paranteralnimi načini lajšanja bolečine je postalo zdravljenje kronične bolečine enostavnejše in učinkovitejše. V drugem delu je prikazano uspešno protibolečinsko zdravljenje rakavega bolnika s pripravki tablet opiatnih analgetikov s podaljšanim učinkovanjem, ki jih danes

lahko predpisujejo zdravniki splošne medicine, in paranteralni načini lajšanja bolečine pri bolnikih, kjer oralno zdravljenje ni učinkovito.

Knjiga 11.onkološki vikend je neprecenljiv pripomoček za ustrezno postopanje vsakemu zdravniku, saj na zgoščen in pregleden način podaja vse sodobne smernice multidisciplinarne obravnave bolnikov z raki prebavil in bolnikov s kronično bolečino.

Bled 18. aprila 1997

*v imenu Kancerološke sekcije:
Borut Štabuc*

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA PREBAVIL V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn

Izvleček

Leta 1994 je bilo v Sloveniji raka prebavil 28 % vsega raka pri moških (1016 primerov) in 23 % pri ženskah (801 primer). Za vse rake, razen za raka žolčnika in žolčnih vodov, velja, da je bila zbolewnost višja pri moških kot pri ženskah, največje razmerje (7:1) je bilo pri raku požiralnika. Verjetnost zbolewnja za vsemi raki prebavil se s starostjo večja, v starosti 70-74 let je 5-krat večja kot v starosti 50-54 let.

Trendi grobe incidence posameznih rakov so bili različni. Trend grobe incidence raka požiralnika, žolčnika in žolčnih vodov ter želodčnega raka je bil pri obeh spolih v zadnjih 10 letih ustaljen. Trend raka širokega črevesa in danke je naraščal strmo, trend raka trebušne slinavke pa zmerno.

Bolnike z raki prebavil so ugotavljali v vseh bolnišnicah Slovenije. Delež bolnikov, pri katerih je bila odkrita še omejena bolezen, je bil le 18 %. Prvo zdravljenje je bilo v 62 % samo kirurško, v nadaljnjih 28 % pa je bila operacija pomemben del zdravljenja. Skoraj 40 % bolnikov ni bilo specifično onkološko zdravljenih. Preživetje se je postopoma izboljševalo le pri bolnikih z rakom želodca in širokega črevesa ter pri moških z rakom danke. Nadaljnje izboljšanje preživetja bolnikov v Sloveniji je možno predvsem z zgodnejšo diagnozo bolezni.

Uvod

S pomočjo podatkov Registra raka za Slovenijo lahko ocenjujemo breme raka v Sloveniji od leta 1950 dalje. Od takrat se podatki o novozbolelih za rakom neprekinjeno zbirajo in obdelujejo (1). Prav tako se zbirajo in obdelujejo podatki o preživetju registriranih bolnikov (2).

Tako ima Slovenija že 47 let poleg podatkov o umrljivosti na voljo tudi tri mnogo bolj občutljive in verodostojne podatke o bremenu raka. To so incidenca, število novozbolelih za rakom, preživetje bolnikov z rakom ter prevalenca, število vseh živih bolnikov neglede na leto diagnoze. Z incidenco, preživetjem in prevalenco objektiviziramo tudi breme bolnikov s prognostično ugodnejšimi raki. Ti bolniki so zaradi rednih kontrol in morebitnih komplikacij po zdravljenju raka v bistvu večje breme za zdravstveno službo kot tisti, ki zaradi raka zgodaj umro.

Incidenca raka posameznih rakov prebavil je po svetu zelo različna (3), njeni trendi pa kažejo določene zakonitosti (4). Najvišjo incidenco želodčnega raka so zabeležili na Japonskem in v nekaterih drugih predelih vzhodne Azije, v srednji Ameriki (Kolumbija, Kostarika) ter v Evropi, v državah bivše Sovjetske zveze; trend incidence povsod pada. Najvišjo incidenco raka širokega črevesa

so zabeležili v razvitih državah Severne Amerike, v Avstraliji ter v severozahodni Evropi. Trend incidence povsod še raste. Večjo incidenco želodčnega raka običajno spremlja manjša incidenca raka širokega črevesa in obratno (5,6). Incidenca raka danke ne sledi premosorazmerno incidenci raka širokega črevesa, tudi razlike po svetu niso tako velike. Tako so zabeležili najvišje vrednosti v centralni Evropi (Češka, Slovaška), v Franciji in celo ponekod na Japonskem.

Še manj zakonitosti je pri ostalih rakih prebavil. Incidenca raka požiralnika je visoka v pasu od Kaspijskega morja do severne Kitajske, v jugovzhodni Afriki, nekaterih predelih Južne Amerike pa tudi ponekod v Evropi (v Franciji, Rusiji in na Škotskem). Trend v Evropi je različen. Pada na Finskem, ustaljen je na Švedskem in Norveškem, v Franciji, Španiji in Italiji, raste pa na Madžarskem, v Veliki Britaniji in Nemčiji. Incidenca raka jeter je visoka v razvijajočih se deželah: vzhodni in jugovzhodni Aziji, podsaharski Afriki in Maleziji, v Evropi ga je relativno največ v južnih deželah. O trendu primarnega raka jeter po svetu ni veliko podatkov zaradi težjega ločevanja med primarnim jetrnim rakom in metastatsko spremenjenimi jetri.

V incidenci raka trebušne slinavke ter žolčnika in žolčnih vodov po svetu ni tako velikih razlik kot za zgoraj navedene rake. Najvišjo incidenco raka trebušne slinavke navajajo za črnce obeh spolov v ZDA, v Evropi pa za moške v državah bivše Sovjetske zveze, Češki in Slovaški ter za ženske na Finskem in Danskem. Trend raka trebušne slinavke je v Evropi in Severni Ameriki blago rastoč ali ustaljen, v Avstraliji pa ustaljen ali padajoč. Najvišjo incidenco raka žolčnikov in žolčnih vodov navajajo za Srednjo Ameriko (predvsem Indijanke) ter za Japonsko; v Evropi za Poljsko, Češko in Slovaško. O trendu raka žolčnikov in žolčnih vodov po svetu ni veliko podatkov.

V prispevku so podrobneje opisani in tolmačeni podatki o trendu incidence in preživetja v Sloveniji za tiste lokacije raka prebavil, ki so obravnavane v tej učni delavnici. Znani in morebitni dejavniki tveganja so opisani v prispevku Primic-Zakljeve.

Gradivo in metode

Gradivo so podatki Registra raka za Slovenijo. Zadnji so na voljo za leto 1994 (1). Zanesljivost podatkov o raku prebavil se je z leti izboljševala. Odstotek primerov raka prebavil, registriranih samo na osnovi zdravniških poročil o vzroku smrti je bil v letih 1992-94 5 % (največji, 7%, za raka trebušne slinavke in žolčnika). Odstotek mikroskopsko potrjenih primerov je bil v letih 1992-94 81 % (najmanjši, 58%, za rak trebušne slinavke).

Uporabljene so standardne metode opisne epidemiologije (8). Groba stopnja incidence pomeni število novih primerov na 100.000 prebivalcev istega spola, kumulativna incidenca pomeni tveganje zbolevanja za rakom pri novorojencu, da zbolijo za to boleznijo do svojega 75. leta starosti. Izražamo ga v odstotkih.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene zaradi svojih speci-

fičnih življenjskih navad ali drugih specifičnih zunanjih vplivov, ali pa gre porast incidence lahko tudi na račun izboljšane diagnostike.

Stadij bolezni opredeljujemo v Registru glede na razpoložljive podatke na prijavnicah v: omejeno, lokalizirano bolezen, regionarno razširjeno, razsejano in neznan stadij.

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti neglede na vzrok smrti in je odraz dejanske umrljivosti in opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja. Uporabljamo ga pri primerjavi podatkov preživetja v času in med različnimi starostnimi skupinami, ker se s starostjo in v času pričakovano preživetje spreminja.

Prevalenca je število vseh živih, enkrat v življenju zbolelih za rakom. Vključuje torej zdrave, zazdravljene in bolnike med potekom zdravljenja.

Izsledki

Leta 1994 je bilo v Sloveniji raka prebaval 28 % vsega raka pri moških (1016 primerov) in 23 % pri ženskah (801 primer) (slika 1). Za vse lokacije, razen za raka žolčnika in žolčnih vodov velja, da je bila zboleznost višja pri moških kot pri ženskah, največje razmerje (7:1) je bilo pri raku požiralnika.

Verjetnost zbolevanja za vsemi raki prebaval se s starostjo večja, v starosti 70-74 let je 5-krat večja kot v starosti 50-54 let.

Trendi grobe incidence posameznih lokacij so bili različni (sliki 2 in 3). Trend grobe incidence raka požiralnika, žolčnika in žolčnih vodov ter želodčnega raka je bil pri obeh spolih v zadnjih 10 letih ustaljen. Trend raka širokega črevesa in danke je naraščal strmo, trend raka trebušne slinavke pa zmerno.

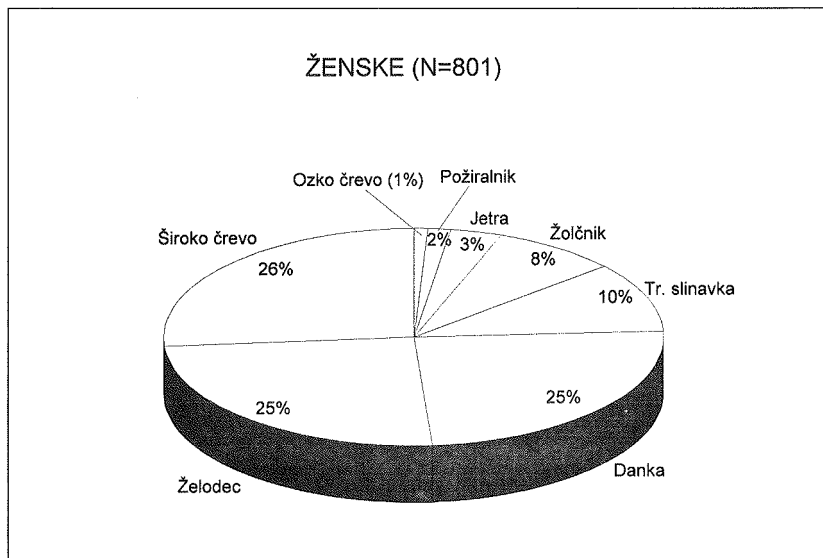
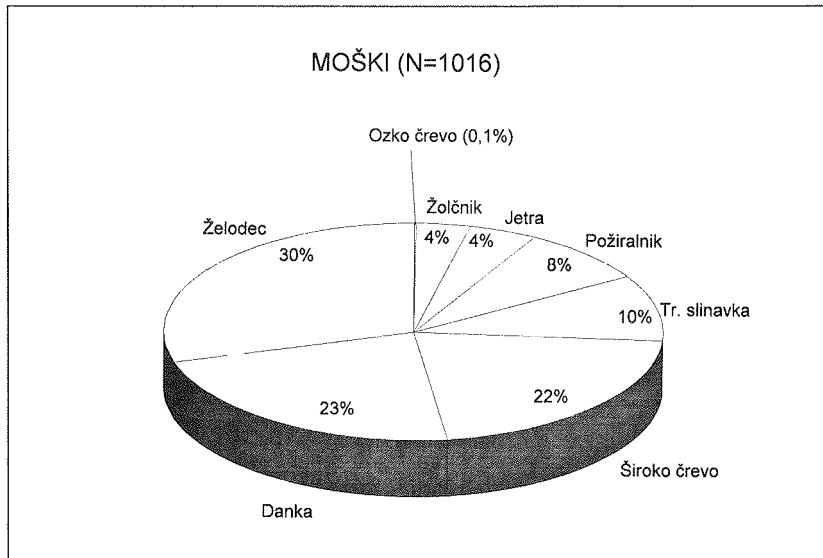
Podrobnejša kohortna analiza je pokazala pri raku požiralnika pri moških zmeren porast incidence le še med 60. in 69. letom starosti pri moških rojenih med leti 1921-1931, pri mlajših je incidenca upadala. Upadanje incidence želodčnega raka je bilo pri obeh spolih očitno le še po 55.letu starosti pri starejših generacijah, rojenih do vključno leta 1936. Incidenca raka žolčnika in žolčnih vodov pri ženskah je upadala v starosti 55-69 let.

Porast incidence raka širokega črevesa je bil v letih 1961-94 izrazit po 50. letu starosti, raka danke pa po 45. letu starosti (6). Mlajše generacije so bile bolj obremenjene. Incidenca raka trebušne slinavke je v zadnjih 10 letih zmerno naraščala v vseh starostnih skupinah, v 30 letih pa se je več kot podvojila. Trend incidence primarnega raka jeter je naraščal predvsem pri moških po 50.letu starosti.

V Zemljevidih incidence raka v Sloveniji 1978-1987 (7) je prikazana porazdelitev incidence po območjih tedanjih občin Slovenije. Porazdelitev za kasnejše 10-letno obdobje (1985-1994) je bila podobna.

Kumulativna incidenca raka požiralnika je bila pri moških višja na Štajerskem, v območju bivših občin Ptuja, Ormoža, Slovenske Bistrice, Slovenskih Konjic, Mozirja in Žalca ter na Dolenjskem v območju občin Trebnje, Novo mesto, Metlika, Litija in Krško.

Slika 1: Deleži primarnih lokacij raka prebavil po spolu; Slovenija 1994



Kumulativna incidenca želodčnega raka je bila pri obeh spolih višja v območjih bivših občin vzhodne Slovenije vključno z Dolenjsko in Zasavjem, v zahodnem delu Slovenije pa le v Idriji. Občini Mozirje in Žalec sta že od leta 1950 dalje z želodčnim rakom manj obremenjeni.

Kumulativna incidenca raka širokega črevesa je bila višja v gospodarsko razvitejših občinah osrednje in zahodne Slovenije, raka danke pa v manj razvitih. Incidenca obeh je bila visoka pri moških v občinah Črnomelj in Laško.

Kumulativna incidenca raka žolčnika in žolčnih vodov je bila višja pri ženskah v Logatcu in Idriji, Slovenski Bistrici, Slovenskih Konjicah, Celju in Laškem, v Ajdovščini in Novi Gorici ter v Kamniku. Pri moških je zaradi manjšega števila primerov ocena obremenjenosti manj zanesljiva. Med bolj obremenjenimi občini smo zasledili Postojno ter Ilirsko Bistrico, Trbovlje in Zagorje, Ribnico ter Laško, Celje in Šmarje.

Tudi ocena kumulativne incidence primarnega raka jeter je zaradi relativno majhnega števila primerov negotova, čeprav so se presežki te bolezni pri moških pojavili pričakovano v območjih, kjer beležimo visoko incidenco pivskih rakov: Metlika, Trebnje, Novo mesto, Litija, Krško, Sevnica, Šentjur, Slovenska Bistrica ter Zagorje.

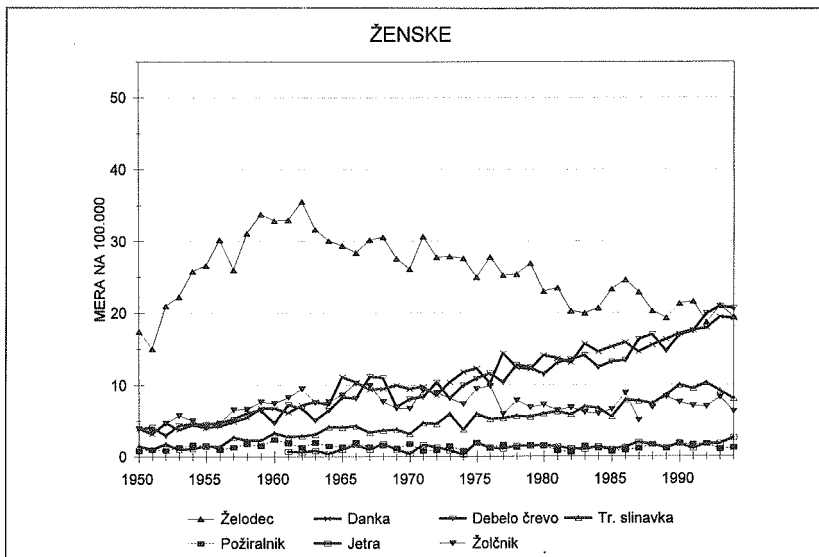
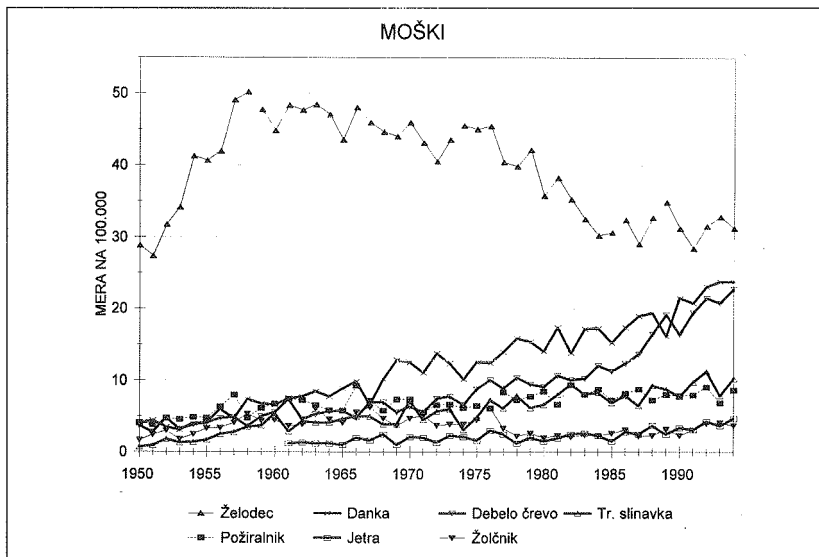
Kumulativna incidenca raka trebušne slinavke je bila višja od slovenskega povprečja v zelo različnih predelih Slovenije in tudi različna glede na spol: pri moških v Tolminu, Ilirski Bistrici, Lendavi, Ajdovščini, Radljah, Ljubljani (Center), Metliki in Zagorju, pri ženskah pa na Ravnah, v Piranu, Ljubljani (Center), Celju in Žalcu.

Rake prebavil so ugotavljali pri bolnikih v vseh bolnišnicah Slovenije. Delež bolnikov, pri katerih je bila odkrita še omejena bolezen, je le 18 % (razpredelnica 1). Prvo zdravljenje so pričeli v 39 % v Kliničnem centru v Ljubljani, v 12 % na Onkološkem inštitutu in v 48 % v regionalnih bolnišnicah (razpredelnica 2), največ v Mariboru, Celju in Murski Soboti. Prvo zdravljenje je bilo v 62 % samo

Razpredelnica 1: Stadiji raka prebavil po primarni lokaciji; Slovenija, 1994

Primarna lokacija	Št.bolnikov	Stadij bolezni v odstotkih			Neznan
		Omejen	Regionaren	Razsejan	
požiralnik	260	27 %	42 %	18 %	14 %
želodec	1441	22 %	35 %	30 %	14 %
široko črevo	1229	13 %	52 %	27 %	8 %
danka	1214	19 %	46 %	25 %	11 %
jetra	190	41 %	22 %	32 %	6 %
žolčnik in ž. vodi	315	17 %	32 %	38 %	13 %
trebušna slinavka	532	11 %	29 %	41 %	19 %
skupaj	5181	18 %	41 %	29 %	12 %

Slika 2: Trend grobe letne incidence raka prebavil po spolu; Slovenija 1961 - 1994



kirurško, v nadaljnjih 28 % pa je bila operacija pomemben del zdravljenja (razpredelnica 3). Na Onkološkem inštitutu je nadaljevalo zdravljenje 39 % bol-

Razpredelnica 2: Bolnišnice, pričetk prvega zdravljenja raka prebavil; Slovenija, 1994

BOLNIŠNICA	ŠT. ZDRAVLJENIH	ODSTOTEK
KC, KIR.GASTROENTEROLOŠKA KLINIKA	375	36%
KC, DRUGE KLINIKE	33	3%
ONKOLOŠKI INŠTITUT	127	12%
SPLOŠNE BOLNIŠNICE	495	48%
SB MARIBOR	170	16%
SB CELJE	59	6%
SB MURSKA SOBOTA	59	6%
SB NOVO MESTO	51	5%
SB JESENICE	42	4%
SB SLOVENJ GRADEC	39	4%
SB NOVA GORICA	37	4%
SB IZOLA	18	2%
SB PTUJ	9	1%
SB TRBOVLJE	8	1%
SB BREŽICE	3	1%
SKUPAJ	1030	100%

nikov, več (61-62%) jih je bilo iz bolnišnic Jesenice in Izola, manj (26 %) iz Maribora. Skoraj 40 % bolnikov pa ni bilo specifično onkološko zdravljenih.

Preživetje bolnikov z rakom prebavil je podrobneje obdelano v knjigi Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-90 (2). Želodčni rak in rak širokega črevesa sta se uvrstila med rake, pri katerih se je odstotek petletnega preživetja vseskozi postopoma povečeval. V obdobju 1963-67 je znašalo relativno petletno preživetje bolnikov z želodčnim rakom 11 % pri moških in 11 % pri ženskah, v letih 1983-87 pa 16 % pri moških in 19 % pri ženskah, bolnikov z rakom širokega črevesa pa v letih 1963-67 32 % pri moških in 23 % pri ženskah, v letih 1983-87 pa 36 % pri moških in 34 % pri ženskah.

Pri raku danke se je relativno petletno preživetje izboljšalo le pri moških. V obdobju 1963-67 je bilo pri moških 23 % in pri ženskah 33%, v obdobju 1983-87 pa pri moških 31 % in pri ženskah 33%. Relativno preživetje bolnikov s pri-

**Razpredelnica 3: Najpogostejši načini zdravljenja bolnikov z raki prebavil;
Slovenija, 1994**

NAČIN ZDRAVLJENJA	ŠTEVILO	ODSTOTEK
OPERACIJA	635	62%
OP.+ KEMOTERAPIJA	135	13%
OP.+ OBSEV.+ KEMOTER.	84	8%
OPERACIJA + OBSEV.	71	7%
OBSEVANJE	41	4%
OBSEVANJE + KEMOTER.	29	3%
KEMOTERAPIJA	25	2%
DRUGI NAČINI	10	14%
SKUPAJ	1030	100%

marnim rakom jeter, trebušne slinavke ter žolčnika in žolčnih vodov sodi med najslabše. Bolniki z rakom jeter in trebušne slinavke, zboleli v letih 1983-87, so preživel 5 let le v 1-2%, tisti z rakom žolčnika in žolčnih vodov pa v 6-9%.

Razprava

V Sloveniji je leta 1994 zbolelo več kot 1800 ljudi za rakom prebavil. Delež tistih rakov, katerih incidenca narašča, je večji od deleža tistih, kjer je zdaj ustaljena, v preteklih letih pa je padala. Problem je torej iz leta v leto številčno večji. Večji je tudi zaradi tega, ker se breme raka prebavil kopiči s starostjo, delež starih pa se v slovenskem življenjskem drevesu veča.

Glede na ostale države v Evropi je obremenitev Slovenije z rakom prebavil povprečna, blizu najbolj obremenjenim je le s podatki o raku požiralnika. Posamezni predeli Slovenije so s posameznimi raki prebavil različno obremenjeni. Družbeno-gospodarsko razvitejši predeli imajo več raka širokega črevesa, manj razviti več želodčnega raka in raka danke. Raka požiralnika in jeter je več v predelih tradicionalnega pičja vina in v rudarskih središčih. Vzroki za tako razporejanje so v načinu prehranjevanja pa tudi v količini popitih alkoholnih pijač. O tem je več govora v prispevku Primic-Žakljeve. Manj zakonitosti v razporejanju visokih vrednosti kumulativne incidence je pri raku žolčnika in trebušne slinavke, kjer so vzroki za nastanek še manj raziskani kot pri ostalih rakah prebavil.

Le 18 % raka prebavil so leta 1994 odkrili kot omejeno bolezen. Zgodnejše odkrivanje, vključno s presejanjem skupine ljudi z večjim tveganjem, je v rokah splošnih zdravnikov, ob ustrezni zdravstveni prosvetljenosti ljudi ter gastroenterologov endoskopistov, ob pomoči sodobne slikovne diagnostike. Ker je zdravljenje raka prebavil v prvi vrsti kirurško in sta obsevanje in kemoterapija

le dopolnilni metodi zdravljenja, pomeni večanje incidence raka prebavil predvsem tudi večanje obsega dela kirurgov v Sloveniji.

Upoštevanje dogovorjene doktrine diagnostike in zdravljenja bo pripomoglo k nadaljnjemu postopnemu izboljševanju preživetja bolnikov v Sloveniji. Preživetje bolnikov z rakom prebavil je v neki populaciji dobro, če so najboljše možnosti zdravljenja in dobri kirurgi dostopni vsem bolnikom neglede na bolnišnico, kjer je diagnoza ugotovljena. Primerjava naših podatkov preživetja s podatki drugih evropskih populacijskih registrov zahodne in severne Evrope kaže, da je nadaljnje izboljšanje preživetja bolnikov v Sloveniji možno predvsem z zgodnejšo diagnozo bolezni (8).

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.
2. Pompe-Kirn V., Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
3. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J eds. Cancer incidence in five continents, Vol. 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992. (IARC Sci Publ No.120).
4. Coleman M, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H eds. Time trends in cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992:193-224. (IARC Sci Publ No.121).
5. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti želodčnega raka v Sloveniji. V: Repše S (ured): Kirurgija želodca. Zbornik simpozija, Ljubljana 1995. Ljubljana, Klinični center - Kirurška šola Kirurške klinike 1995, 75-81.
6. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. V: Repše S (ured): Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija, Ljubljana 1996. Ljubljana, Kirurška klinika 1996, 79-85.81.
7. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
8. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994. (IARC Sci Publ No.132).

PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI TUMORJEV PREBAVIL

Rastko Golouh

Izvleček

Izjemna razsežnost in pestra zgradba prebavil na eni in fenotipska različnost prekursorških in neoplastičnih procesov na drugi strani ne dopuščata kratkega pregleda patogenetskih mehanizmov in sprememb, ki vodijo od hiperplastičnih in displastičnih do in situ in invazivnih neoplastičnih procesov. V kratkem članku so zato navedeni le kratki odgovori na najpogostejša vprašanja, ki bi si jih lahko zastavil radovedni zdravnik.

Ali so adenokarcinomi v prebavilih najpomembnejša histološka vrsta raka?

Med malignimi neoplastičnimi procesi prebavil so adenokarcinomi najštevilnejši, vendar so zaradi uspešnosti zdravljenja pomembni tudi drugi maligni procesi, posebej neuroendokrini tumorji, maligni limfomi in mezenhimski tumorji.

Kako dobimo reprezentativno biopsijo?

Priporočamo, da endoskopist odvzame iz tumorja vsaj pet vzorcev, pri tem naj se izogiba makroskopsko vidnim nekrozam. Pri ekulceriranih procesih naj vzame vzorce tudi iz dna razjede, ne samo iz makroskopsko vitalnega roba lezije. Mnogokrat bomo lahko le tako dokazali tumorski proces, saj je v robu lezije včasih samo hiperplastična ali prolabirana sluznica. Biopsijska diagnoza je za patologa težka posebej pri intramuralnih tumorjih, navadno stromalnih ali limfoidnih lezijah, kjer praviloma ne dobimo reprezentativnega vzorca. V takih primerih si pomagamo z večjim forcepsom in če je lezija eksulcerirana, z biopsijo iz globine razjede.

Zakaj natančna obdelava reseksijskih vzorcev pri malignomih prebavil, če smo že z biopsijo dokazali naravo bolezni?

Reseksijski vzorec zato programirano obdelamo, ker lahko le na ta način nudimo kliniku vse tri vrste podatkov, ki so posebej važni za nadaljnji potek zdravljenja:

1. natačno opredelitev patološkega procesa
2. analizo reseksijskih robov
3. oceno stadija (TNM) za postavitev prognoze in načrtovanje dodatne radioterapije in kemoterapije.

Ali so kategorije TNM klasifikacije definirane enako za vse karcinome prebavil?

Proti pričakovanju, niso.

Če tumorsko tkivo pri karcinomu debelega črevesa prerašča muskularis proprijo in se širi v subserozo, neperitonealizirano perikolično ali v perirektalno maščevje, klasificiramo tumor kot T3. V podobnem primeru tumorja želodca bo ocena T stadija drugačna - infiltracija gastrokoličnega ligamenta, male in velike pečice, vendar brez preraščanje seroze ne definira tumorja kot T3 ampak kot T2. Gastrični karcinom postane T3 šele takrat, ko tumorske celice prerasejo visceralni peritonej.

Katere morfološke značilnosti so pomembne za napoved biološkega potenciala pri karcinomih prebavil?

Med najpomembnejše značilnosti primarnega procesa, ki jih mora patolog ugotoviti in posredovati kliniku, štejemo: tip in lokalizacijo tumorja, stopnjo malignosti, makroskopski tip in velikost tumorja, prisotnost preeksistentnih polipov, lokalno invazijo (pT), vrsto roba tumorja, limfocitno infiltracijo, perforacijo, značilnosti proste površine seroze, vaskularno in perinevralno invazijo, kirurške robove, razdaljo od radialnega in od intestinalnih resekcijskih robov, značilnosti in neoplastične procese v okolni sluznici, bezgavke (pN) in skupno oceno (TNM).

Vse te prognostične faktorje ugotavljamo s standardizirano obdelavo resekcijskih vzorcev, ki je dosegljiva vsem patologom v Sloveniji.

Ali pri diagnosticiranju tumorjev prebavil uporabljamo imunohistokemijo?

Imunohistokemično določanje antigenov v citoplazmi in jedrih tumorskih celic je nepogrešljiva metoda pri opredelitvi neoplastičnih procesov v prebavilih. Imunohistokemijo uporabljamo predvsem za opredelitev nevroendokrinih tumorjev (NSE, kromogranini, glukagon, inzulin), limfoidnih proliferacij (markerji za celice B in T, aktivacijski markerji, drugi hematopoetski markerji) in velike skupine intestinalnih stromalnih tumorjev in tumorjev avtonomnega živčevja (S-100, aktini, dezmin, CD34). Ker je imunohistokemija zanesljivejša metoda, smo opustili mnoge histokemične reakcije, ki so bile do nedavna še pomembne.

Kakšen je pomen pretočne citometrije?

Vse kaže, da je DNA ploidija pomemben prognostičen faktor tako pri veliki skupini displastičnih lezij kot pri invazivnih karcinomih požiralnika (1), zgodnjih karcinomih želodca (2), papile Vateri, debelega črevesa in anusa (3,4). Lezije z diploidnim vzorcem DNA imajo praviloma boljše prognozo kot one z aneuploidnim.

Ali sta določanje rastnih in proliferacijskih faktorjev klinično pomembna?

V zadnjih letih smo pričali pletori raziskav, ki iščejo povezavo med novimi faktorji in prognozo pri neoplastičnih procesih prebavil. Proliferacijska aktivnost tumorskih celic določana s Ki-67 je pomembna pri Barrettovem požiralniku (4),

skoraj nič pri tumorjih želodca in debelega črevesa in le nakazano skupaj z morfometrije pri zgodnji diagnozi displazij kolona (5).

EGF receptorji in erb B-2 gen so pri Barrettovem požiralniku sicer prisotni, vendar nimajo napovedne vrednosti (6). Pri karcinomu debelega črevesa lahko najdemo multiple genske spremembe tako pri onkogenih (K-ras, ciklini, neu/HER2, myc) kot pri supresorskih genih (APC, DDC, P53), vendar še ni znano, ali so genske spremembe v neposredni zvezi z zvečano nagnjenostjo h karcinomu tudi pri sporadičnih primerih in ne samo pri familialnih oblikah(7).

Literatura

1. Reid BJ, Sanchez CA, Blount PL, Levine DS. Barrett's esophagus: cell cycle abnormalities in advancing stages in neoplastic progression. *Gastroenterology* 1993;105:119-29
2. Inokuchi K, Kodama Y, Sasaki O, Kamegawa T, Okamura T. Differentiation of growth patterns of early gastric carcinoma determined by cytophotometric DNA analysis. *Cancer* 1983;51:1138-41
3. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20
4. Shepher NA, Scholefield JH, Love SB, England J, Northover JM. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multivariate analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology* 1990;16:545-55
5. Meijer GA, Baak JPA. Cytonuclear morphometry in the assessment of dysplasia in colorectal adenomatous polyps. *Path Res Pract* 1992;188:148-56
6. Jankowski J, Coghill G, Tregaskis B, Hopwood D, Wormsley KG. Epidermal growth factor in oesophagus. *Gut* 1992;33:1448-53
7. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253:665-9

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI, PRIMARNA PREVENTIVA, PRESEJANJE, ODKRIVANJE RAKOV PREBAVIL

Maja Primic Žakelj

Izvešček

V etiologiji rakov prebavil se zdi najpomembnejša prehrana, zato je v primarni preventivi na prvem mestu prav zdrav način prehranjevanja, predvsem z veliko sadja in zelenjave; kemopreventiva z vitamini, minerali in drugimi snovmi je še v preizkušanju in je prebivalstvu ni mogoče priporočiti kot zamenjavo za raznovrstno prehrano. Opisani so še drugi, bolj ali manj raziskani nevarnostni dejavniki posameznih rakov. Presejanje, preiskovanje prebivalstva brez kliničnih znakov bolezni s preprostimi preiskavami, s katerimi bi odkrili predstopnje raka ali raka v začetni fazi, pa je smiselno le za raka debelega črevesa in danke.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

Rak požiralnika

Najpomembnejša dejavnika tveganja raka požiralnika v razvitem svetu sta kajenje cigaret in prekomerno pitje alkoholnih pijač. Večata predvsem ogroženost s ploščatocelično histološko vrsto tega raka. Njun učinek je množitven (1). Relativno tveganje je pri tistih, ki so pili več kot 120 g alkohola in pokadili več kot 30 g tobaka dnevno, 149, v primerjavi s tistimi, ki so pili in kadili malo ali nič (1). Z rakom požiralnika je povezano kajenje vseh vrst tobaka, čeprav so novejšje cigarete z manj katrana morda manj škodljive. Prav tako je s to boleznijo povezano pitje vseh vrst alkoholnih pijač, žganih, piva in vina. Ne glede na velikost tveganja pri skupnem učinkovanju pa sta oba dejavnika nevarna tudi neodvisno drug od drugega (2).

V področjih z veliko incidenco, v polkrogu od Kaspijskega jezera, prek severnega Irana, južnih republik nekdanje Sovjetske zveze do vzhodne Kitajske, pa je v etiologiji verjetno pomembnejša pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje vitaminov A, C, riboflavina, cinka in molibdena (3). Premalo sadja in zelenjave v vsakodnevni prehrani naj bi prispevalo k zbolevanju tudi v razvitem svetu, predvsem pri alkoholikih. Raziskave v Afriki in severni Italiji kažejo povezavo med rakom požiralnika in večjo količino koruze v prehrani, ki jo večinoma spremlja pomanjkanje tiamina, riboflavina, predvsem pa niacina (4).

Adenokarcinom je pogostejši pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom, ki je posledica gastroezofagealnega refluksa (5).

Želodčni rak

Najpogostejša histološka vrsta želodčnega raka je adenokarcinom, redkejši so limfomi in leiomyosarkomi. Okrog 80 % adenokarcinomov je mogoče po Laure-

nu razvrstiti v intestinalno ali difuzno obliko (6). Incidenca difuznega tipa je po svetu relativno stalna, različna pa je incidenca intestinalnega tipa. V zadnjih petdesetih letih se zbolewnost za želodčnim rakom povsod zmanjšuje, hitreje v razvitejših področjih, počasneje v manj razvitih (7).

Po Coreovem modelu (8) vodi do intestinalne vrste želodčnega raka pot prek površinskega gastritisa, ki ga lahko povzročajo razne dražeče snovi, npr. sol ali aspirin, in kroničnega atrofičnega gastritisa. Ob atrofiji se pod vplivom bakterij nitrati reducirajo v nitrite, nastajajo mutagene nitrozo-spojine. V atrofični sluznici nastajata intestinalna metaplazija in displazija, ki sta predstopnji invazijskega raka. Trditev, da je ogroženost z želodčnim rakom ob metaplaziji večja, podpirajo tudi izsledki kohortne raziskave 1525 slovenskih bolnikov (9). Čeprav je v etiologiji želodčnega raka pomembna prehrana, natančnega mehanizma delovanja vseh sestavin še vedno ne poznamo. Na splošno je tam, kjer je zbolewnost večja, v hrani več soli in s soljo konzerviranih živil ter kompleksnih ogljikovih hidratov iz žit, malo pa svežega sadja in zelenjave. K zbolewnanju lahko prispevajo tudi prekajena živila in nitrati (10).

K nastanku kroničnega atrofičnega gastritisa prispeva okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*. V multicentrični korelacijski epidemiološki raziskavi, v kateri je sodelovala tudi Slovenija, se je izkazalo, da so ljudje, okuženi s to bakterijo, šestkrat bolj ogroženi z želodčnim rakom (11). Mednarodna agencija za raziskovanje raka je leta 1994 okužbo s *Helicobacter pylori* uvrstila v prvo skupino karcinogenov, torej med tiste, za katere je dovolj dokazov, da so vzročno povezani z rakom pri človeku (12).

Vlogo genetskih sprememb v želodčni karcinogenezi še proučujejo, raziskave pa kažejo, da dednost pri nastanku tega raka ni zelo pomembna. Čeprav opisujejo kopičenje želodčnega raka v družinah, kaže, da gre to predvsem na račun enakih dejavnikov okolja. Leta 1953 so v Angliji prvič poročali, da je želodčni rak pogostejši pri tistih, ki imajo krvno skupino A (13). To so ugotavljali tudi v drugih zemljepisnih področjih. Zveza naj bi bila močnejša pri moških in pri difuznem tipu želodčnega raka.

Od drugih dejavnikov večja ogroženost tudi predhodna resekcija želodca. Pregled 58 študij o povezavi želodčne operacije zaradi benignih bolezni z želodčnim rakom je pokazal dve- do štirikrat večjo ogroženost (14), ki naj bi se bolj povečala po operaciji Billroth II kot po Billroth I ki ne bi bila odvisna od tveganja zaradi okužbe s *Helicobacter pylori* (15).

Rak debelega črevesa in danke

Čeprav se rak debelega črevesa po kirurški anatomiji, pogostnosti in nevarnostnih dejavnikih razlikuje od raka danke, ju pogosto obravnavajo skupaj, kot tumorje enega organa. V številnih državah namreč ne upoštevajo priporočil Mednarodne klasifikacije bolezni in ne razlikujejo dosledno raka sigmoidnega kolona, ki pripada debelemu črevesu, od raka rektosigmoidnega prehoda, ki pripada danki. Skupaj sta na tretjem mestu najpogostejših rakov na svetu (16). Raki debelega črevesa in danke so večinoma adenokarcinomi; nastanejo iz adenomov, ki naj bi bili njihova predstopnja.

Večina epidemioloških raziskav kaže, da so za nastanek rakov debelega črevesa in danke pomembni dejavniki prehrane. Nevarnost povečujejo nasičene maščobe, vlaknine iz sadja in zelenjave pa imajo zaščitno vlogo. Tveganje, večja tudi uživanje mesa, ni pa še povsem jasno, ali zaradi maščob, ki jih vsebuje, ali zaradi drugih sestavin. Če je vloga mesa neodvisna, je lahko tudi posledica mutagenih snovi, ki nastajajo pri kuhanju ali pečenju. V etiologijo se vpletajo tudi telesna teža, vnos kalorij in telesna dejavnost (17, 18). Zaščitno vlogo kalcija, vitamina D in nesteroidnih antirevmatikov še preverjajo. V študiji ameriških medicinskih sester se je izkazalo, da se je z rednim jemanjem aspirina zmanjšala incidenca rakov debelega črevesa in danke, vendar šele ob jemanju 4-6 tablet tedensko, najmanj deset let (19). Rak debelega črevesa naj bi bil povezan tudi s prekomernim pitjem alkoholnih pijač in kajenjem (20). V enajstih od dvanajstih študij primerov s kontrolami, v katerih so proučevali vlogo prave kave, so ugotovili, da naj bi bila zaščitna (21).

Za temi raki pogosteje zbolevalo tudi bolniki z vnetimi črevesnimi boleznimi, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo (22).

V zvezi z rakom debelega črevesa pri ženskah proučujejo reproduktivne dejavnike in eksogene spolne hormone. Slovenska raziskava podpira podmeno, da prvi porod po 30. letu starosti in jemanje spolnih hormonov večata nevarnost rakov debelega črevesa in danke (23).

Genetskim dejavnikom pripisujemo 5-20 % rakov debelega črevesa in danke. Med dedne sodijo sindromi dednih polipoz: družinska polipoza, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jegherjev sindrom, Turcojev sindrom in juvenilna polipoza. Med dedne nepolipozne rake pa se uvrščajo nepolipozni rak s specifično lokacijo (Lynch I) in sindrom družinskega raka (Lynch II) (24). Vsi družinski člani sodijo v posebej ogroženo skupino in morajo biti pod rednim zdravstvenim nadzorom.

Rak trebušne slinavke

V analitičnih epidemioloških raziskavah se je za najpomembnejši dejavnik tveganja izkazalo kajenje (25). Čeprav so ponekod ugotovili tudi zvezo s pitjem prave kave, pa vsi zbrani rezultati ne podpirajo te podmene (21). Zveza z alkoholnimi pijačami, predvsem s pivom, ni dokončno potrjena (26).

Proučujejo tudi vlogo ionizirajočega sevanja. Večjo ogroženost so ugotovili v kohorti bolnikov, ki so jih obsevali zaradi ankilozirajočega spondilitisa (27), in bolnic, ki so jih zdravili z obsevanjem zaradi raka materničnega vratu (28).

Pri raziskovanju vpliva prehrane se je v eni od raziskav pokazalo, da bi utegnili večati ogroženost ogljikovi hidrati in holesterol ter da so zaščitne vlaknine in vitamin C (29). Nevarnost večajo še kronični pankreatitis, sladkorna bolezen in gastrektomija (30).

Rak jeter

Od primarnih jetrnih rakov je najpogostejši jetrnocelični karcinom. Bolezen je endemična v subsaharski Afriki in vzhodni Aziji, redkejša pa je v razvitem svetu. Podobno kot pri drugih rakih se nevarnost povečuje s staranjem, vendar je predvsem v endemičnih področjih bolezen pogosta že pri mlajših. V Mozam-

biku je npr. več kot 50 % bolnikov mlajših od 30 let (31). Redki so neepitelijski jetrni tumorji, angiosarkomi in druge vrste sarkomov.

Jetrnocelični karcinom povzroča kronična okužba z virusom hepatitisa B (HBV). Mednarodna agencija za raziskovanje raka v Lyonu uvršča od leta 1994 virusa hepatitisa B in C v prvo skupino (32).

V endemičnih področjih samo okužba s HBV ne pojasnjuje zemljepisnih razlik v incidenci jetrnoceličnega raka. V južni Afriki so na podeželju rojeni črnci petkrat bolj ogroženi z jetrnoceličnim rakom kot rojeni v mestih, čeprav je okuženost s HBV v obeh skupinah enaka (33). Razliko razlagajo s tem, da je na podeželju več aflatoksinov, mikotoksinov glivic *Aspergillus flavus* in *Aspergillus parasiticus*, ki so kokarcinogeni. Aflatoksin B1 uvrščajo med karcinogene (34). V tropskih področjih je z njim okužena hrana, predvsem žita in žitni izdelki. Raziskave kažejo, da sočasna okužba s HBV in aflatoksini bistveno poveča ogroženost, da gre torej za interakcijo obeh dejavnikov tvegajanja.

Alkoholiki so za 50 odstotkov bolj ogroženi z jetrnim rakom (35). Rak nastane v cirotično spremenjenih jetrih, verjetno pa svoje prispeva tudi pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje vitamina A. Vloga kajenja še ni pojasnjena. Čeprav je zveza biološko verjetna, saj se večina karcinogenov iz tobaka metabolizira v jetrih, pa rezultati epidemioloških raziskav niso enotni in jih je težko ovrednotiti.

Povezanost med dolgotrajnim jemanjem kombiniranih oralnih kontraceptivov in jetrnoceličnim karcinomom so ugotovili v petih študijah, ki so jih naredili v razvitih državah, ne pa tudi v šesti, ki je bila narejena med nerazvitimi (36). Ker je bolezen med mladimi ženskami redka, so za sedaj javnozdravstvene posledice te povezave zanemarljive.

Zgodovinsko je zanimiv primaren jetrni rak, ki je nastal zaradi torotrasta, ki so ga v obdobju 1930-1955 uporabljali za scintigrafijo možganov, jeter in vranice. Poleg jetrnoceličnih karcinomov so bili pogostejši tudi karcinomi žolčnih vodov in angiosarkomi.

Vinilkloridni monomer povzroča jetrni angiosarkom (34), in sicer po latentni dobi, ocenjeni na 20-30 let po začetku izpostavljenosti.

Rak žolčnika in žolčevodov

Maloštevilne epidemiološke raziskave povezujejo rak žolčnika predvsem z žolčnimi kamni, debelostjo in preveč kalorično hrano, v kateri je veliko ogljikovih hidratov (37).

Še manj je raziskav o etiologiji raka žolčevodov. V nekaterih poročilih o kliničnih primerih in v študijah primerov s kontrolami ga povezujejo z vnetnimi črevesnimi boleznimi, predvsem ulceroznim kolitisom in primarnim sklerozirajočim holangitisom (37). Povezujejo ga še s kajenjem, žolčnimi kamni in preveč kalorično prehrano (37).

V Maleziji in na Tajskem k nastanku raka žolčevodov prispeva metljavost. Metljaji povzročajo kronično vnetje, zato naj bi bila sluznica bolj dovzetna za delovanje karcinogenov (12).

PRIMARNA PREVENTIVA

V primarni preventivi rakov prebavil je na prvem mestu zdrava prehrana. Priporočila za vse prebivalstvo morajo biti seveda taka, da ne varujejo le pred rakom, pač pa tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi, predvsem srca in ožilja (38, 39). Pri posameznih rakih prebavil so druge možnosti preprečevanja seveda odvisne od tega, kaj in koliko vemo o tem, kaj jih povzroča. Tako je npr. kajenje domnevno bolj ali manj dognano povezano skoraj z vsemi raki prebavil, predvsem z rakom požiralnika in trebušne slinavke, zato je opuščanje kajenja pomembno tudi za zmanjševanje zbolevanja za temi raki. Tudi zmernost pri alkoholnih pijačah je pomembna nasploh, še zlasti v pa v preventivi raka požiralnika in jeter. Cepljenje proti hepatitisu B v perinatalnem obdobju je pomembno v endemičnih področjih, kjer je visoka incidenca jetrnega raka, zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* pa naj bi zmanjševalo zbolewnost za želodčnim rakom.

V petdesetih letih so znanstveniki pričeli iskati kemične snovi, s katerimi bi zaustavili dolgotrajen proces karcinogeneze na katerikoli od stopenj, preden se razvije invazijska bolezen. Podobno kot v preventivi bolezni srca in ožilja z zdravili znižujejo raven holesterola. Izraz »kemopreventiva« je pričel sredi sedemdesetih let uporabljati Sporn (40). Od tedaj so raziskovalci odkrili več sto možnih kemopreventivnih snovi, bodisi v poskusih na živalih, v epidemioloških raziskavah ali pri zdravljenju. Več kot dvajset snovi trenutno preizkušajo na ljudeh. Te študije pa se razlikujejo od kliničnih preizkusov učinkovitosti zdravil proti raku, saj pri teh vsaj nekatere stranske učinke pričakujemo in jih sprejmemo, medtem ko morajo biti preventivna sredstva nenevarna in brez neprijetnih stranskih učinkov; jemati jih morajo namreč zdravi ljudje, in to kar dolgo. Hrana je izvor nekaterih najbolj obetajočih kemopreventivnih snovi. Sadtje in zelenjava sta zaščitna pred številnimi raki, vendar pa se je izolacija ključnih snovi izkazala za dokaj težavno. Kljub temu je raziskovalcem fitokemikalij uspelo odkriti več snovi, ki varujejo pred rakom v laboratorijskih preizkusih. Gre za vitamine, kot npr. A (in analoge), C, D (in analoge) in E ter druge snovi brez hranilne vrednosti, kot so indoli, izotiocianati, ditiolioni in organske žveplove spojine. Od drugih možnih kemopreventivnih zdravil, ki niso sestavine prehrane, pa preizkušajo, npr. tamoksifen, difluorometilornitin, nesteroidna protivnetna zdravila, kalcij, N-acetilcistein in oltipraz (41).

Narejenih je bilo že več raziskav, v katerih so preverjali učinkovitost posameznih vitaminov, mineralov ali njihovih kombinacij in drugih snovi v preventivi posameznih rakov prebavil. Raziskave o možnostih preprečevanja raka požiralnika so potekale v področjih z veliko incidenco tega raka, na Kitajskem. Retinol, riboflavin in cink v pokrajini Huixian niso zmanjšali pogostnosti displazije (42). V Uzbekistanu so preverjali retinol, betakaroten in vitamin E, z riboflavinom in brez njega. Tudi tu ni bilo pomembnega učinka (43). Nacionalni ameriški onkološki inštitut (NCI) je financiral dve raziskavi v kitajski pokrajini Linxian, kjer so preverjali učinkovitost različne kombinacije vitaminov v preventivi raka požiralnika in želodca. V eni je kombinacija betakarotena, alfa-tokoferola in selena statistično pomembno zmanjšala splošno umrljivost, umrljivost za rakom in še zlasti za želodčnim rakom (44). Prav ta raziskava je pomemben mejnik v epidemiologiji, saj je pokazala, da je s kemopreventivo

mogoče zmanjšati umrljivost za rakom. Vprašanje pa je, ali bi bili izsledki podobni v razvitem svetu, kjer imajo ljudje bistveno večjo količino vitaminov in vrvi, saj jih z mešano prehrano dobijo več.

Kot kažejo študije med bolniki s sindromom družinske polipoze, v preventivi raka debelega črevesa največ obeta nesteroidni antirevmatik sulindac (45, 46). Aspirin podobnega učinka med zdravo populacijo za sedaj še ni pokazal (47), tečejo pa nove študije. Čeprav se je v raziskavah nakazal zaščitni pomen kalcija, ga randomizirane študije niso potrdile (41). Zaenkrat tudi pri nobeni kombinaciji vitaminov ni bila ugotovljena zaščitna vloga (41). V študijah, ki še tečejo, preverjajo difluormetilornitin, oltipraz in kombinacije kalcija z vlakninami in kalcija z nesteroidnimi antirevmatikami.

Na splošno je mogoče zaključiti, da za sedaj nobenega od kemopreventivnih sredstev, vitaminov ali mineralov še ni mogoče javnosti priporočiti za preprečevanje raka, tudi ne rakov prebavil. Nasprotno, znanstveniki svarijo pred prekomernim uživanjem vitaminov in mineralov, ki ne more zamenjati zdrave prehrane in je lahko celo škodljivo (39).

SEKUNDARNA PREVENTIVA - presejanje

Sekundarna preventiva pomeni čim zgodnejše odkrivanje raka ali sprememb, ki večinoma vodijo v to bolezen. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji. Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, zdravnike pa usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili.

Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki bi med ljudmi brez kliničnih težav odkrile tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvasijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Organizirano uporabo takih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje. Cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom, kar lahko dosežemo z rednim pregledovanjem izbranih skupin prebivalstva s čim preprostejšimi metodami. Presejanje je treba ločiti od diagnostike, ki je v domeni klinične medicine, saj presejalni testi praviloma niso diagnostični. Predvsem pa je pomembno, da je zato, da bi cilj dosegli, pomembna stopnja pregledanosti prebivalstva. Učinek preiskovanja v prebivalstvu je očiten le, če je pregledano veliko ljudi, zato mora biti presejanje organizirano, prebivalstvo pa na pregled povabljen v glavnem z osebnimi vabilii.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (48): Bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, zdravljenje mora biti uspešno, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko in zdravljenje, preiskava mora biti zanesljiva, cenena in preprosta v izvedbi, za preiskovance pa čim blažja.

Med raki prebavil vsaj rak debelega črevesa in danke odgovarja prvemu merilu, saj je v zahodni Evropi in Severni Ameriki na drugem mestu med vzroki smrti za rakom. Za presejanje je na voljo več preiskav, od katerih ima vsaka svoje prednosti in slabosti: pregledovanje blata na prikrito krvavitev, sigmoidoskopija s fleksibilnim sigmoidoskopom in kolonoskopija. Slednja, ki je od

vseh preiskav najzanesljivejša, je predraga za populacijsko presejanje; uporabljajo jo le pri dedno ogroženih.

Kako uspešni sta drugi dve metodi za redno pregledovanje ljudi z običajno ogroženostjo, so preverjali v več študijah. V Minnesoti se je izkazalo, da redno iskanje krvavitve v blatu zmanjša umrljivost za tretjino (49). Rezultati nedavno objavljene angleške študije, ki je pokazala za 15 odstotkov manjšo umrljivost, nakazujejo, da prehaja razprava o presejanju za raka debelega črevesa in danke v novo obdobje. Zastavljajo se predvsem tri vprašanja: katera je najučinkovitejša metoda za populacijsko presejanje, kako je mogoče doseči dovolj visoko odzivnost in, ali si družba tako presejanje lahko privošči. Pomanjkljivost pregledovanja blata je majhna občutljivost testa. V Minnesoti so z rehidracijo dosegli boljšo občutljivost, zato je bilo tudi več pozitivnih rezultatov, ki jih je bilo treba razjasniti s kolonoskopijo. Endoskopsko presejanje bi gotovo imelo večji učinek, saj gre ob presejanju tudi za preventivo, odstranitev adenomov. Pregledovanje blata je treba ponavljati vsako leto, s tem pa se zmanjšuje tudi pripravljenost prebivalstva za sodelovanje. Endoskopije je treba ponavljati redkeje (na 5 ali 10 let). Vprašanje, ali si družba lahko privošči presejanje, pa ni namenjeno le stroki. V Angliji so ocenili, da stane vsaka preprečena smrt 200.000 USD (50). Vsaka država mora tehtati te stroške s socialnim bremenom zdravljenja napredovalih rakov. V Ameriki priporočajo letno pregledovanje blata ali sigmoidoskopijo na pet let po 50. letu starosti, ni pa še znano, ali bodo zdravstvene zavarovalnice take preiskave tudi plačale. Kot zaključujeta Lieberman in Sleisenger (50), je že čas, da priporočamo presejanje za raka debelega črevesa in danke, ne glede na vse omejitve. Treba pa je raziskovati naprej, predvsem, kako bolje opredeliti ogrožene skupine, izboljšati odzivnost, zmanjšati stroške in razviti boljše presejalne metode.

Presejanja za druge rake prebavil za sedaj še ne priporočajo. Na Japonskem, kjer je incidenca želodčnega raka velika, je presejanje z gastrokopijo prispevalo k zmanjšanju umrljivosti za tem rakom, v Evropi pa je zbolewnost premajhna, da bi bilo tako presejanje smotno (51).

Zaključek

Analitična epidemiologija je pripomogla k spoznanju številnih nevarnostnih dejavnikov za nastanek rakov prebavil in k oblikovanju nekaterih priporočil za njihovo obvladovanje. To znanje bi bilo treba širiti tudi pri nas z zdravstveno vzgojo in pripraviti ustrezno zakonodajo. Oceniti pa bo tudi treba, kakšne so možnosti za presejanje ljudi, ki niso bolj, ampak le običajno ogroženi z raki debelega črevesa in danke.

Literatura

1. Tuyns AJ, Pequinot G, Jensen OM. Le cancer d'oesophage en Ile-et-Villaine en fonction des niveaux de consommation d'alcohol et de tabac. Des risques qui se multiplient. Bulletin du Cancer 1977; 64: 45-60.

2. Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 175-93.
3. Decarli A, Liati P, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of oesophageal cancer. *Nutrition and Cancer* 1989; 10: 29-37.
4. Francheschi S, Bidoli E, Baron A, La Vecchia C. Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx and oesophagus. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1407-11.
5. Levi F, Ollyo JB, La Vecchia C, Boyle P, Monnier P, Savary M. The consumption of tobacco, alcohol and the risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Int J Cancer* 1990; 45: 852-4.
6. Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. *Cancer prevention and control*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995; 673-94.
7. Howson CP, Hiyama T, Wynder E. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
8. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research* 1988; 48: 3554-60.
9. Filipe MI, Munoz N, Matko I et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9.
10. Clinton SK, Giovannucci EL. Nutrition in the etiology and prevention of cancer. In: Holland JF, Bast CR, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds. *Cancer Medicine*. Vol 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 465-94.
11. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
13. Aird I, Bental HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1: 799-801.
14. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022-6.
15. Foreman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-5.
16. Parkin DM, Ferlay J, Pisani P. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
17. Hill MJ. Diet and cancer: a review of the scientific evidence. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 18-21.
18. Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-46.
19. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-14.
20. Wu AH, Henderson BF. Alcohol and tobacco use: risk factors for colorectal adenoma and carcinoma? *JNCI* 1995; 239-40.

21. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk humans. Coffee, tea, mate, methylxantines (caffeine, theophylline, theobromine) and methylglyoxal. Vol 51. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991.
22. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357.
23. Miočić M. Vpliv reproduktivnih in hormonskih dejavnikov na zbolevanje za raki debelega črevesa in danke. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1996.
24. Bishop DT, Thomas HJW. The genetics of colorectal cancer. *Cancer Surv* 1990; 9: 585-604.
25. La Vecchia C, Levi F, Negri E et al. Smoking and cancer with emphasis on Europe. *Eur J Cancer* 1991; 27: 94-104.
26. Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, Raymond L, Boyle P. Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 1990; 45: 842-6.
27. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. *Br Med J* 1982; 284: 449-54.
28. Boice JD et al. Cancer risk following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1295-9.
29. Howe GR et al. Nutrient intake and pancreatic cancer: a collaborative case-control study within the SEARCH programme. *New Engl J Med* 1992; 316: 347-9.
30. Boyle P, Hsieh C-C, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, Trichopoulos D. Epidemiology of pancreas cancer. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 327-46.
31. Anonymus. Hepatocellular cancer: differences between high and low incidence regions. *Lancet* 1987; 2: 1183-4.
32. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Hepatitis viruses. Vol 59. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
33. Kew MC, Kassianides C, Hodgkinson J et al. Hepatocellular carcinoma in urban born blacks; frequency and relation to hepatitis B infection. *Br Med J* 1986; 293: 1339-41.
34. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. An updating of IARC Monographs 1-42. Suppl 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.
35. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Alcohol drinking. Vol 44. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988.
36. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43: 643-52.
37. Boyle P, La Vecchia C, Maisonneuve P, Zheng T, Macfarlane G. Cancer epidemiology and prevention. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U eds. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1996; 199-273.
38. American Cancer Society. Guidelines on diet, nutrition, and cancer. *CA* 1991; 41: 34.
39. Miller AB, Berrino F, Hill M, Pietinen P, Riboli E, Warendorf J. Diet in the etiology of cancer: a review. *Eur J Cancer* 30A; 207-20.

40. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogues (retinoides). *Fed Proc* 1976; 35: 1332-8.
41. Sporn MB, Lippman SM. Chemoprevention of cancer. In: Holland JF, Bast CR, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds. *Cancer Medicine*. Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 465-94.
42. Munoz N, Bang LJ, Day NE et al. No effect of riboflavin, retinol and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus: randomized double-blind intervention study in high risk population of China. *Lancet* 1987; 79: 687-91.
43. Zaridze D, Evstifeeva T, Boyle P. Chemoprevention of oral leukoplakia and esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 3: 225-34.
44. Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. Linxian nutrition intervention trials: supplementantion with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *JNCI* 1993; 85: 1483-92.
45. Labayle D, Fisher D, Vielh P et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in famillal adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-39.
46. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sunlindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-6.
47. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in randomised trial. *JNCI* 1993; 85: 1220-4.
48. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health organisation, 1969; 34.
49. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for focal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
50. Lieberman DL, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet* 1996; 348: 1463-4.
51. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. *Cancer screening*. Geneva: International Union Against Cancer, 1991.

RAK POŽIRALNIKA

Janez Eržen

Izveček

Delo prikazuje epidemiološko stanje raka požiralnika v naši državi in v svetu in opisuje simptomatiko raka požiralnika. Predlagan je diagnostični in zamejitveni algoritem. Pri zdravljenju je pretežni del raziskave namenjen operativnim postopkom pri kurativnih in paliativnih posegih.

Omenjene so tudi druge oblike paliativnega zdravljenja, kemično in obsevalno zdravljenje pa le v kombinaciji s kirurškim. Dana so navodila za rehabilitacijo in nadaljnjo kontrolo operiranih bolnikov.

Uvod

Za rak požiralnika velja nekaj splošnih ugotovitev. Bolezen je huda, redko ozdravljiva, običajno jo odkrijemo prepozno; pravočasno jo ugotovimo le po naključju. Zdravljenje je dolgotrajno. Tudi po uspešni ozdravitvi spremljajo bolnika pogosto različne težave, ki so največkrat posledica anatomskih in fizioloških sprememb.

Zadnja leta zbolijo za rakom požiralnika v Republiki Sloveniji letno na novo okrog 100 ljudi. Pogosteje zbolijo moški, največkrat med 50. in 70. letom starosti. Značilna je pisana razporeditev te bolezni v svetu. Tako najdemo področja z visoko incidenco na severu Kitajske, v Iranu, Kazahstanu in Turkmeniji, pa tudi čisto na drugem koncu, na jugu Afrike ter v Evropi, v pokrajini Calvados v Franciji. To so geografsko zelo oddaljena področja, naseljena z ljudmi različnih ras, ki jim je skupno to, da so povečini revni ter slabo in enolično hranjeni (1).

Ploščatocelični rak požiralnika je pri nas mnogo pogostejši, v ZDA pa opažajo porast žleznega raka, ki ga ima že 60 % bolnikov (2). Drugi maligni tumorji požiralnika so redki, najdemo jih le pri približno 1 % bolnikov.

Večina avtorjev priporoča, da naj se rak požiralnika zaradi kompleksnosti zdravljenja, visoke obolevnosti in smrtnosti obravnava centralizirano, v specializiranih ustanovah (1,3). Kirurg, ki redno opravlja operacije na požiralniku, ima mnogo boljše rezultate od tistega, ki to dela le občasno (3). Mannell (1) poroča, da je bila pri kirurških, ki so opravili manj kot 30 resekcij požiralnika, kooperativna smrtnost višja od 30%.

BOLEZENSKA ZNAMENJA IN ZNAKI

Najpogostejša težava, ki jo ima 90 % bolnikov, so motnje pri požiranju. Te se pojavijo tedaj, ko je ovira, ki jo zločesti tumor povzroča, tolikšna, da moti normalen prehod grščljaja. Obenem pa to pomeni, da je tumor že zelo napredoval in da ga največkrat ni več mogoče zdraviti. Težave se navadno začnejo pri uživanju trde hrane, v mesecu ali dveh pa se stopnjujejo. Taka bolnikova ana-

mneza je skrajno sumljiva, ukrepati je treba takoj. V našem okolju lahko skoraj govorimo o tipičnem bolniku z rakom požiralnika. To je običajno moški med 50. in 70. letom, kadilec, s slabšim socialnim položajem, ki ne skriva več svoje nagnjenosti do alkohola. Poleg tega, da ima težave s požiranjem, je ponavadi tudi shujšan in podhranjen, zaradi dolgoletnega kajenja ima kroničen bronhitis ali pljučni emfizem ter okrnjeno funkcijo pljuč. Pri požiranju čuti bolnik včasih tudi bolečine, ima vnetje pljuč in bljuva. Kadar je bolnik hripav ali ima stalne bolečine, največkrat v prsih, in če ugotovimo tudi izliv v prsni votlini ter fistulo med požiralnikom in bronhialnim vejevjem, pomeni, da je bolezen že tako napredovala, da je ni mogoče več zdraviti.

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ta se prične z anamnezo in pregledom bolnika. Anamneza je pogosto tako značilna, da se diagnoza ponuja sama od sebe. Pri pregledu pa bomo pozorni na prehranjenost, bezgavke ali tumorje na vratu in v nadključničnih jamah ter tipljive nenormalne spremembe v trebuhu. Za diagnozo so najpomembnejše preiskave: ezofagogastroduodenoskopija, biopsija in citološka ali histološka opredelitev. Pri endoskopiji velikokrat ni mogoče prodreti skozi tumorsko ožino, tako da ne dobimo dovolj podatkov niti o samem tumorju niti o niže ležečih organih. Druga pomembna preiskava, predvsem za kirurga, je rentgenski pregled s kontrastom. Ta nam dobro prikaže mesto bolezenskega procesa, velikost tumorja, stopnjo zožitve, potek požiralnikove osi in fistule v sapnik ali sapnice.

Rentgenska preiskava nam natančneje od endoskopske pokaže lego tumorja glede na razcepišče sapnika, kar ima za posledico nekaj odločilnih ukrepov tako pri diagnostiki kot tudi pri zdravljenju. Če tumorji ležijo nad to mejo ali v njeni višini, moramo v diagnostičnem postopku opraviti tudi bronhoskopijo.

Od laboratorijskih preiskav so potrebne: popoln hemogram, določitev elektrolitov, sečnine, krvnega sladkorja, bilirubina, kreatinina v serumu, celokupnih beljakovin in albuminov, jetrnih encimov in pregled seča.

Prednji in stranski rentgenski posnetek pljuč ter EKG sta obvezni preiskavi, ki bistveno pripomoreta k odločitvi o vrsti zdravljenja. Zanimivo je, da se na nativni rentgenski sliki tumor pogosto vidi, včasih pa tudi spremembe, ki so z njim v zvezi.

Ko imamo diagnozo, se kirurgu postavljata dve bistveni vprašanji: ali se tumor sme in ali ga je mogoče odstraniti. Na prvo vprašanje nam običajno dajo odgovor že do sedaj omenjene preiskave. Treba pa je opraviti še pregled funkcije pljuč, ki marsikdaj odloča o tem, ali je bolnik sposoben za operacijo. Če ima bolnik forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV₁) manjši od 1,25 litra, Altorki (2) navaja celo 1,5 litra, pri njem ni mogoče izvesti torakotomije; po drugi strani pa je to tudi slab prognostičen znak.

Odgovor na drugo vprašanje, ali je tumor možno odstraniti, pa nam dajo rezultati različnih postopkov in preiskav, ki nam omogočijo ocenitev zamejitve bolezni. Ta je smiselna le tedaj, če bo to vplivalo na odločitev pri zdravljenju. Za oceno primarnega tumorja in bezgavk neposredno ob organu je dandanes najbolj občutljiva, specifična in natančna endoluminalna ultrazvočna preiskava

(EUZ). Občutljivost je najmanjša pri T₂ (78%) in največja pri T₃ (90%), specifičnost je najslabša pri T₃ (87%), pri T₁ pa kar 99%, natančen rezultat je 77 % pri T₂ in 89 % pri T₃ tumorjih (4). Slaba stran EUZ je ta, da preiskave ni mogoče ustrezno izvesti, če z aparatom ne moremo skozi tumor, to pa je pri višjih stadijih pogosto.

Kompjuterska tomografija je za oceno stadija na splošno manj vredna kot EUZ, vendar pa z njo bolje ocenimo infiltracijo tumorja v mediastinum, osrčnik ali bronhije ter odkrijemo oddaljene metastaze. CT je dosti zanesljivejši pri oceni višjih kot začetnih stadijev tumorja (5). Težja od ocenitve tumorja je ocena bezgavk, pa naj bo to z EUZ ali s CT. Tudi preiskava z magnetno resonanco ne presega vrednosti CT. Ultrazvočno preiskavo zgornjega dela trebuha, predvsem jeter in bezgavk nad trebušno slinavko, naredimo pri vseh bolnikih.

Znano je, da rak požiralnika pri 1/3 bolnikov zaseva v jetra (4).

Ultrazvok je koristen tudi za oceno bezgavk na vratu. Nekateri terapevti opravijo vedno tudi scintigrafijo kosti (2); pri nas jo naredimo le, če ima bolnik sumljive znake obolenja.

ZDRAVLJENJE

Operacija je tisti način zdravljenja, ki obeta možnost ozdravitve, po drugi strani pa z njo najhitreje in najbolj učinkovito dosežemo olajšanje težav, predvsem pri motnjah požiranja. Pri tem pa je žalostno to, da dobri dve tretjini bolnikov nista več sposobni za nobeno zdravljenje že tedaj, ko ugotovimo diagnozo.

Izbira kandidatov za operacijsko zdravljenje mora biti premišljena. Odločitev o vrsti zdravljenja je odvisna od bolnikovega stanja, stadija, lege tumorja in stopnje tveganosti operacije. Ne drži pogosto ponavljana trditev, da se tumorji nad razcepiščem sapnika ne operirajo. V resnici ni nobene razlike pri preživetju glede na lokalizacijo tumorja (6); preživetje je odvisno predvsem od stadija, vaskularne invazije, zasevkov v bezgavkah in intramuralno ter od ploidnosti DNA. Aneuploidnost pomeni agresivnejše obnašanje tumorja in slabšo prognozo (5). Drži pa, da T3 tumorji tega predela, ki rastejo v smeri sapnika ali velikih bronhijev, hitreje dosežejo stopnjo, ko jih je težje radikalno odstraniti, kot tisti pod razcepiščem sapnika. Če pa seveda odstranitev ni radikalna (R0), je preživetje teh bolnikov enako dolgo, kot če jih ne operiramo. Med našimi bolniki, ki so kandidati za operacijsko zdravljenje, je več kot 80 % takih, ki imajo tumor v tem stadiju.

Rak požiralnika na katerikoli višini stadijev I in II zdravimo primarno z operacijo. Pri stadiju III bolnika najprej zdravimo z obsevanjem in kemoterapevtiki, nato pa ga po ponovni oceni, predvsem stadija tumorja, operiramo. Pri IV. stadiju se redko odločimo za operacijo, saj je ta v vsakem primeru le paliativna. Bolnike s stadijem III operiramo po končani radiokemoterapiji tudi v primeru, če ni odgovora na omenjeno zdravljenje.

Kar zadeva operacijsko zdravljenje, lahko delimo bolnike v tri skupine:

1. tiste, pri katerih je ozdravitev možna (stadij 0 - 2)
2. tiste, pri katerih je ozdravitev malo verjetna (stadij 3)
3. tiste, pri katerih ozdravitev ni možna (stadij 4)

Ker je bolnikov s stadijem 0 - 2 najmanj, je razumljivo, da je celokupno petletno preživetje nizko. V zahodnem svetu se giblje med 5 in 10 %, na vzhodu pa je bistveno boljše, saj dosega tudi 25 %.

Smrtnost, ki je posledica operacijskega posega, znaša od 1,3 do 15 %. Na splošno velja, da naj ne bi presegala 10 % (1,2).

Cilj operacije je odstranitev vsega malignega tumorja (R0) in bezgavk, v katere se je zasejal. Požiralnik moramo prekiniti kolikor mogoče visoko nad tumorjem. Varen rob je 8 - 10 cm nad tumorjem, kar v večini primerov pomeni subtotalno ezofagektomijo, z anastomozo na vratu. Pri tem ohranimo krikofaringealni sfinkter in pustimo tudi nekaj centimetrov vratnega požiralnika. Totalna ezofagektomija pa pomeni odstranitev celega požiralnika, skupaj s krikofaringealnim sfinktrom ter izvedbo anastomoze na hipofarinks.

Čeprav pri vseh primerih ni mogoče vnaprej določiti vrste in obsega operacije, pa je ta v veliki meri odvisna od lege tumorja.

Pri rakih, ki ležijo nad zgornjim požiralnikovim sfinktrom ali v njem, ne segajo pa nižje v vratni požiralnik, je danes najbolj priporočljiv postopek odstranitve žrela, skupaj z grlom ali brez njega, disekcija vratnih bezgavk na obeh straneh, oblikovanje trajne traheostome in rekonstrukcija prebavne cevi s prostim režnjem jejunuma.

Pri raku vratnega dela požiralnika je treba odstraniti cel požiralnik, običajno transhiatalno, z disekcijo vratnih bezgavk.

Za rak požiralnika v torakalnem delu je pomembna lega glede na razcepišče glavnih bronhijev. Te tumorje odstranimo skozi desno torakotomijo, prebavna anastomoza pa je običajno na vratu, čeprav je pri nižje ležečih tumorjih, ki dopuščajo 8 in več cm dolg proksimalni resekcijski rob, možno narediti anastomozo tudi v vrhu prsne votline. V vsakem primeru je treba odstraniti tudi bezgavke v zgornjem delu trebuha nad trebušno slinavko ter v mediastinumu, pri tumorjih nad razcepiščem sapnika pa tudi globoke vratne bezgavke na obeh straneh. Predvsem japonski avtorji so prepričani, da disekcija bezgavk na vratu zboljša preživetje (7). Kato (7) je pri svoji skupini z intratorakalnim rakom požiralnika našel zasevke v vratnih bezgavkah pri 26 % bolnikov.

Pri raku požiralnika v abdominalnem delu, ki lahko zajema tudi kardijo, pa je možna transhiatalna resekcija s suprapankreatično in spodnjo mediastinalno odstranitvijo bezgavk, lahko pa izpeljemo resekcijo skozi desno ali levo torakotomijo, z disekcijo bezgavk omenjenih področij. Za rekonstrukcijo prebavne cevi uporabimo lahko želodec ter široko ali ozko črevo. Želodec je najbolj primeren, ker je dovolj velik, poseg pa je najbolj preprost. Lahko uporabimo ves želodec ali pa izrežemo kardijo in del male krivine, da nastane želodčna cev.

Pri širokem črevesju uporabimo levo ali desno stran, odvisno od stanja ožilja in prekrvljenosti. Večkrat je primernejša leva stran, ki se napaja po levi količni arteriji.

Črevo vedno položimo izoperistaltično. Dobra stran širokega črevesa je v tem, da je skoraj vedno dovolj dolgo in dobro prekrvljeno, slaba stran pa je ta, da je treba narediti tri anastomoze, kjer je običajno šibko mesto glede zapletov. Ozko črevo uporabimo le, če sta prvi dve omenjeni možnosti iz kateregakoli

vzroka neizvedljivi; prekrvljenost ozkega črevesa je namreč slabša, kar je slabo predvsem takrat, kadar moramo uporabiti daljši konec.

Možne so tri poti, po katerih speljemo nadomestni organ za požiralnik. Najkrajša in največkrat uporabljena je pot skozi zadnji mediastinum, kjer požiralnik normalno leži.

Druga možnost je pod grodnico, tretja pod kožo. Slednje se poslužimo le izjemoma. Možna je tudi transhitralna resekcija požiralnika, pri kateri ne odpremo prsnega koša. Na ta način je mogoče odstraniti tumorje požiralnika na katerikoli višini, ob pogoju, da v intratorakalnem delu tumor ne vrašča v okolico. Bolniku naredimo laparotomijo in cervikotomijo ter sočasno od spodaj in zgoraj, delno pod kontrolo očesa, delno na slepo, topo izluščimo požiralnik. Rekonstrukcijo navadno napravimo z želodcem, ki ga skozi zadnji mediastinum potegnemo na vrat. Metoda je za bolnika manj obremenjujoča in poseg krajši, ni pa pri tem načinu možno narediti limfadenektomije v srednjem in zgornjem delu mediastinuma.

Zgodnje oblike raka, predvsem tiste, ki so omejeni na sluznico, je mogoče radikalno pozdraviti z odstranitvijo sluznice (mukozektomijo), s fotodinamično metodo ali z endoskopsko resekcijo (4).

Največ izkušenj z mukozektomijo imajo Japonci. To je endoskopski način odstranitve začetnega raka sluznice požiralnika pri stadiju 0, ki je enako zdravilen kot resekcija, za bolnika pa je ta poseg mnogo manj nevaren in obremenjujoč, saj požiralnik ohrani svojo normalno funkcijo. Zapleti so redki in nenevarni.

Paliativni posegi

Tudi resekcija je lahko paliativna operacija, vendar ne more podaljšati preživetja, in bolniku nič kaj dosti ne pomaga. Za paliativno štejemo vsako resekcijo, pri kateri nismo mogli doseči R0 stanja. Ker je operacija združena z visoko stopnjo tveganja, da bo prišlo do zapletov, in tudi z veliko umrljivostjo, je ne izvajamo načrtovano, marveč ta poseg postane paliativen šele takrat, ko med operacijo spoznamo, da radikalen poseg ni mogoč, operacije pa tudi ni več možno prekiniti. V takšni situaciji se včasih vzpostavi obvozna pot, s katero rešimo bolnikovo glavno težavo, disfagijo.

Vstavljanje različnih protez z namenom, da bi omogočili prehodnost organa za hrano, spremljajo številni zapleti in težave, hkrati pa je paliacija največkrat le delna. Proteze lahko vstavljamo na endoskopski način (pulzijske endoproteze) ali pa z operacijo (traksijske endoproteze). Slednji način je bolj zapleten, z več zapleti in ga v glavnem opuščajo.

Smrtnost pri vstavljanju endoprotez je pri endoskopskem načinu vstavljanja 5 - 26 % (1), pri traksijskih endoprotezah pa do 40 % (1). Paliacija je običajno le delna; bolniki lahko uživajo le pretlačeno ali zelo mehko hrano. Endoproteza često povzroča bolečine, rada se premakne, povzroča tudi nekroze, krvavitve in perforacije. Proteze ni mogoče uporabiti pri tumorjih, ki ležijo v višini aortnega loka in nad njim. Prednost teh protez pa je v tem, da se bolnik lahko hrani po normalni poti.

Rekanalizacija prebavne poti z laserjem je dandanes precej uveljavljen način. Metoda je dobra, ker hitro dosežemo zadovoljiv paliativen učinek, njena slabost

pa je v tem, da je postopek precej zamuden, zahteva drago opremo in specializirano ekipo, običajno ga je treba nekajkrat ponoviti, možni pa so tudi hudi zapleti. Fotodinamična terapija je možna tudi na tem področju in jo nekateri zaradi dobrega učinka in maloštevilnih zapletov zelo priporočajo (8).

Kadar ni mogoče napraviti ničesar drugega, napravimo hranilno stomo v želodec ali ozko črevo. Kljub temu, da je poseg majhen, je smrtnost po njem visoka, saj vsak četrti operiranec umre (1). Za bolnika pa je stoma mučna tudi zato, ker sta priprava hrane in hranjenje precej zahtevna, obenem pa vzbuja v bolniku grenko spoznanje, da mu ni mogoče narediti ničesar boljšega in da se mu bliža konec.

OKREVANJE IN KONTROLA PO ZDRAVLJENJU

Po končanem kurativnem zdravljenju je bolnikovo okrevanje dokaj dolgotrajno. Le maloštevilni lahko nadaljujejo prejšnji način življenja in opravljajo naprej svoje delo.

Spremenjene anatomske razmere narekujejo svojstveno ravnanje, predvsem v zvezi s hranjenjem, pa tudi delom in počitkom. Če želimo natančno oceniti stanje takšnega okrevanca, moramo upoštevati nekaj stvari, na osnovi katerih nato lahko ocenimo kakovost bolnikovega življenja, to je tisto, kar bolnik občuti, in ne tisto, kar zaznava njegov terapevt. Za oceno kakovosti življenja je treba upoštevati bolnikovo fizično in funkcionalno sposobnost, njegovo duševno počutje, družbeno življenje in ekonomsko stanje. Če upoštevamo vse omenjene štiri dejavnike, bomo presenetljivo pogosto ugotovili, da te pogoje izpolnjuje le peščica bolnikov.

Priporočljivo je bdeti nad bolnikom do smrti. Čeprav v večini primerov ni moč narediti ničesar, ko odkrijemo, da se je bolezen ponovila ali da je napredovala, so redne kontrole priporočljive zaradi bolnika, ker se zaradi njih počuti varnejši in pri tem rad sodeluje, po drugi strani pa je včasih s pravočasnimi posegi možno ublažiti razne zaplete ali jih celo preprečiti. Kontrole naj bi bile prvo leto po operaciji vsake tri mesece, nato dve ali tri leta na šest mesecev, kasneje pa enkrat letno. Ob vsaki kontroli naj se zdravnik z bolnikom temeljito pogovori in ga natančno pregleda. Treba mu je odvzeti kri za preiskavo krvnih telesc in opraviti običajne biokemijske preiskave. Potrebno je tudi slikanje prsnih organov v dveh projekcijah. Vse druge preiskave naj se delajo ciljano in naj se osredotočijo na sumljiva znamenja in težave, ki jih bolnik morebiti ima in zaradi katerih je zaskrbljen.

Literatura

1. Mannell A. Update of experience with esophageal cancer: now and tomorrow. In: Delarue NC, Wilkins EW, Wong J eds. Esophageal Cancer, International trends in general thoracic surgery, Vol 4. D.C.- Toronto: The C.V. Mosby Company, 1988: 425-39.
2. Altorki NK, Girardi L, Shinner DB. Squamous cell carcinoma of the esophagus: therapeutic dilemma. World J Surg 1994; 18: 308-11.

3. Siewert JR: Oesophaguscarcinom 1988. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 1988; 2: 103.
4. Hölscher AH, Dittler HJ, Siewert R. Staging of squamous esophageal cancer: accuracy and value. *World J Surg* 1994; 18: 312-20.
5. Maerz LL, Deveny CW, Lopez RR. Role of computed tomographic scans in the staging of esophageal and proximal gastric malignancies. *Ann J Surg* 1993; 165: 558-60.
6. Ide H, Nakamura T, Hayashi K et al. Esophageal squamous esophageal cell carcinoma: Pathology and prognosis. *World J Surg* 1994; 18: 321-30.
7. Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Jizuka T. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 931-5.
8. Mc Caughan JS, Williams TE. Palliation of esophageal malignancy with photodynamic therapy. In: Delarue NC, Wilkins EW, Wong J eds. *Esophageal cancer, International trends in general thoracic surgery, Vol 4*. St. Louis - Washington D.C. - Toronto: The C.V. Mosby Company, 1988: 402-09.

RAK ŽELODCA

Stane Repše, M. Omejc, F. Jelenc, R. Juvan

Izvleček

Prikazana je problematika raka želodca: gibanje incidence, etiopatogeneza, patološke značilnosti, klasifikacija zgodnjega in napredovelega raka, klinična slika, diagnostika ter UICC TNM in R klasifikacija. Obširneje so opisane vrste in obseg radikalnih resekcij z limfadenektomijo in navedeni paliativni resekcijski in neresekcijski posegi. Predstavljena je shema sledenja operiranih bolnikov in ukrepi ob ponovitvi bolezni.

Uvod

Čprav incidenca raka želodca v razvitih zahodnih deželah že pol stoletja postopoma upada, je rak želodca zaradi visoke umrljivosti še vedno hud zdravstveni in socialno-ekonomski problem. Tudi v Sloveniji se incidenca raka želodca že tri desetletja postopoma manjša. Sedaj je rak želodca po pogostnosti zbolevanja na drugem mestu med malignimi obolenji prebavil, po umrljivosti pa na prvem mestu (1,2).

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Etiologija raka želodca ni pojasnjena. Na nastanek bolezni vplivajo endogeni (dednost) in eksogeni (okolje) dejavniki. Med eksogenimi dejavniki pripisujejo poseben pomen predvsem vrsti in načinu prehranjevanja, pripravi in hranjenju hrane, v zadnjem času pa tudi infekciji s *Helicobacter pylori*.

Prekancerozne spremembe na želodčni sluznici so adenomi, displazija II. in III. stopnje, intestinalna metaplazija tipa III, prekancerozna stanja pa so kronični gastritis tipa A s posledično perniciozno anemijo, Menetrierova bolezen in stanje po resekciji želodca zaradi benigne bolezni.

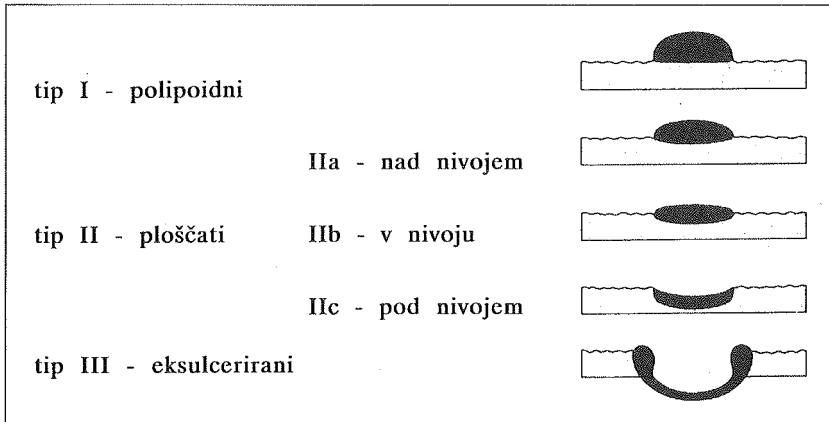
Razlikujemo zgodnji rak in napredovali rak želodca. Zgodnji rak je tisti, ki zajema samo mukozo (mukozni tip) ali mukozo in submukozo (submukozni tip), ne glede na morebitne zasevke. Zgodnji rak delimo po videzu lezije (makroskopsko/endoskopsko) po klasifikaciji Japonskega združenja za gastroenterološko endoskopijo iz 1962. leta v tri glavne tipe (Slika 1) (3):

Delež zgodnjega raka je zelo različen, v evropskih serijah ga je povprečno samo okrog 10-15%, v japonskih pa kar 50-60 % (4,5).

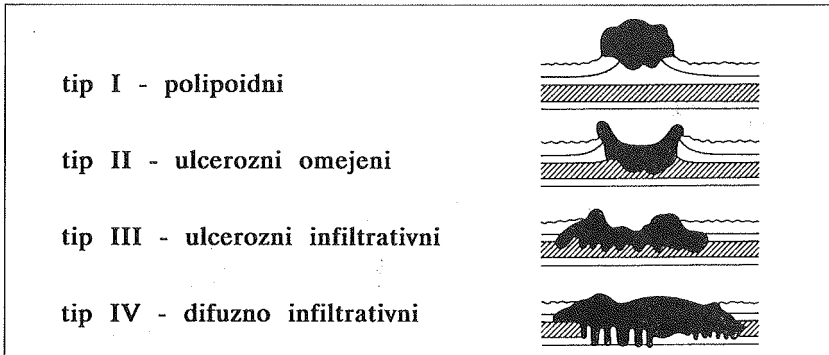
Napredovali rak želodca je tisti, ki prerašča submukozo in se vrašča v globlje sloje. Po Borrmannu ga delimo v štiri tipe (Slika 2) (3):

Glede na histološke značilnosti razvrščajo adenokarcinom želodca po različnih klasifikacijah. V Evropi se je uveljavila poleg WHO klasifikacije predvsem prognostično pomembna Laurenova klasifikacija, ki deli rak želodca na intestinalni in difuzni tip (6). Intestinalni tip raka po Laurenju je dobro omejen in odgovarja

Slika 1: Zgodnji rak želodca



Slika 2: Makroskopski tip napredovalega raka (Borrmann)



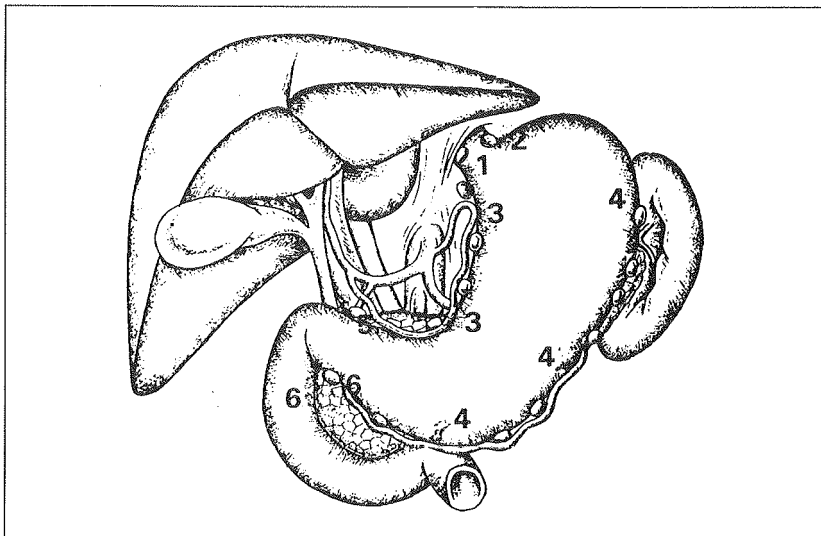
makroskopsko tipu I in II po Borrmannu. Difuzni tip raka pa je največkrat nejasno omejen, se širi praviloma submukozno daleč v na videz zdravo steno in odgovarja makroskopskemu tipu III in IV po Borrmannu.

Rak želodca raste infiltrativno. Zaseva limfogeno in hematogeno, z deskvamacijo pa lahko tvori tudi peritonealne zasevke. Limfogeno širjenje je najpogostejše. Limfo sprejema razvejan subserozni pletež iz limfnih rež, ki segajo do mukoze. Tako je razumljivo, da ima lahko že zgodnji rak posevke v bližnjih bezgavkah (mukozni tip v 3 % in submukozni tip v 15%).

Iz kirurških taktičnih razlogov delimo regionalne bezgavke po predlogu Japanese Research Society for Gastric Cancer v tri skupine (7):

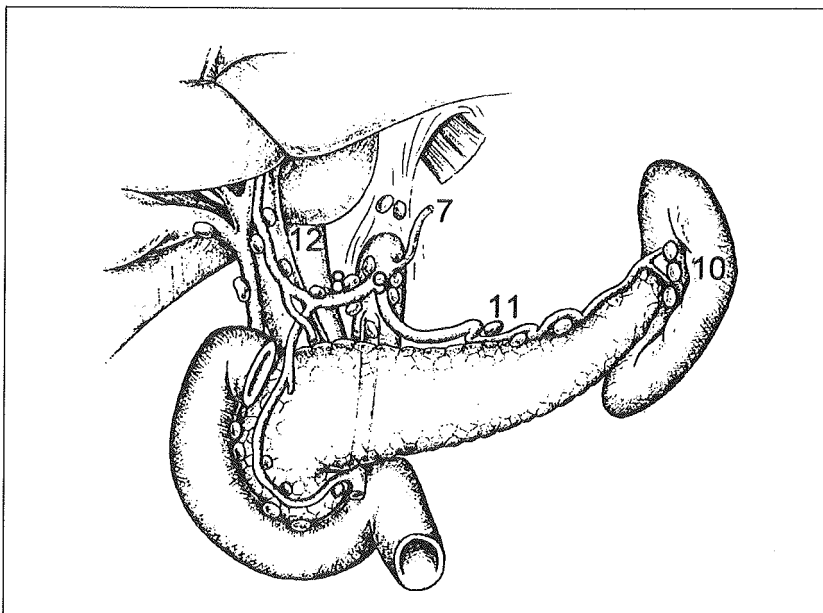
1. skupina so bezgavke, ki leže neposredno ob veliki in ob mali krivini želodca (Slika 3)

Slika 3: Prva skupina bezgavk



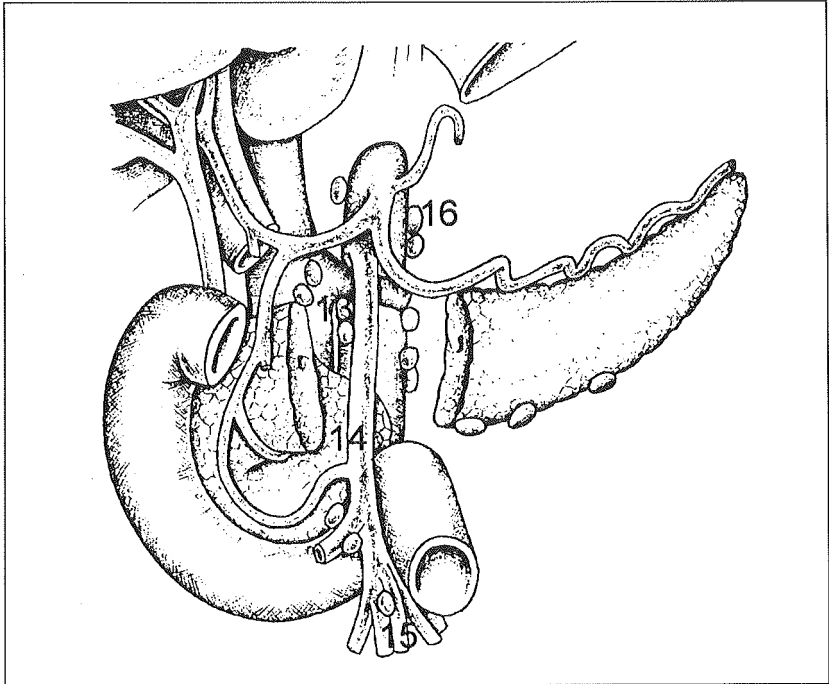
2. skupina so bezgavke ob velikih žilah želodca (Slika 4)

Slika 4: Druga skupina bezgavk



3. skupina so bezgavke, ki leže retropankreatično, paraaortalno, retroduodenalno in ob art. mezenteriki superior (Slika 5).

Slika 5: Tretja skupina bezgavk



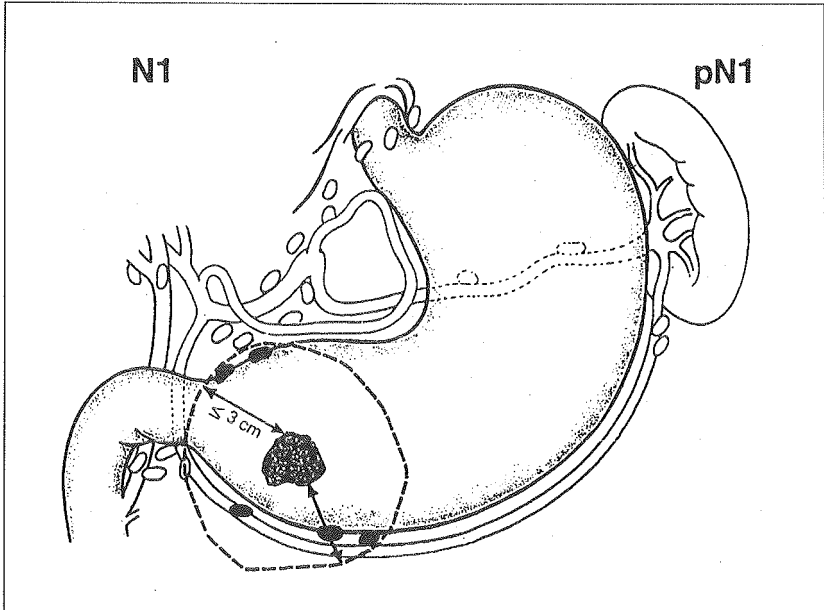
Najmanj 70 do 80% bolnikov z resektabilnim rakom želodca ima v času operacije že zasevke v bezgavkah. Pogostnost prizadetosti bezgavk je odvisna tudi od histološkega tipa tumorja (intestinalni tip v 60%, difuzni v 90%) in narašča z globino vrašcanja tumorja.

Perigastrične bezgavke in bezgavke ob velikih žilah, ki so oddaljene do tri cm od makroskopsko vidne meje tumorja (Slika 6), štejemo po UICC klasifikaciji med bezgavke I. reda (N1), perigastrične bezgavke in bezgavke ob velikih žilah, ki so oddaljene več kot tri cm od makroskopsko vidne meje tumorja (Slika 7), pa med bezgavke II. reda (N2). Prizadetost bezgavk 3. skupine pa velja za oddaljene metastaze in jih označujemo kot M1 (3).

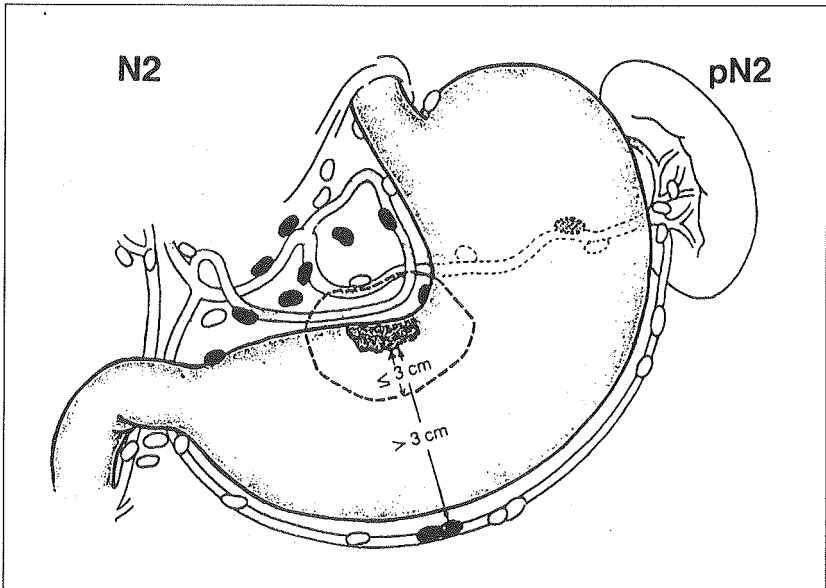
Hematogeno širjenje raka želodca je hitrejše in pogostejše pri difuznem tipu kot pri intestinalnem. Pri vdoru tumorskih celic v krvni obtok pride lahko do oddaljenih zasevkov kjerkoli v telesu, najpogosteje v jetrih, ki so prvi filter krvi iz portalnega povirja, pa tudi v pljučih, možganih in v kosteh.

Ko rak preraste želodčno serozo, pride z deskvamacijo celic do peritonealnega razsoja (Krukenbergov tumor) in karcinoze.

Slika 6: Bezgavke I. reda (N1)



Slika 7: Bezgavke II. reda (N2)



KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Zgodnji znaki raka želodca so neznačilni in jih zato največkrat prezre tako bolnik kot zdravnik. Le malo bolnikov poišče zdravnika v prvih tednih težav. Pri več kot polovici bolnikov je postavljena diagnoza šele 6 in več mesecev po nastopu težav, zato je večina operirana v zelo napredovalem stadiju bolezni. Ker presejanje celotne populacije ni mogoče, niti ni smiselno, je zgodnejšo diagnozo mogoče doseči samo z endoskopskimi pregledi rizičnih skupin in vseh simptomatskih bolnikov. Pri bolnikih, starejših od 30 let, z dispeptičnimi težavami, ki trajajo dalj kot 14 dni, je potrebno vedno narediti gastroskopijo in biopsijo sumljivih sprememb pred začetkom simptomatskega zdravljenja. Samo ob širokih indikacijah za gastroskopijo bomo zvišali odstotek bolnikov z odkritim zgodnjim rakom, saj dosegamo sedaj le skromnih 10-15%!

Endoskopija je osnovna diagnostična preiskava. Omogoča oceno velikosti tumorja na sluznici in lokalizacijo po tretjinah. Po makroskopskem videzu lahko klasificiramo dovolj zanesljivo tako zgodnji (japonska klasifikacija) kot napredovali rak (Borrmannova klasifikacija). Z odvzemom tkiva z robu tumorja (6-10 odvzemkov) dobimo material za patohistološko analizo, ki naj določi vsaj histološki tip tumorja po Laurenu in stopnjo diferenciranosti.

RTG kontrastna preiskava pride v poštev kot diagnostična metoda samo izjemoma, če endoskopija ni mogoča. Določeno prednost pa ima rentgenska preiskava za diagnozo submukozno rastoče oblike raka (skirozni tip).

Ultrazvok, računalniška tomografija in magnetna resonanca so za odkrivanje raka želodca neprimerni, omogočajo pa boljšo oceno razširjenosti bolezni (velikost primarnega tumorja, prizadetost bezgavk, oddaljeni zasevki). V zadnjem času pridobiva na veljavi endoskopska ultrazvočna preiskava, s katero lahko zelo zanesljivo ocenimo globino vraščanja tumorja v želodčno steno in prizadetost bližnjih bezgavk.

Laparoskopija je dobra metoda za predoperativno oceno razširjenosti tumorja. Pomembna postaja predvsem pri napredovanih stadijih, ker zmanjša število eksplorativnih laparotomij in omogoča razvrščanje bolnikov za neoadjuvantno kemoterapijo.

UICC KLASIFIKACIJA, ZAMEJITEV BOLEZNI IN OCENA SPLOŠNE IN TUMORSKE OPERABILNOSTI

Za zamejitev bolezni je splošno uveljavljena UICC TNM klasifikacija tumorjev, pri kateri T označuje globino vraščanja tumorja, N prizadetost bezgavk in M zasevke. Klinično zamejitev bolezni (cTNM stadij) in s tem tumorsko operabilnost (resektabilnost) določimo v predoperativnih diagnostičnih postopkih. Operater oceni razširjenost bolezni med operacijo in določi kirurški TNM stadij (sTNM). Klinični oceni - tako cTNM kot sTNM - sta nezanesljivi. Šele patohistološki pregled vsega izrezanega tkiva omogoči zanesljivo opredelitev zamejitve bolezni. Patološki TNM stadij (pTNM) je dokončen.

Za oceno uspešnosti zdravljenja in napoved prognoze je poleg TNM klasifikacije pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na rezidualni tumor po resekciji:

R0: ni rezidualnega tumorja

R1: mikroskopsko potrjen rezidualni tumor (ocena patologa)

R2: makroskopsko viden rezidualni tumor (ocena kirurga)

R0 resekcija je po histoloških kriterijih radikalna, R1 in R2 resekciji pa sta samo paliativni.

Pred operacijo je potrebno narediti osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, biokemične preiskave, urin), RTG prsnih organov in EKG ter oceniti pljučne funkcije, po čemer lahko ugotovimo splošno operabilnost bolnika.

Splošna inoperabilnost je danes izjemno redka, tumorska inoperabilnost (nerezektabilnost) pa je zaradi kasne diagnoze še vedno med 10-25%.

ZDRAVLJENJE

Samo kirurško zdravljenje zagotavlja bolniku z rakom želodca možnost ozdravitve, vendar le v primeru, če z operacijo odstranimo ves tumor, z delom želodca v zdravo in vse prizadete bezgavke. Taka operacija je radikalna (R0 resekcija) in potencialno kurativna. Pri lokalno napredovalem tumorju, kjer R0 resekcija ni mogoča, je pri splošnem dobrem stanju bolnika smiselna neoadjuvantna (predoperativna) kemoterapija in operacija v intervalu. Če neoadjuvantna terapija ni izvedljiva, je smiselno bolnika operirati in narediti vsaj paliativno resekcijo (R2). Pri bolnikih v slabem splošnem stanju, z lokalno napredovalim stadijem, kjer pričakujemo preživetje samo nekaj mesecev, je operativno zdravljenje smiselno samo pri grozečih komplikacijah (krvavitev, stenoza, perforacija). Pri raku z oddaljenimi zasevki je smiselna samo kemoterapija brez operacije.

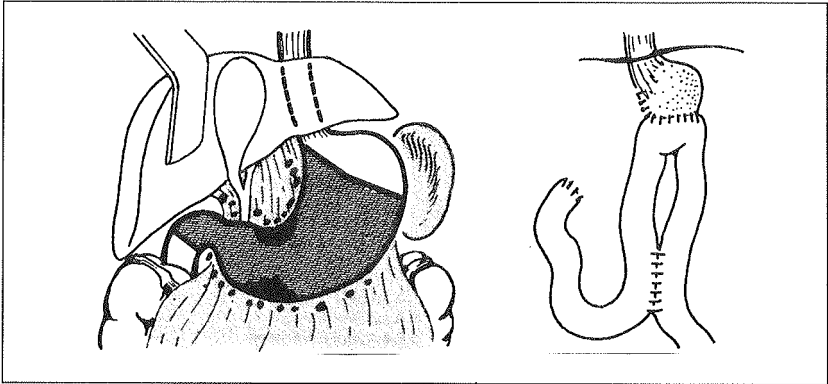
Kirurško zdravljenje

Radikalne operacije

Standardni radikalni operaciji pri raku želodca sta distalna subtotalna resekcija želodca in totalna gastrektomija. Distalna subtotalna resekcija želodca ali razširjena distalna subtotalna resekcija je dovoljena pri intestinalnem tipu raka v spodnji in v srednji tretjini želodca, kjer je mogoče doseči 4-6 cm širok varnostni rob v oralni smeri, in pri majhnem raku difuznega tipa v spodnji tretjini želodca, kjer je mogoče doseči 6-8 cm širok varnostni rob v oralni smeri. Pri vseh drugih lokalizacijah in pri večjem raku difuznega tipa je potrebna totalna ali razširjena totalna gastrektomija. Pri raku na kardiji je potrebna ezofagogastrektomija.

Distalna subtotalna resekcija želodca pomeni odstranitev distalne 4/5 želodca s pilorusom in z delom proksimalnega dvanajstnika, s pripadajočim omentum majusom in minusom in z vsemi bezgavkami 1. in 2. skupine (D2 limfadenektomija) v monobloku. Distalna resekcijska linija naj poteka čim nižje na dvanajstniku (2 do 3 cm pod pilorusom), oralna resekcijska linija na mali krivini tik pod kardijo, na veliki krivini pa nad levo arterijo gastroepiploiko. Rekonstrukcija po subtotalni resekciji je praviloma z antekolično gastrojejunostomijo in EEA po Braunu (Slika 8) ali z Roux-Y vijugo.

Slika 8: Distalna subtotalna resekcija želodca in rekonstrukcija Billroth II



Proksimalno resekcijo želodca smo zaradi slabih rezultatov opustili.

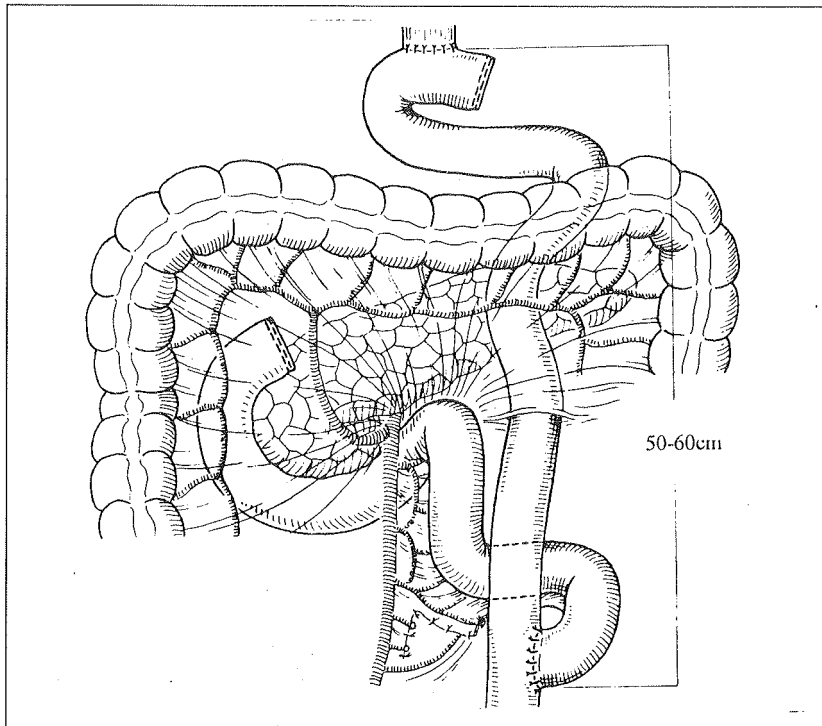
Totalna gastrektomija pomeni odstranitev celega želodca z delom distalnega požiralnika, bulbosa dvanajstnika, omentum majusa in minusa, z vsemi pripadajočimi bezgavkami 1. in 2. skupine (D2 limfadenektomija) v monobloku. Pri totalni gastrektomiji pogosto odstranimo tudi vranico, čeprav so mnenja o nujnosti splenektomije deljena. Splenektomija pa je nujna pri raku na strani velike krivine in na kardiji, ker poteka limfna drenaža tega predela v smeri hilusa vranice in ob art. lienalis.

Načini rekonstrukcije po totalni gastrektomiji so številni. V karcinomski kirurgiji se je najbolj uveljavila običajna rekonstrukcija z retrokolično, 50-60 cm dolgo, izolirano Roux-Y vijugo (Slika 9) in terminolateralno ezofagojejunoanastomozo.

Z rutinsko rabo spenjalnikov (staplerjev) se je število pooperativnih komplikacij zaradi dehiscenc ezofagojejunoanastomoz bistveno zmanjšalo. Pri napredovalih stadijih (T3) in pri preraščanju tumorja na sosednje organe (T4) je za R0 resekcijo včasih potrebna in tudi smiselna razširjena subtotalna ali razširjena totalna gastrektomija, to je monoblok resekcija želodca, z deli sosednjih organov (rep in korpus pankreasa, dvanajstnik in glava pankreasa, prečno široko črevo, desna stran širokega in del prečnega črevesa, del levih jeter - 2. in 3. segment), izjemoma pa tudi evisceracija celega levega zgornjega kvadranta s suprarenalko (LUAE operacija).

Sistematična limfadenektomija je postala v zadnjih letih sestavni del operacije raka želodca. Pri totalni gastrektomiji predstavlja odstranitev vseh bezgavk 1. in 2. skupine (D2 limfadenektomija) v monobloku standardno operacijo. Razširjena limfadenektomija pa pomeni še dodatno odstranitev bezgavk 3. skupine (D3 limfadenektomija). Pri 70 do 80 % bolnikov z rakom želodca so v času operacije že zasevki v bezgavkah. Pogostnost zasevkov v bezgavkah je odvisna od tipa raka (difuzni tip v 90%, intestinalni tip v 60%) in globine infiltracije tumorja. Po UICC klasifikaciji predstavljajo perigastrične bezgavke, ki so oddaljene od tumorja do 3 cm, prvi red bezgavk (N1), perigastrične bezgavke, ki so

Slika 9: Rekonstrukcija po totalni gastrektomiji - Roux-Y



oddaljene več kot 3 cm od tumorja in bezgavke ob velikih žilah pa drugi red bezgavk (N2). Prizadetost bezgavk 3. skupine se šteje za oddaljene metastaze, te pa so po UICC klasifikaciji označene z M1. Limfadenektomija omogoča natančno zamejitev bolezni, zvišuje število R0 resekcij, znižuje število lokalnih recidivov in zvišuje preživetje (8).

Paliativni posegi

S paliativnimi posegi poizkušamo izboljšati kakovost preostalega življenja neozdravljivo bolnemu in preprečiti hujše komplikacije bolezni, predvsem stenozo in krvavitev. Paliativni posegi so lahko neoperativni ali operativni.

Endoskopsko zdravljenje stenoz z vstavitvijo endoproteze in endoskopska rekanalizacija z laserjem prideta v poštev pri neresektabilnih procesih na kardiji.

Tudi s paliativno resekcijo (R2) lahko izboljšamo kakovost bolnikovega preostalega življenja in zmanjšamo možnost komplikacij.

Če resekcija ni mogoča, proces pa je v distalni polovici želodca in obstaja nevarnost stenoz, je potrebno narediti obhodno gastroenteroanastomozo. Pri neresektabilnem procesu v zgornji tretjini pa je smiselna hranilna gastrostomija.

Rezultati operativnega zdravljenja

S standardizacijo operativnih metod, uporabo avtomatskih šivalnikov, zboljšanjem pred-, med- in pooperativnega nadzora in zdravljenja bolnikov sta se obolevnost in smrtnost bistveno zmanjšali. Smrtnost zaradi subtotalnih resekcij bi morala biti danes pod 5%, zaradi totalnih gastrektomij pa manj kot 10%. Celokupna 30-dnevna smrtnost v naši seriji 373 reseciranih bolnikov z rakom želodca v obdobju 1987-1992 je bila 8,8%.

Za prognozo bolnikov z reseciranim želodcem pa je poleg tumorskega stadija pomembna predvsem R-klasifikacija. Pri R0 resekciji je 5-letno preživetje okrog 45%, po paliativni R1 in R2 resekciji pa praktično nihče ne preživi 5 let.

Pooperativna smrtnost po neresekcijskih posegih je bistveno višja, praviloma nad 20%, preživetje pa je običajno samo nekaj mesecev.

SLEDENJE BOLNIKOV IN REHABILITACIJA

Po radikalni (R0), predvidoma kurativni operaciji zaradi raka želodca je zdravnikova pozornost usmerjena predvsem v obvladovanje posledic resekcije oz. gastrektomije, z njenimi specifičnimi težavami, in v skrb za čim boljše kakovost bolnikovega življenja. Ti bolniki se morajo hraniti v pogostih, manjših obrokih, z beljakovinsko bogato hrano. Potrebno je dodajanje vitaminov, mineralov in železa. Po totalni gastrektomiji je obvezno dodajanje vitamina B12. Pri paliativno operiranih bolnikih je smiselno samo simptomatsko zdravljenje, lajšanje bolečin in vzdrževanje psihičnega ravnovesja.

Kontrolo laboratorijskih vrednosti (hemogram, biokemične preiskave, železo) opravljamo vsake tri mesece v prvem letu po operaciji, nato na pol leta. Kontrolna endoskopija je umestna samo po subtotalni resekciji zaradi morebitnega recidiva na anastomozi ali na krnu, in to praviloma v prvem letu po resekciji.

Radikalno operirani bolnik je po rehabilitaciji v zdravilišču ali doma in po bolniškem dopustu (6 - 8 mesecev) lahko ponovno delazmožen, če ne opravlja težjega fizičnega dela. Pri tem je treba ravnati predvsem v skladu z bolnikovimi željami.

Ponovitev bolezni

Endoluminalni recidiv po subtotalni resekciji želodca, ki ga je moč operativno zdraviti, je redkost. Lokoregionalnega recidiva bolezni, ki je najpogostejši, pa praviloma s kirurškimi merami ni moč obvladati.

Dokazan recidiv je indikacija za simptomatsko zdravljenje in morebiti za kemo- in/ali radioterapijo.

Zaključek

Rak želodca je v Sloveniji hud zdravstveni in socialno-ekonomski problem. Edino možnost ozdravitve nudi radikalna operacija. Celokupno relativno petletno preživetje vseh bolnikov je kljub vse večjemu številu reseciranih še vedno majhno, po podatkih Registra raka za Slovenijo samo okrog 18%. Napredek na tem področju je ob upoštevanju vseh sodobnih načel operativnega in sistemskega zdravljenja mogoč predvsem z zgodnejšim odkrivanjem bolezni.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
2. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti želodčnega raka v Sloveniji. In: Repše S ed. Kirurgija želodca. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola 1995:75-81.
3. Beger HG, Buechler M, Bittner R, Queisser W, Karstens JH. Tumoren des Gastrointestinaltraktes - Magen-Karzinom. In: Herfarth Ch, Schlag P eds. Richtlinien zur operativen Therapie maligner Tumoren. Graefefing: Demeter, 1992:79-86.
4. Roder JD, Boettcher K, Siewert JR, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Cancer Study Group. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993;72:2089-92.
5. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery and its limits to radicality. *World J Surg* 1987; 11:418-25.
6. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-6.
7. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. Tokio: Kanehara, 1995.
8. Siewert JR, Boettcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Cancer Study Group. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Brit J Surg* 1993;80:1015-8.

RAK ŠIROKEGA ČREVEESA IN DANKE

Franc Jelenc, S. Repše, Z. Štor, M. Omejc, R. Juvan

Izvleček

Incidenca raka širokega črevesa in danke v Sloveniji hitro narašča. Na preživetje bolnikov lahko vplivamo z boljšo predoperativno diagnostiko, radikalnimi kirurškimi posegi in s sistemskim zdravljenjem. V prispevku je prikazana diagnostika raka, opisane so vrste kirurških posegov, predstavljeni so rezultati operativnega zdravljenja, shema nadziranja operiranih bolnikov po končanem zdravljenju in zdravljenje ponovitev bolezni.

Uvod

V Registru raka za Slovenijo je bilo v letu 1993 ugotovljenih 843 novih bolnikov, 431 moških in 412 žensk. Rak širokega črevesa in danke je bolezen starejših ljudi in je v Sloveniji med malignomi po pogostnosti na drugem mestu, pri moških za pljučnim rakom in pri ženskah za rakom dojke (1). Čeprav se rak širokega črevesa in danke od raka drugih delov prebavil razlikuje po ugodnejši prognozi, je žal pri naših bolnikih bolezen ugotovljena večinoma šele v napredovali obliki.

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Etiologija raka širokega črevesa in danke ni pojasnjena. Vzroke naraščanja incidence iščejo epidemiologi v genetski predispoziciji in vplivih okolja. Poudarjajo zaščitno vlogo uživanja zelenjave pri preprečevanju nastanka raka širokega črevesa in danke (2).

Rak širokega črevesa in danke v večini primerov vznikne iz benignih neoplastičnih polipov. Polipi so prekancerozne lezije, ki včasih že vsebujejo invazivni karcinom, zato jih je potrebno zgodaj odkrivati in odstranjevati. Zaradi nagnjenosti k nastajanju novih polipov je pri bolnikih smiselno redno endoskopsko nadziranje in odstranjevanje polipov (3).

Med skupine bolnikov z visokim tveganjem za nastanek raka širokega črevesa in danke prištevamo: bolnike z družinsko adenomatozno polipozo kolona, z dednimi družinskimi nepolipoznimi sindromi (Lynch I in Lynch II), bolnike s kroničnimi vnetnimi črevesnimi boleznimi in bolnike po operacijah raka širokega črevesa in danke ter njihove potomce (4).

Rak širokega črevesa in danke se pojavlja v štirih oblikah: polipoidni, ulcerozni, infiltrativni in cirkularni. Glede na histološki tip so povečini adenokarcinomi, pečatnocelični in nevroendokrini karcinom sta manj pogosta.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Kljub boljšim možnostim za zgodnje odkrivanje in zdravljenje bolezni pri večini bolnikov še vedno ugotovljamo bolezen šele v napredovali fazi.

Pri raku desne polovice širokega črevesa je lahko prvo znamenje anemija. Krvavitve v blatu je največkrat okultna. Anemija je lahko posledica drugih bolezni (hemeroidov, analne fisure, divertikuloze, kroničnih vnetnih črevesnih bolezni, angiodisplazij).

Rak leve polovice raste najpogosteje cirkularno, zato se prej pojavijo znaki obstrukcije: krčevite bolečine, zapeka in driske. Za rak danke so značilni sprememba ritma odvajanja, bolečine in tenezmi.

Včasih zatipamo pri kliničnem pregledu tumor. Digitalni rektalni pregled mora biti del fizikalnega pregleda bolnika.

Pri vsaki krvavitvi z blatom ali pri nepojasneni sideropenični anemiji pri bolniku, starejšem od 40 let, moramo potrditi ali izključiti malignom.

Kolonoskopija je najbolj občutljiva in specifična preiskava. Omogoča nam ugotavljanje lezij, biopsije sumljivih sprememb in istočasno elektroresekcijo polipov (5).

Irigrafija z dvojnim kontrastom je metoda, ki nam omogoča prikaz črevesa v 95%. Slaba stran te preiskave je, da ne moremo narediti biopsij in odstranjati polipov.

Z ultrazvočno preiskavo, ki je največkrat prva preiskava, odkrijemo že napredovalega raka širokega črevesa, zasevke v jetrih in povečane bezgavke.

Ultrazvočna hidrokolon preiskava je primerna za odkrivanje in za ocenjevanje velikosti tumorja in globine infiltracije tumorja v steni črevesa (6).

Endoskopska ultrazvočna preiskava nam služi za predoperativno oceno lokalne razširjenosti raka danke.

S CT in MR ugotavljamo lokalno razširjenost raka širokega črevesa in danke in prisotnost zasevkov.

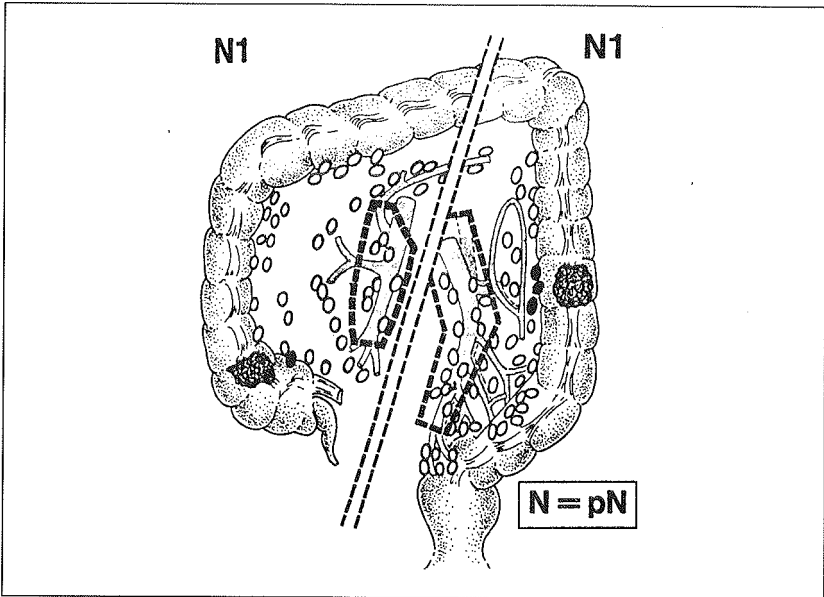
UICC KLASIFIKACIJA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Za izbiro primernega načina zdravljenja, primerjavo rezultatov zdravljenja in ugotavljanje prognoze bolezni je potrebna enotna klasifikacija bolezni.

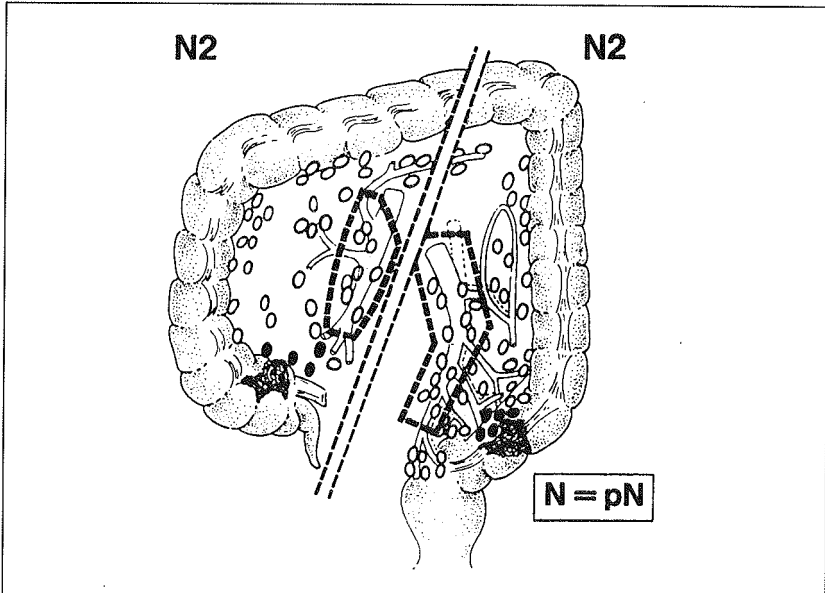
Pri nas je bila dolgo časa v veljavi Dukesova klasifikacija raka širokega črevesa in danke. Sedaj se uporablja UICC TNM klasifikacija, ki temelji na treh dejstvih:

1. primarni tumor (T) izraža globino vraščanja tumorja,
2. regionalne bezgavke (N) so ob steni črevesa in ob velikih žilah (Slika 1, 2, 3),
3. oddaljeni zasevki (M)

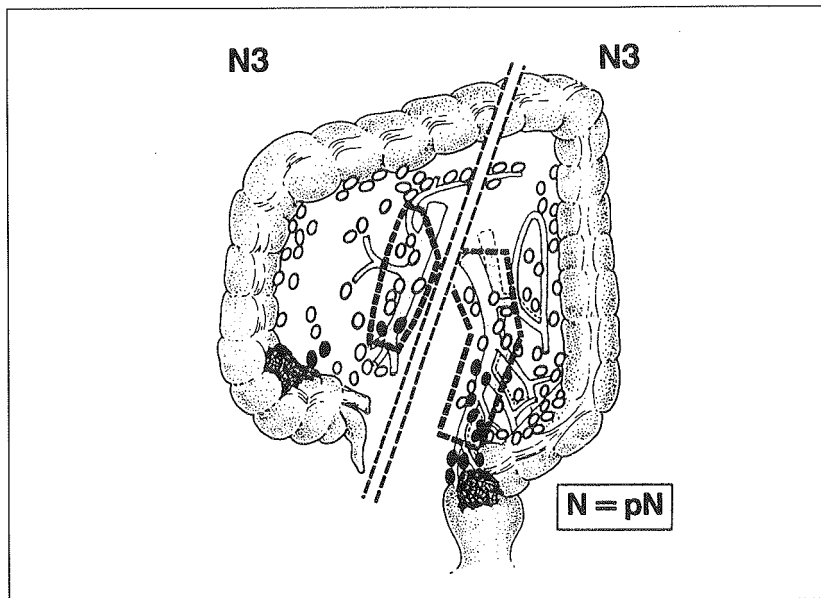
Slika 1: N1 - zasevki v 1 do 3 bezgavkah ob širokem črevesu ali danki



Slika 2: N2 - zasevki v 4 ali več bezgavkah ob širokem črevesu ali danki



Slika 3: N3 - zasevki v bezgavkah ob velikih žilah



Rak širokega črevesa in danke raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in se hematogeno širi po telesu, najpogosteje v jetra. Ko rak preraste steno črevesa, pride do peritonealnega razsoja.

Klinično zamejitev bolezn (cTNM stadij) določimo s preiskavami pred operacijo. Operater oceni razširjenost bolezn med operacijo in določi kirurški stadij bolezn (sTNM). Dokončno zamejitev bolezn določi patolog na osnovi patohistološkega pregleda (pTNM).

Za napoved prognoze je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na rezidualni tumor po resekciji:

R0: ni rezidualnega tumorja

R1: mikroskopsko potrjen rezidualni tumor

R2: makroskopsko viden rezidualni tumor (ocena kirurga)

Samo R0 resekcija je radikalna, R1 in R2 sta paliativni resekciji (7).

ZDRAVLJENJE

Radikalna resekcija (R0) je edina metoda, ki nudi bolniku možnost ozdravitve.

Pri radikalni operaciji odstranimo del črevesa s tumorjem v zdravo, z vsemi pripadajočimi bezgavkami. Pri lokalno napredovalem tumorju, ko radikalna odstranitev ni mogoča, je pri dobrem splošnem stanju smiselna neoadjuvantna kemoterapija ali obsevanje in operacija v intervalu. Pri bolnikih v slabem splošnem stanju, z rakom v napredovalem stadiju, se odločimo za operacijo le pri komplikacijah, ki ogrožajo življenje (ileus, perforacija).

Bolnika moramo na operacijo pripraviti. Naredimo osnovne laboratorijske preiskave, rtg pregled prsnih organov in EKG.

Pred operacijo določimo tudi nivo tumorskih označevalcev v krvi (CEA in CA 19-9).

Preoperativna priprava širokega črevesa in danke z mehanskim očiščenjem črevesa in perioperativna antibiotična zaščita zmanjšata morbiditeto in mortaliteto po operacijah zaradi raka.

Kirurško zdravljenje

Radikalne operacije

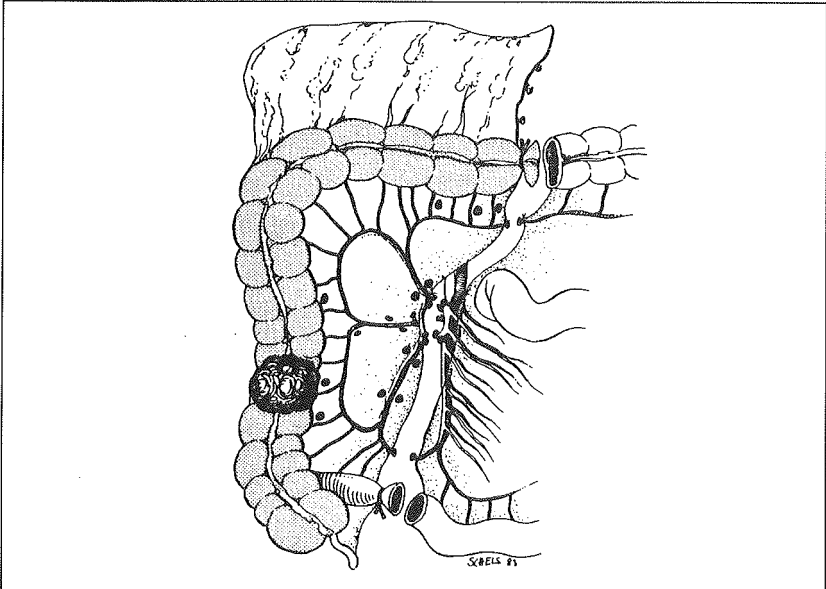
Standardna radikalna resekcija je resekcija dela črevesa s tumorjem, mezenterijem in vsemi bezgavkami ter radikularna prekinitev pripadajočih žil. Taka operacija je indicirana samo pri nižjih T in N kategorijah (T1-2, N0-1).

Pri razširjeni radikalni resekciji odstranimo poleg dela črevesa s tumorjem tudi obe sosednji drenažni področji. Indicirana je v primerih, ko je rak na takem mestu, da je verjetnost prizadetosti sosednjih drenažnih področij večja.

O multivisceralni resekciji govorimo, kadar poleg resekcije dela črevesa s tumorjem odstranimo še sosednje organe ali dele organov, v katere se tumor vrašča. Za tako operacijo se odločimo pri T4 tumorjih, z namenom, da bi bila resekcija čim bolj radikalna (R0) (8).

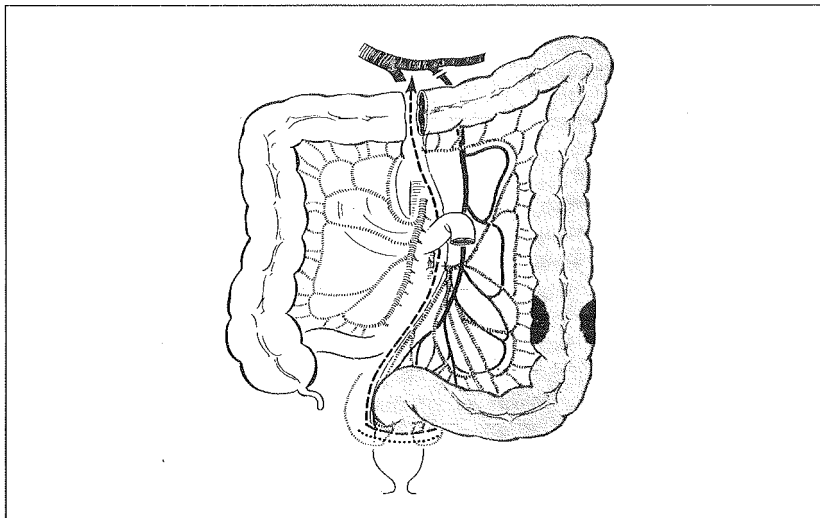
Pri raku cekuma, ascendentnega kolona in hepaticne fleksure naredimo desno hemikolektomijo (Slika 4).

Slika 4: Desna hemikolektomija



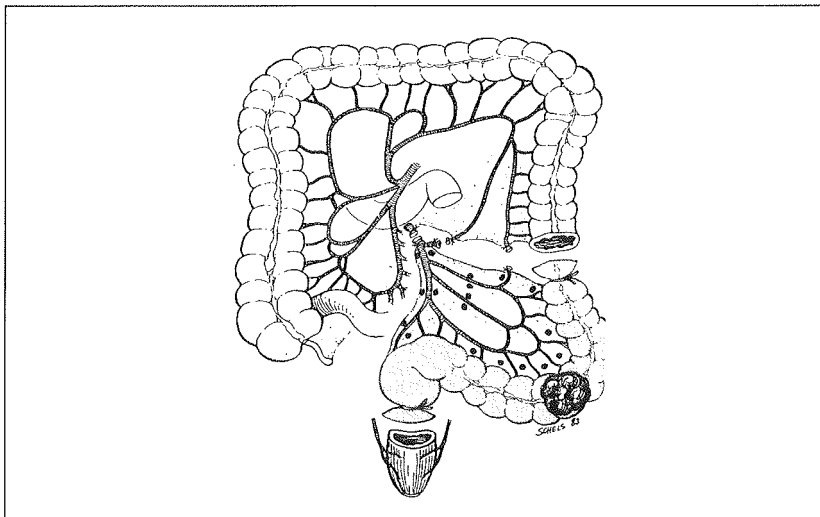
Leva hemikolektomija je operativen poseg pri rakih lienalne fleksure, descendentnega kolona in proksimalnega dela sigme (Slika 5).

Slika 5: Leva hemikolektomija



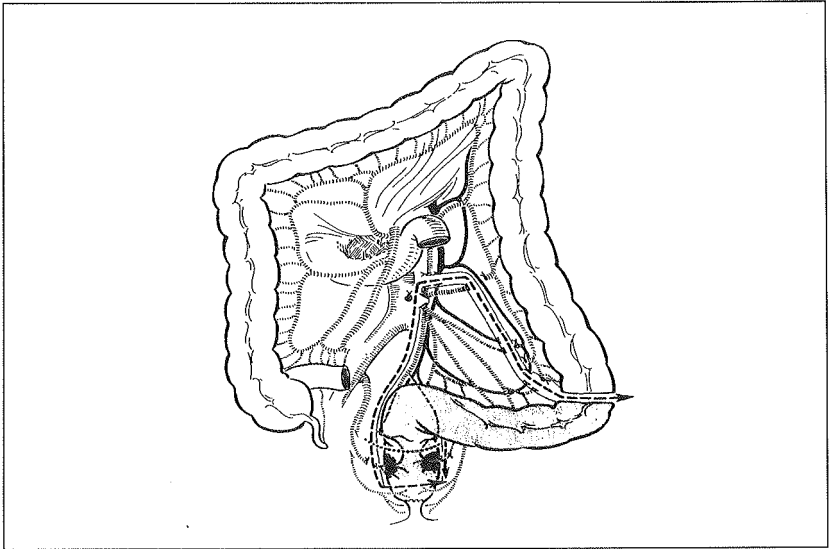
Resekcija sigme naredimo pri raku sigme (Slika 6).

Slika 6: Resekcija sigme

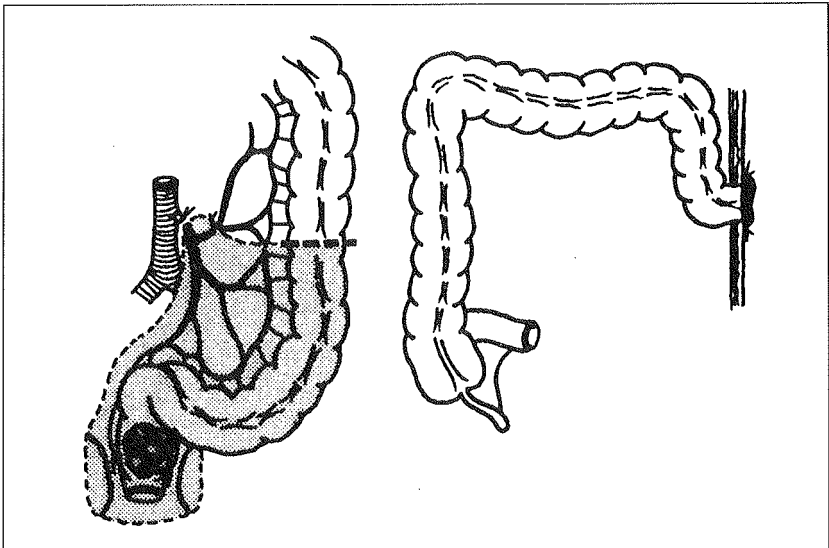


Pri raku zgornje tretjine danke izvedemo sprednjo (anteriorno) resekcijo, pri raku srednje tretjine nizko sprednjo resekcijo ali ekscizijo danke, pri raku spodnje tretjine pa ekscizijo (amputacijo) danke (Slika 7, 8).

Slika 7: Sprednja in nizka sprednja resekcija



Slika 8: Abdominoperinealna ekscizija danke



Pri dobro diferenciranem raku spodnje tretjine danke, ki ima premer do 2 cm, brez zasevkov v bezgavkah, se odločimo za transanalno operacijo. Resekcijski robovi morajo potekati v zdravem. Kasneje so potrebne redne endoskopske in endo-UZ kontrole.

Paliativni posegi

Pri tumorjih, kjer radikalna operacija ni mogoča, poizkušamo s paliativnimi posegi izboljšati kakovost življenja in preprečiti komplikacije bolezni, kot sta stenoza in krvavitev.

S paliativno resekcijo (R2) lahko izboljšamo kakovost življenja in zmanjšamo možnost komplikacij.

V primerih lokalne inoperabilnosti raka širokega črevesa lahko vzpostavimo prehodnost črevesa z obhodnimi anastomozami (by-pass). Pri nizko ležečih tumorjih danke moramo narediti stomo, izpeljati črevo navzven.

S krio-, elektro- in fotokoagulacijo želimo sprostiti prehodnost črevesa in zaustaviti krvavitev pri bolnikih z rakom danke, pri katerih ni možno radikalno zdravljenje.

Rezultati operativnega zdravljenja

V obdobju od 1. 1. 1989 do 31. 12 1993 smo na oddelkih kirurške gastroenterološke klinike v Kliničnem centru operirali 609 bolnikov z rakom širokega črevesa in danke, 347 (56,9%) moških in 262 (43,1%) žensk. Pri 165 bolnikih je bil rak lokaliziran v danki, pri 140 na sigmi, na drugih delih širokega črevesa je bila porazdelitev enakomerna. V 30 dneh po operaciji je umrlo 49 bolnikov (pooperativna smrtnost je bila 8%). Od kirurških komplikacij je bilo 5,3 % dehiscenc anastomoze, več je bilo vnetij v rani (13,8%), manj pa intraabdominalnih abscesov (1,9%), peritonitisev (2,8%), ileusov (1,6%) in krvavitev (1,6%). Celokupno 5-letno preživetje vseh operiranih bolnikov je bilo 45,2%, 48,9 % pri raku širokega črevesa in 37,2 % pri raku danke. 5-letno preživetje bolnikov z R0 resekcijo je bilo 58,3%, preživetje bolnikov z R2 resekcijo je bilo 10,5%. V fazi zgodnjega raka (kategorija pT1) je bilo operiranih le 14 (3,1%) bolnikov, pri 220 (51,4%) v času operacije ni bilo metastaz v regionalnih bezgavkah.

SPREMLJANJE BOLNIKOV

Cilj spremljanja bolnikov po operaciji raka širokega črevesa in danke je zgodnje odkrivanje recidiva in zmanjšanje morbiditete po operaciji. Še vedno je odprto vprašanje, ali je mogoče z rednimi kontrolami, z odkritjem in zdravljenjem recidiva v asimptomatski fazi izboljšati preživetje bolnikov (9).

Kontrolni pregledi naj bodo prvi dve leti po operaciji na tri mesece, v naslednjih treh letih na šest mesecev in po petih letih enkrat letno. Poleg usmerjene anamneze in kliničnega pregleda določamo vrednosti CEA in CA 19-9. V diagnostiki recidiva uporabljamo UZ, CT in MR preiskave.

S kolonoskopijo odkrijemo recidiv na anastomozi, polipe in sinhrono karcinome, kadar pred operacijo ni bila narejena totalna kolonoskopija, in tudi meta-

hrone karcinome. Rektoskopija in kolonoskopija sta smiselni prvo leto po operaciji, kasneje pa glede na klinično sliko.

Posebno pozornost moramo posvetiti bolnikom z izpeljanim črevesom. Bolnik mora biti ob odpustu iz bolnišnice toliko samostojen, da sam skrbi za stomo, in mora biti seznanjen z možnimi zapleti. Važno je sodelovanje med bolnikom, kirurgom in stomaterapevtom.

Ponovitev bolezni

Ponovitve bolezni in metastaze so največji problem po operacijah raka širokega črevesa in danke, saj vplivajo na prognozo bolezni in kakovost življenja.

Nastanek recidiva je odvisen od stadija in lokalizacije bolezni, od stopnje diferenciranosti in od operacije primarnega tumorja. Polovica recidivov se pojavi v prvih 18 mesecih, 80-90 % pa po treh letih po operaciji. Subjektivne težave, kot so bolečine v križu, tenezmi, kri v blatu in hujšanje so pogosto že kasni znaki. Naraščanje vrednosti tumorskih označevalcev (CEA, CA 19-9) nas napoti k iskanju recidivov (9).

Rezultati operativnega zdravljenja recidivnih tumorjev so slabi, saj le malo bolnikov lahko operiramo radikalno, pri večini pa je operacija le paliativna.

Zaključek

Zbolevnost za rakom širokega črevesa in danke v Sloveniji narašča. 5-letno preživetje operiranih bolnikov je še vedno nižje od preživetja bolnikov, kot jih v večjih serijah navajajo nekatere zahodne države. Izboljšanje rezultatov je mogoče doseči z zgodnejšim odkrivanjem bolezni, ob upoštevanju sodobnih načel operativnega zdravljenja.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1993. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1996.
2. McIntosh G, Young G. Diet and large bowel cancer prevention. *Cancer Forum* 1995; 19: 160-3.
3. Fenoglio CM, Pascal RR. Colorectal adenomas and cancer: pathologic relationships. *Cancer* 1982; 50: 260-8.
4. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P et al. Genetics, national history, tumor spectrum, and pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer: an update review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
5. Liegerman D, Smith F. Screening asymptomatic subjects for colon malignancy with colonoscopy. *Am J Gastroenterology* 1991; 86: 946-51.
6. Thoeni RF. Colorectal cancer: Cross-section imaging for staging of primary tumor and detection of local recurrence. *AJR* 1991; 156: 909-15.

7. Gall FP, Hermanek P. Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des colorectalen Carcinoms. *Chirurg* 1992; 63: 227-34.
8. Siewert JR, Fink U. Multimodale Therapieprinzipien bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 1992; 63: 1242-50.
9. Ekman CA, Gustavson J, Henning A. Value of a follow-up study of recurrent carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 895-7.
10. Phillips RKS, Hittiger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following curative resection for large bowel cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 17-23.

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Vladislav Pegan

Izvešček

Rak trebušne slinavke spada med najbolj maligne in težko ozdravljive bolezni prebavil. Kirurška terapija je žal redko edina, ki lahko ozdravi bolnika. Težnje po izboljšanju prognoze bolnikov z rakom trebušne slinavke so v zadnjem desetletju doprinesle k boljšim dolgoročnim rezultatom.

Uvod

Rak trebušne slinavke k sreči ni prav pogost. V Sloveniji je njegov delež med vsemi rakavimi obolenji le 3 %. Leta 1992 je bilo v Sloveniji na novo odkritih 108 moških in 103 ženske z rakom trebušne slinavke, skupna incidenca je bila torej 211 bolnikov (1). Zdravljenje tega raka je v prvi vrsti kirurško. Kljub hitremu razvoju predvsem slikovne diagnostike, je resekcija ob postavitvi diagnoze možna le v približno 20 % (2). To pomeni, da so zgodnji simptomi povsem neznačilni. Žal pa je tudi prognoza bolnikov, kjer je resekcija še možna, skrajno neugodna. Čeprav ne poznamo etiologije raka trebušne slinavke, pa vemo, da obstajajo nekateri tako imenovani »rizični faktorji«. To so pretirano kajenje in uživanje alkohola, sladkorna bolezen in kronični pankreatitis. Kljub slabim uspehom zdravljenja raka trebušne slinavke se prognoza bolnikov počasi, a vztrajno izboljšuje. Večina poročil še vedno navaja petletno preživetje pod 10 % (3), pojavljajo pa se že tudi mnogo bolj optimistične statistike, ki navajajo celo do 25 % preživetje po operaciji (4, 5, 6). Učinkovitejše zdravljenje je rezultat večjega števila činiteljev. Žal med njimi ni na vidnejšem mestu zgodnjega odkrivanja bolezni. Marsikaj pa je bilo storjenega za čim natančnejšo zamejitev bolezni pred operacijo, izpopolnjena je bila tehnika operativnega posega, predvsem v smislu radikalnosti, močno se je zmanjšala pooperativna smrtnost, svoj delež pa so verjetno prispevali tudi uspehi z adjuvantno radiokemoterapijo.

Upoštevajoč letno incidenco bolnikov z rakom trebušne slinavke v Sloveniji in le približno 20-odstotno operabilnost tumorjev, lahko pričakujemo, da bomo letno zdravili s kirurško resekcijo 30 do 40 bolnikov. Radikalne resekcije pri raku trebušne slinavke so zahtevni posegi, ki zahtevajo tako velike izkušnje in znanje operaterja kot tudi visoko raven pooperativne terapije. Relativno majhno število teh bolnikov naj bi se torej zdravilo le na takih kirurških oddelkih, ki izpolnjujejo te pogoje. Obravnava teh bolnikov v centrih, ki so usposobljeni za zahtevnejše kirurške posege v abdominalni votlini, se odraža v močno zmanjšani pooperativni smrtnosti. O tem pričajo tudi številna poročila, ki navajajo zmanjšanje operativne smrtnosti od 30 % na manj kot 5%; to pa dosega le v specializiranih ustanovah s številnimi izkušnjami (7).

Na jesenskem srečanju slovenskih gastroenterologov na Bledu smo sprejeli priporočilo, da naj bi v Sloveniji prevzela operativno zdravljenje bolnikov z

rakom trebušne slinavke kirurški oddelek Kliničnega centra v Ljubljani in kirurški oddelek bolnišnice v Mariboru.

DIAGNOZA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

Zaradi pomanjkljivih dokazov o obstoju »rizičnih skupin« prebivalcev presejanje (screening) nima smisla. Da bi postavili diagnozo čim bolj zgodaj, je potrebno pazljivo prisluhniti anamnezi bolnika in učinkovito ovrednotiti simptome, ki jih navaja. Predvsem moramo biti pazljivi pri bolnikih, v starosti nad 55 let, ko se pojavnost raka trebušne slinavke značilno poveča.

Simptomi

Simptomi so odvisni od lokalizacije procesa, pojavljajo se polagoma in so v pričetku bolezni dokaj nespecifični. Pri lokalizaciji raka v glavi trebušne slinavke, kjer se pojavlja v približno 75 % (8), je bolečina osredotočena na epigastrij. Izžarevanje v hrbet pogosto pomeni, da se je maligni proces razširil v tkiva izven žleze in pomeni preraščanje solarnega pleteža, za razliko od bolečine v žlički, ki je posledica zastoja v pankreatičnih vodih. Ikterus, ki se pojavi kot posledica raka v glavi trebušne slinavke, imamo za razmeroma pozen simptom, saj nastane zaradi preraščanja malignoma v žolčevod. Z njim je povezan tudi tipljiv, malo boleč žolčnik (Courvoisier), ki skoraj nezmotljivo nakazuje maligno genezo ikterusa. Zastoj žolča v žolčniku povzroča bolečine, ki so sicer zmernejše kot pri empiemu ali hidropsu, nastalem zaradi kalkuloze. Pa vendar v večini primerov ne moremo govoriti o povsem »tihem ikterusu«, ki naj bi bil značilen za maligno zaporo žolčevoda.

Pri lokalizaciji raka v repu pankreasa so bolečine izrazitejše v levem hipohondriju, pri raku v trupu pa zgodaj izžarevajo v hrbet, kar pogosto povzroči zmotno zdravljenje »lumbaga«. Še pred pojavom bolečin se pogosto bolniki slabo počutijo in pričnejo hujšati. Izgubljajo tek in opažajo steatorejo.

Pred nastopom ikterusa s tipljivim povečanim, le zmerno bolečim žolčnikom, bomo pri kliničnem pregledu bolnika le izjemoma zatipali tumor v predelu anatomske lege trebušne slinavke. Pri zelo suhih bolnikih se nam to včasih posreči, običajno pa pri globoki palpaciji izzovemo le nelagodnost oziroma bolečino v predelu malignoma. Vedeti pa moramo, da je globoka palpacija v predelu pankreasa že fiziološko neprijetna, zaradi posrednega pritiska na retropankreatične živčne pleteže.

Hiperglikemija se pojavi kasneje v teku bolezni. Vsaka hiperamilazemija nepojasnjenega izvora mora vzbuditi sum na duktalni rak pankreasa (9).

Ob ikterusu se pojavi srbež, ki ga bolniki izredno slabo prenašajo.

Ker so simptomi v začetku bolezni neznačilni in se njihova jakost le zlagoma povečuje, preteče od začetka bolezni do operativnega zdravljenja od 6 do 12 mesecev (8).

Diagnostika

Ultrazvok služi orientaciji glede lege in velikosti patološkega procesa. S to preiskavo dobimo tudi podatke o premeru žolčevodov in pankreatičnega voda. Prikaže lahko tudi morebitne zasevke v jetrih.

Računalniška tomografija in preiskava z magnetno resonanco sta natančnejši od ultrazvočne preiskave, predvsem glede na topografsko zamejitev tumorja in odkrivanje infiltrativno povečanih bezgavk.

Tumorjev v pankreasu, ki so manjši od dveh centimetrov, slikovno diagnostične metode pogosto ne prikažejo, kar pomeni omejitev pri odkrivanju tumorjev v začetnem obdobju bolezni.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) prikaže spremembe v vodih. Lepo se prikažejo razširitve vodov, kot tudi stenoze ali celo amputacije, ki jih povzročata maligna rašča v pankreatičnem vodu in okolici.

Endoskopija zgornjih prebavil je pomemben člen v diagnostiki, ki pokaže predvsem spremembe v dvanajstniku, kot na primer zožitve in preraščanje tumorja v predelu zunaj trebušne slinavke.

Endoskopski ultrazvok (EUZ) zmore odkrivati tudi tumorje velikosti do enega centimetra, prikaže pa tudi morebitno preraščanje v področju zunaj žleze in prisotnost tumorsko infiltriranih bezgavk.

Histološka potrditev diagnoze je možna z ultrazvočno vodeno biopsijo. Pogosti so lažno negativni izvidi, ki seveda ne izključujejo prisotnosti malignoma.

Selektivna angiografija nudi informacijo o morebitnem vraščanju tumorja v velike žile, kar pa ne pomeni nujno, da se tumorja ne da odstraniti. Zelo dobrodošla je v odkrivanju žilnih različic, kar je lahko operaterju v veliko pomoč

Tumorski označevalci (markerji). Najpogostejše je določanje karbohidratnega antigena 19-9 (CA 19-9). Do 90 % bolnikov z rakom trebušne slinavke ima povišan CA 19-9, in sicer preko 37 U/l (10). Vrednost določanja tega označevalca je predvsem v ločevanju kroničnega pankreatitisa od raka pankreasa. Povišanje vrednosti CA 19-9 po radikalni operaciji napoveduje ponovitev procesa ali pojav jetrnih zasevkov.

V novejšem času priporočajo, naj operater pred načrtovano operacijo opravi diagnostično laparoskopijo, ki lahko odkrije znake inoperabilnosti, kot so zasevki po peritoneju (karcinoza) in majhne površinske jetrne metastaze.

ZDRAVLJENJE

Operativno zdravljenje z resekcijo

Resekcija tumorja trebušne slinavke je smiselna, kadar je vsaj makroskopsko mogoče odstraniti vse tumorsko tkivo (R0 ali R1 resekcija = resekcija brez rezidualnega tumorja ali mikroskopsko ugotovljenega rezidualnega tumorja). Kontraindikacijo za resekcijsko zdravljenje predstavljajo zasevki v jetrih in na potrebušnici (karcinoza peritoneja). Izključimo tudi bolnike, pri katerih bi zaradi visoke starosti in/ali spremljajočih bolezni operativno zdravljenje predstavljalo nedopustno tveganje.

Zaradi visoke pooperativne smrtnosti in skromnih dolgoročnih rezultatov so se v sedemdesetih in osemdesetih letih oglasili tako imenovani »nihilisti«, ki so odsvetovali radikalno operativno zdravljenje raka trebušne slinavke. George Crile je leta 1970 (11) napisal, da je potreboval 15 let, da je spoznal, da radikalne operacije raka pankreasa niso smiselne. Še leta 1987 podobno stališče

zagovarja tudi Gudjonson (12). Ker pa se predvsem v zadnjem desetletju pooperativna smrtnost znižuje na manj kot 5 % in se pojavljajo poročila o povečanem petletnem preživetju, prevladuje mnenje, da je radikalna kirurška terapija upravičena in potrebna, ker je to edina metoda zdravljenja, ki daje upanje na ozdravitev. Pri tumorjih, ki so manjši od 2 centimetrov, regionalne bezgavke pa niso prizadete, lahko pričakujemo petletno preživetje med 30 in 35 % (13). To so sicer skrajno dobri rezultati, ki pa nam sicer vlivajo optimizem. Danes lahko računamo že povsem realno in trezno z 10-24 % petletnim preživetjem (14).

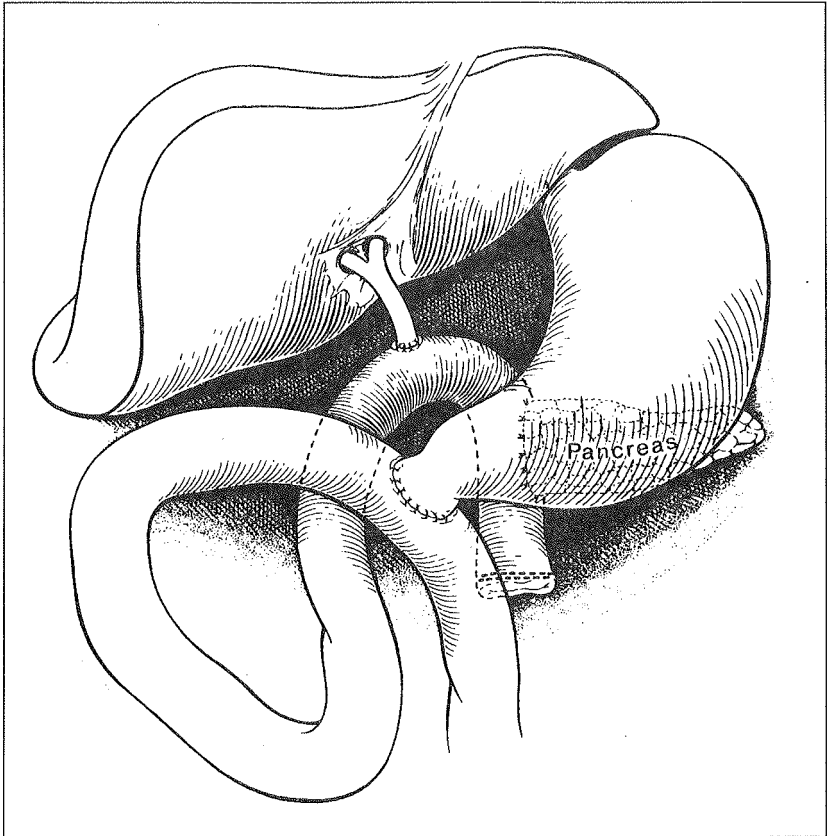
Poleg predoperativne vsestranske in natančne diagnostike, s katero skušamo ugotoviti razširjenost malignega procesa (zamejitev), je pomembna tudi predoperativna priprava bolnika. Ob upoštevanju splošnih načel predoperativne priprave je pri visoko ikteričnih bolnikih priporočljivo napraviti tako imenovano predoperativno razbremenitev sistema žolčevodov. Predvsem velja to za bolnike z razvijajočim se hepatorenalnim sindromom in za bolnike s celokupnim bilirubinom preko 200 mmol/l. Dekompresijo dosežemo lahko na več načinov. Rak v glavi trebušne slinavke ovira pretok žolča s preraščanjem distalnega intrapankreatično ležečega žolčevoda. Zato je najboljša dekompresijska metoda endoskopska vstavev endoproteze. Če to ni izvedljivo, poskušamo transhepatično razbremenitev z endoprotezo, zunanjo-notranjo drenažo ali samo z zunanjo drenažo, kar pa je manj primeren način dekompresije. Predoperativna razbremenitev naj traja nekaj tednov. Bolnik se razbarva, pomembneje pa je, da se ponovno vzpostavi funkcija jeter.

Pri operabilnem raku v glavi pankreasa, ki je tudi najpogostejša lokalizacija (75%), napravimo subtotalno duodenopankreatektomijo. Rezna ploskev poteka levo od zgornje mezenterične vene. Poleg glave in dela trupa trebušne slinavke odstranimo pri tem posegu še nekaj več kot polovico želodca, ves dvanajstnik, večji del ekstrahepatičnih žolčevodov in regionalne bezgavke. V želji, da bi dosegli tako imenovano »kurativno« resekcijo, brez rezidualnega tumorskega tkiva, moramo med operacijo histološko pregledati rezno ploskev trebušne slinavke. Če ugotovimo, da tumor prerašča velike žile, to še ne pomeni vedno, da je proces inoperabilen. Najčešče je prizadeta zgornja mezenterična vena, ki jo lahko reseciramo in rekonstruiramo z žilnim ali protetičnim interponatom. Izrez vene do dolžine 4 cm pa lahko neposredno rekonstruiramo s šivom preostale žile.

Zaplete po duodenopankreatektomiji največkrat povzroči dehiscenca anastomoze med trebušno slinavko in ozkim črevesom. Nezanesljivi povezavi zaradi krhkosti tkiva preostale trebušne slinavke se lahko izognemo s slepim zaprtjem krna ali, v izjemnih primerih, s totalno resekcijo pankreasa. Te metode se poslužimo le pri bolnikih, ki imajo že pred operacijo sladkorno bolezen, ki jo zdravijo z inzulinom, in seveda pri bolnikih, pri katerih ugotovimo maligna žarišča v vsem poteku žleze.

Da bi ob duodenopankreatektomiji ohranili čim več organov, nikakor seveda ne na račun radikalnosti posega, se v zadnjem desetletju veliko kirurgov navdušuje za ohranitev želodca s pilorusom (pylorus preserving duodenopancreatectomy = PPDP, slika 1). Prospektivne študije kažejo, da v izbranih primerih radikalnost ni ogrožena (15). V določenem odstotku prihaja po uporabi te ope-

Slika 1: Duodenopankreatektomija z ohranjenim pilorusom



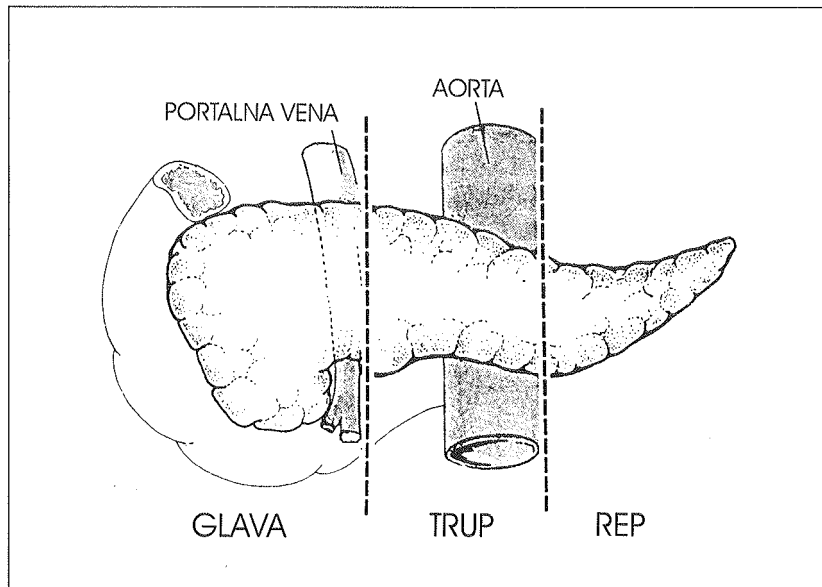
rativne metode do motenj v izpraznjevanju želodca, ki pa so praviloma prehodnega značaja.

Zaradi slabih rezultatov petletnega preživetja po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke je že leta 1973 Fortner (16) uvedel razširjeno resekcijo, ki jo je poimenoval regionalna pankreatektomija. Pri tej operaciji se v bloku izreže tudi retropankreatični del portalne vene, limfadenektomija pa sega od prepone do spodnje mezenterične arterije.

Takšne operacije so izjemno zahtevne. Tako velika pooperativna smrtnost kot tudi zapleti po operaciji so v veliki meri pripomogli k odklonilnemu stališču velikega števila kirurgov. V zadnjem času pa predvsem japonski avtorji poročajo o razmeroma zelo dobrih dolgoročnih rezultatih po tako temeljnih razširjenih operacijah. Pri bolnikih z majhnimi malignomi pankreasa, ki še ne zasevajo v bolj oddaljene bezgavke in ki seveda ne kažejo znakov razsoja v jetrih ali kjerkoli v trebušni votlini, dosežejo celo do 46 % petletno preživetje (12).

Pri raku v trupu ali v repu trebušne slinavke napravimo resekcijo večjega dela žleze hkrati s splenektomijo (slika 2), ohranimo pa vsaj del glave, kar močno olajša operativen poseg, če le-tega primerjamo z duodenopankreatektomijo. Preostanek pankreasa slepo zapremo ali pa povežemo z ozkim črevesom.

Slika 2: Kirurška topografija trebušne slinavke



Paliativno zdravljenje

Če ugotovimo, da je rak trebušne slinavke neoperabilen, se praviloma odločimo za neoperativno zdravljenje. Pri ikteričnih bolnikih skušamo zoženo mesto v žolčevodu premostiti z vstavitvijo endoproteze, bodisi endoskopsko ali skozi razširjene žolčevode v jetih (perkutano transhepatično). Kadar neoperabilnost ugotovimo šele ob pregledu stanja med operacijo, napravimo paliativen operativni poseg, s katerim omogočimo odtekanje žolča mimo ovire. To je tako imenovana biliodigestivna anastomoza, ki poveže žolčevod nad oviro z ozkim črevesom. Pri tumorjih v glavi pankreasa pride pogosto tudi do preraščanja v dvanajstnik, kar ovira izpraznjevanje želodčne vsebine. V teh primerih povežemo še želodec s črevesom, kar pa je potrebno le v približno 20%.

Ob vstavitvi endoproteze lahko pride do nekaterih zapletov; to so predvsem predrtje, krvavitev in biliarni peritonitis. Slaba stran endoprotez je tudi zamašitev, ki jo lahko pričakujemo že po nekaj mesecih, nakar je treba endoprotezo zamenjati. Problem motenj pri izpraznjevanju želodca pa v vsakem primeru rešujemo lahko le operativno. To so razlogi, zaradi katerih mnogi dajejo prednost operativni paliativni terapiji.

Med paliativno zdravljenje spada tudi terapija bolečine. Ravnamo individualno, predvsem se moramo zavedati, da mora analgezija biti učinkovita. Žal so to primeri, ko je pri zdravljenju sodobna medicina povsem odpovedala, edino pomoč lahko bolniku nudimo z lajšanjem bolečine, ne oziraje se na stranske učinke medikamentov. Ker bolniki z napredovalim rakom trebušne slinavke slutijo ali se celo jasno zavedajo, da je uradna medicina odpovedala, se pogosto dogaja, da se poruši zaupanje bolnika v zdravnika, ki je moral priznati svojo nemoč. S strani bolnika oziroma svojcev prihaja tedaj do iskanja pomoči pri izvajalcih alternativne medicine. S psihološkega vidika je to včasih lahko celo pozitivno, saj morda do neke mere in za omejen čas lahko celo zboljša kakovost življenja neozdravljivemu bolniku.

REHABILITACIJA

Po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke predlagamo nadaljevanje zdravljenja v zdravilišču. Zaradi togih predpisov pošiljamo te bolnike v zdravilišče žal prezgodaj, ko fizično še niso sposobni za življenje v zdraviliškem okolju. Pogosto pa se nekaj tednov po operativnem posegu pokažejo še kasni zapleti, zaradi katerih morajo bolniki zdravljenje v zdravilišču prekiniti in se včasih celo vrniti v bolnišnico. Iz povedanega izhaja, da naj bolnik odide na okrevanje v zdravilišče, ko je za to psihično in fizično sposoben in ko je možnost kooperativnih zapletov minimalna.

Glede delazmožnosti oziroma sposobnosti opravljanja svojega poklicnega dela moramo odločati strogo individualno. Ker so ti bolniki večinoma starejši od 50 let, bomo pogosto soočeni z zahtevo ali stvarno potrebo po invalidski upokojitvi, kar v večini primerov lahko tudi z dokazili podpremo.

SLEDENJE

Operirane bolnike spremljamo po vnaprej določenem protokolu. Prvo in drugo leto po operaciji prihajajo na kontrolo vsake tri mesece, in to praviloma v ustanovo, kjer so bili operirani. Tretje leto jih pregledamo dvakrat, nato pa le še enkrat letno. Poleg anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav napravimo vsakih 6 mesecev tudi UZ, izjemoma pa po potrebi tudi CT preiskavo trebuha.

Vedeti moramo, da se ob znakih ponovitve bolezni skoraj nikoli ne odločimo za ponoven operativni poseg. Maligno tkivo prične bohoteti v retroperitonealnem prostoru in hitro zajame velike žile, ali pa se pojavijo oddaljene metastaze v jetrih ali v bezgavkah, na primer ob aorti. V vseh teh primerih kirurško zdravljenje z namenom radikalne odstranitve tumorja ni več mogoče.

NAŠE IZKUŠNJE Z ZDRAVLJENJEM RAKA TREBUŠNE SLINAVKE (Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana)

V obdobju od leta 1984 do leta 1988 smo operativno zdravili (z resekcijo) 41 bolnikov z rakom v glavi trebušne slinavke. Operativna smrtnost je bila visoka, kar 14,6%. V naslednjem petletnem obdobju, do leta 1993 se je močno povečalo število radikalnih operacij zaradi raka trebušne slinavke. Pridobljene iz-

kušnje so dale pozitiven rezultat, ki se je pokazal v značilno manjši pooperativni smrtnosti. V tem obdobju smo operirali 85 bolnikov, pooperativna smrtnost pa je bila le še 5,9%.

V letu 1995 smo sprejeli 47 bolnikov z diagnozo raka pankreasa. Radikalno smo jih operirali 10 (21 %). Po operaciji je zaradi zapleta umrl en bolnik. Povprečna starost radikalno operiranih bolnikov je bila 63 let.

Čeprav je število majhno, moramo vedeti, da izkušnje z radikalnimi resekcijami glave pankreasa pridobivamo tudi pri zdravljenju malignomov Vaterijeve papile in distalnega žolčevoda. Vsekakor ti podatki govore v prid zbiranja teh bolnikov v enem ali največ dveh kirurških centrih v Sloveniji.

ZAKLJUČKI (IN PROGNOZA)

Kirurška terapija raka trebušne slinavke je edina, ki bolniku lahko nudi trajno ozdravljenje. Do pred nedavnim je bila kirurška terapija obremenjena z visoko pooperativno smrtnostjo. Ker so bolniki po resekciji le izjemoma preživeli več let po operaciji, so številni kirurgi zapadli v nekakšen »nihilizem«. Zadnje desetletje pa se stvari spreminjajo na bolje. Zaradi boljše predoperativne selekcije bolnikov kot tudi zaradi večje izkušenosti operaterjev je pooperativna smrtnost padla na sprejemljivih 10 % in manj.

Rezultati glede dolgoročnega preživetja so na splošno še vedno zelo slabi. Pojavljajo se sicer poročila, predvsem japonskih avtorjev, ki navajajo odstotke petletnega preživetja, vendar so ti za ostali svet sedaj le neuresničene želje. Vemo pa, da imajo bolniki z majhnimi tumorji v glavi trebušne slinavke, brez zasevkov v bližini žleze, približno 25 % možnosti dolgoročnega preživetja, skratka, lahko jih imamo za ozdravljene. Na kliniki v Mannheimu (16) so ugotovili značilno razliko v preživetju bolnikov, pri katerih je bilo mogoče v celoti odstraniti maligno tkivo (R0 resekcija - brez rezidualnega tumorja), in bolnikov, kjer to ni bilo mogoče (R1 - mikroskopsko ugotovljena neradikalnost, R2 - makroskopski preostanek tumorja). V prvi skupini je bilo petletno preživetje 28%, v drugih dveh skupinah pa ni nihče preživel tega obdobja. Povprečno so ti bolniki po tako imenovani »nekurativni« resekciji živeli le 10 mesecev.

Podobna spoznanja navaja večina poročil, iz česar lahko zaključimo, da sta za boljši izid zdravljenja raka pankreasa pomembna predvsem zgodnje odkrivanje in radikalnost operativnega posega. Izredno slaba pa je prognoza pri lokalizaciji raka v trupu in repu. Operacijo lahko v vsakem primeru štejemo za paliativno (17), saj ne moremo računati na dolgoročno preživetje (2).

V teku je veliko študij, ki preizkušajo vpliv kombinirane adjuvantne kemoradioterapije na izboljšanje dolgoročnih rezultatov po resekcijski terapiji raka trebušne slinavke. Rezultati so spodbudni in vedno več je ustanov, ki se odloča tudi za adjuvantno terapijo (18).

Zaključki

Kvaliteten in čim bolj radikalen operativni poseg lahko ozdravi bolnika, če niso prisotni negativni prognostični činitelji. To so predvsem velikost tumorja več kot 2 cm, pozitivne bezgavke neposredno ob žlezi in predvsem oddaljene bezgavke. Slabe rezultate pričakujemo tudi pri lokalizaciji raka v trupu in repu tre-

bušne slinavke. Resekcijska terapija daje boljše rezultate kot paliativna terapija, ki je lahko le intervencijska ali operativna.

Adjuvantna terapija v obliki kombinirane radiokemoterapije daje upanje na podaljšanje preživetja bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji, 1992. Poročilo RR št. 34. Onkološki inštitut v Ljubljani. Ljubljana, 1995.
2. Huguier M, Baumel H, Menderscheid IC. Cancer of the exocrine pancreas. A plan for resection. *Hepato Gastroenterology* 1996; 43:721-9.
3. Van Heerden JA. Resection with intent to cure pancreatic cancer. In: Trede M, Saeger HD eds. *Aktuelle Pankreaschirurgie*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1952-6.
4. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161:120-125.
5. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1990; 211:447-458.
6. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217:430-438.
7. Nitecky SS, Sarr MG, Colby TV, Van Meerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995; 221:59-66.
8. Peiper HJ, Hollender LF. Pankreascarcinom und periampulläres Carcinom. In: Siewert JR ed. *Chirurgische Gastroenterologie*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1990:1673-1698.
9. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987; 2:117-120.
10. Van den Bosch RP et al. Serum CA 19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepato Gastroenterology* 1996; 43:710-3.
11. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:1049-1052.
12. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2301.
13. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68-72.
14. Kleef J, Friess H, Büchler MW, Technik und Ergebnisse der chirurgische Therapie beim Pankreaskarzinom. *Chir Gastroenterol* 1997; 13:24-32.

15. Klinkenbijn JHG, Van der Schelling GP, Hop WCJ et al. The advantages of pylorus preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and the periampullary region. *Ann Surg* 1992; 216:142-9.
16. Trede M, Schwall G, Schmid M. Standards in der Therapie des Pankreaskarzinoms. In: Boeckl O, Waclawiczek HW eds. *Standards in der Chirurgie*. München: Zuckschwerdt Verlag, 1995:216-223.
17. Nordback IH, Hruban RH, Boitnott JK, Pitt HA, Cameron JL. Carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Am J Surg* 1992; 164:26-31.
18. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoc KD et al. Pancreaticoduodenectomy for Cancer of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1995; 221:721-733.

RAK JETER IN ŽOLČNIH VODOV

Eldar M. Gadžijev

Izvleček

Prispevek obravnava štiri različne entitete: primarni karcinom jeter, metastaze raka širokega črevesa in danke v jetrih, rak ekstrahepatičnih žolčnih vodov in rak žolčnika. Diagnostični postopek pri hepatoceličnem karcinomu (HCC) je povezan s sledenjem bolnikov s cirozo ali hepatitisom (B, C), zdravljenje in prognoza pa sta odvisna od stadija bolezni in napredovalosti osnovne jetrne bolezni. Od sekundarnih tumorjev jeter obravnava prispevek odkrivanje, diagnostiko in zdravljenje metastaz raka širokega črevesa in danke. Prognoza tako primarnih kot sekundarnih tumorjev jeter je z agresivnejšim zdravljenjem in ob multidisciplinarni obravnavi postala ugodnejša.

Rak žolčnih vodov in rak žolčnika obravnava prispevek ločeno, ker imata vsak svoje posebnosti. Poudarjen je pomen pravilne diagnostične obravnave bolnika z zaporno zlatenico. Opisani so različni kirurški terapevtski pristopi glede na različno anatomsko lokalizacijo raka žolčnih vodov. Kirurško zdravljenje raka žolčnika je odvisno od stadija bolezni; le z obsežnejšimi posegi pri nizkih stadijih bolezni lahko pričakujemo dobre rezultate. Prognoza je za bolnike z rakom žolčnih vodov, zaradi načina širjenja tumorja, in za bolnike z rakom žolčnika, predvsem zaradi kasnega odkritja, še vedno slaba.

Uvod

Primarni maligni tumorji jeter in žolčnega sistema so v Slovenij razmeroma redki. Njihova incidenca pri nas je na 100.000 prebivalcev med 1,6-3,2 primerov za hepatocelični rak in od 2 do 7 primerov za rak žolčnega sistema. S porastom števila ljudi, okuženih s hepatitisom C, in zaradi daljšanja življenjske dobe pričakujemo v prihodnosti izrazit porast incidence hepatoceličnega raka in tudi raka žolčnih vodov ter žolčnika. Hepatocelični in holangiocelični karcinom predstavljata veliko večino vseh primarnih rakovih tumorjev v jetrih, ostali malignomi jeter, kot na primer primarni jetrni sarkomi, pa so izjemno redki. Pri otrocih nahajamo hepatoblastom in mešane oblike blastoma s karcinomom. V jetrih se razvijejo tudi metastaze različnih tumorjev, vendar so za kirurško zdravljenje primerne le metastaze raka širokega črevesa in danke ter endokrinih tumorjev trebušne slinavke. V Sloveniji je incidenca metastaz raka širokega črevesa in danke med 12 do 15 na 100.000 prebivalcev, metastaz ostalih tumorjev, ki so primerne za kirurško zdravljenje, pa pričakujemo med 5 do 10 letno.

Značilnost vseh malignih jetrnih tumorjev je, da nimajo značilnih simptomov, dokler tumorji niso že zelo veliki. Imajo slabo prognozo in radi recidivirajo tudi po uspešni kirurški odstranitvi. Zato je potrebno skrbno in načrtno spremljanje bolnika.

Maligne tumorje žolčnega sistema delimo na rak žolčnika in rak žolčnih vodov. Tumorje žolčnih vodov in tudi žolčnika zaznamo šele, ko povzročijo zaporo žolča. V začetnih stadijih imajo boljše prognozo od jetrnih tumorjev, žal pa še vedno velik del bolnikov z rakom žolčnih vodov in žolčnika pride do kirurga v napredovalem stadiju bolezni.

Pri vseh malignomih lahko pričakujemo primerne rezultate zdravljenja le z multidisciplinarno obravnavo pri diagnostiki, zdravljenju in kasnejšem spremljanju bolnika.

RAK JETER

Hepatocelčni karcinom (HCC), kot najpogostejši rak jeter, se pojavi v 60 do 90 % v cirotičnih ali posthepatično spremenjenih jetrih. Ker je obolenje jeter dejavnik tveganja za nastanek HCC, lahko s primernim sledenjem bolnikov s kronično jetrno boleznijo odkrijemo HCC tudi v zgodnjem stadiju.

V diagnostičnem postopku za ugotavljanje primarnega jetrnega karcinoma je na prvem mestu poleg laboratorijskega določanja alfa fetoproteina (AFP) ultrazvočna preiskava s punkcijo, biopsijo in patohistološkim pregledom odvzetega materiala. Selektivna angiografija z Lipiodolom in CT preiskavo jeter po 6 do 10 dneh je uveljavljena metoda za opredelitev bolezni, ki nam omogoča tudi oceno stadija in operabilnosti.

V primerih HCC, ki zraste v necirotičnih ali bolezensko nespremenjenih jetrih, ter v primerih holangioceličnega karcinoma je tumor v jetrih tedaj, ko pride bolnik po pomoč k zdravniku, običajno že zelo velik. Neredko si sam otipa bulo ali pa ima občutek tiščanja pod desnim rebrom lokom ali v epigastriju. Le v zelo napredovanih stadijih bomo našli spremembe v laboratorijskih izvidih, kot so zvišane koncentracije gamma glutamiltranspeptidaze (gama GT), alkalne fosfataze (AF) in laktat dehidrogenaze (LDH). Tumorski označevalec alfa fetoprotein (AFP) bo visok pri tumorjih, ki ga izločajo, ultrazvočna preiskava pa bo pokazala obsežen tumor v sicer nespremenjenih jetrih. Diagnostični postopek je v bistvu enak kot pri bolnikih s HCC v cirotičnih jetrih. Je pa zaradi opredelitve operabilnosti včasih potrebno napraviti še dodatne preiskave: MRI, UZ Dopler, selektivno angiografijo arterije celiake, arterije mezenterike superior in indirektni portogram, včasih še kavografijo in seveda RTG pljuč in srca. Pri velikih tumorjih in pri napredovali cirozi je pomembno ugotoviti funkcionalno sposobnost predvidenega preostanka jeter. V ta namen lahko napravimo katero od klirens preiskav jeter (indocianin zelenilo, lidokainski test). Pri sumu na zasevke v kosteh (zvišana alkalna fosfataza) je potrebna scintigrafija kosti. Včasih, kadar z drugimi preiskavami nismo uspeli opredeliti narave tumorja, uporabljamo kot diagnostično metodo tudi laparoskopijo z biopsijo.

Na prognozo bolnikov s primarnim jetrnim rakom vpliva najprej osnovna jetrna bolezen, ciroza ali hepatitis. Tumor sicer poslabša bolnikovo stanje, vendar je po uspelem zdravljenju, kljub skoraj 90 % verjetnosti recidiva, v večini primerov le ciroza tista, ki odloča o dolžini preživetja teh bolnikov. Predvsem pri primarnih tumorjih, ki zrastejo v sicer neprizadetih jetrih, sta najpomembnejša prognostična dejavnika velikost in širitev tumorja. Pri cirotičnih jetrih je pomemben morebiten multifokalni vzrok, pri vseh tumorjih pa tumorska infiltracija portalne-

ga sistema, velikih jetrnih ven ali vene kave, prisotnost prizadetih jetrnih bezgavk ali obstoj bolezni - metastaz zunaj jeter. S kirurškega vidika je pomembno, da napravimo anatomsko resekcijo zaradi širjenja raka po tumorskih trombusih v segmentnih portalnih vejah.

Zdravljenje primarnih malignomov jeter je odvisno od stanja osnovne jetrne bolezni, od splošnega bolnikovega stanja, od tumorskega stadija in do neke mere tudi od bolnikove starosti. Še vedno velja, da so rezultati najboljši, kadar uspemo rak kirurško odstraniti. Zato v primerih zelo velikih, a vendar na jetra omejenih tumorjev in v primerih, ko je ciroza še v stadiju A, pa tudi B po Childsu, poskušamo tumor zdraviti najprej s kemoembolizacijo. Pri tem postopku dajemo v jetra po arteriji hepatiki čim bolj selektivno citostatik (največkrat Mitomycin C), pomešan z Lipiodolom ter opravimo še makroembolizacijo (z Ivalonom, Gelfoamom). Tak postopek ponavljamo in vmes s pomočjo CT preiskave kontroliramo učinek zdravljenja. Neredko dosežemo skrčenje in tolikšno zmanjšanje tumorja, da je možna operativna odstranitev. Z jetrno resekcijo, ki je v principu anatomsko orientirana, tumor odstranimo kadar je le to mogoče. Pri bolnikih s cirozo in manjšimi solitarnimi tumorji običajno napravimo segmentektomijo, pri večjih malignomih pa hepatektomijo ali celo razširjeno hepatektomijo, kar pomeni, da poleg desnih ali levih jeter odstranimo še en ali dva segmenta sosednjega dela jeter.

TNM klasifikacija upošteva velikost tumorja do treh in več cm, morebitno multifokalnost, vraščanje v jetrne strukture, zajetost regionalnih bezgavk in morebitno prisotnost oddaljenih metastaz.

HCC se rad ponovi; tudi po radikalni kirurški odstranitvi pride do recidiva v 80 do 90% v 3 do 4 letih. Ponovitev tumorja je logična v bolnih jetrih, ki so v bistvu dejavnik tveganja za nastanek raka, ponovitev bolezni v necirotičnih jetrih pa je verjetno posledica dejstva, da je bil tumor ob odstranitvi zelo velik in je tedaj rakava bolezen lokalno že močno napredovala, pri čemer je bila mikroinvazija po portalnem sistemu in tudi prek venskega jetrnega sistema vsekakor prisotna že ob odstranitvi tumorja, če ne že pred posegom.

Tudi ob ponovitvi bolezni skušamo bolnika še naprej zdraviti. Redko se odločamo za resekcijo, zelo uspešno pa lahko zadržujemo bolezen s perkutanim injiciranjem absolutnega alkohola v tumor (PEI). V primerih majhnih primarnih jetrnih tumorjev v cirotičnih jetrih so rezultati takega zdravljenja enako dobri kot z resekcijo, v primerih izrazitejše ciroze pa celo boljše.

Kontrolni pregledi bolnikov po operaciji zaradi HCC ali CHC naj bi bili na tri mesece. Poleg kliničnega pregleda in krvnih preiskav (hemogram in jetrni funkcijski testi) je potrebno določiti še koncentracijo AFP in opraviti UZ preiskavo jeter. Vsakih šest mesecev je smiselno napraviti še RTG pljuč.

METASTAZE RAKA ŠIROKEGA ČREVEVA IN DANKE

Metastaze raka širokega črevesa in danke pričakujemo skoraj pri polovici bolnikov, operiranih zaradi primarnega tumorja. Pri približno tretjini bolnikov so ob operaciji na črevesju že prisotne jetrne metastaze, takrat govorimo o sinhronih metastazah. V 20 do 30 % primerov pa metastaze odkrijemo in dokažemo z UZ preiskavo kot metahrone metastaze v 6 ali več mesecih po odstranitvi pri-

marnega raka. Ob primarni operaciji so bile te metastaze še majhne in se jih z današnjimi preiskavnimi metodami ni dalo dokazati.

V diagnostični postopek odkrivanja jetrnih metastaz raka širokega črevesa in danke spada v prvi vrsti UZ preiskava in določanje koncentracije karcinoembrioničnega antigena (CEA) v serumu. Pomemben je tudi pregled jeter med operacijo primarnega raka, in sicer z otipanjem, in kjer je mogoče, z intraoperativno UZ preiskavo. Pri tako imenovanih metahronih metastazah, pa tudi pri sinhronih metastazah, kadar nimamo natančnega opisa velikosti, lokalizacije in odnosa metastaz v jetrih pri operaciji primarnega tumorja, je za opredelitev bolezni, oceno stadija in oceno operabilnosti potrebno napraviti CT preiskavo s portalnim ojačanjem. To pomeni, da napravimo CT preiskavo po vbrizganju kontrasta v zgornjo mezenterično arterijo, in sicer v portalni fazi angiografije. Pri metastazah lahko ugotovimo v bolnikovem serumu zvišano koncentracijo alkalne fosfataze in gama glutamiltranspeptidaze. RTG pljuč spada pri takih bolnikih med rutinske preglede. Pri bolnikih z metahronimi metastazami je priporočljivo napraviti tudi CT ostalega trebuha in, kadar je izvedljivo, endoskopsko UZ preiskavo predela anastomoze. Pri bolnikih, pri katerih pred operacijo primarnega tumorja zaradi tega ali onega razloga (ileus, nezmožnost prehoda z inštrumentom prek tumorske stenoze) ni bilo moč napraviti totalne koloskopije, jo je smiselno opraviti vsaj ob pojavu jetrnih metastaz, kolikor ni bila napravljena že prej, ob nadzorovanju teh bolnikov.

Na prognozo bolnikov z metastazami raka širokega črevesa in danke v jetrih vplivata najprej radikalnost posega zaradi primarnega tumorja in stadij primarnega raka, predvsem prisotnost z rakom infiltriranih mezenterialnih bezgavk, nato pa prisotnost ali odsotnost s tumorjem zajetih jetrnih bezgavk, prisotnost zunajjetrnih metastaz, število in, do neke mere, velikost metastaz, njihovo sinhrono ali metahrono pojavljanje in s kirurške strani tako imenovani varnostni rob. To je rob makroskopsko neprizadetega jetrnega tkiva med metastazo in resekcijo površino jeter.

Kirurško zdravljenje jetrnih metastaz raka širokega črevesa in danke je sprejet način zdravljenja, ki lahko ob upoštevanju prognostičnih dejavnikov omogoči do 30- in večodstotno 5-letno preživetje po resekciji. Najpomembnejša dejavnika sta odsotnost bolezni zunaj jeter in neprizadetost jetrnih bezgavk. Kadar ne gre za več kot štiri metastaze, je to število še vedno tisto, ki omogoča boljše prognozo, vendar je princip večine kirurgov, ki operirajo metastaze, odstraniti z resekcijo in z upoštevanjem 1cm varnostnega roba tudi več metastaz, če le lahko ohranimo polovico funkcionalnega jetrnega tkiva.

Kirurški princip je tako segmentno orientirana resekcija, včasih hepatektomija, opravljamo pa tudi metastazektomije z varnostnim robom in kombinacije omejenih posegov. Cilj je »R0« resekcija, in če je le možno, brez transfuzije krvi med operacijo in po njej, pri čemer toleriramo hematokritsko vrednost do 25. V zadnjem času se vse bolj uveljavlja strategija sočasnega operiranja primarnega tumorja in metastaz jeter, pa tudi agresivnejši način zdravljenja velikih ali/in številnih metastaz, tudi z neradikalnimi »R1« in celo »R2« resekcijami ali kriterapijo ob kombinaciji z adjuvantnim zdravljenjem. V primerih, ko imamo več metastaz, ki jih kirurško ne moremo odstraniti, bolezen pa je še omejena na

jetra, vstavimo podkožno žilni vložek v arterijo hepatico in nato v ciklikih dajemo bolniku intraarterijsko, intrajetrno kemoterapijo.

Tudi za metastaze uporabljamo TNM klasifikacijo, ki je osnovana na velikosti metastaze (do 2 cm ali več), na številu in anatomski lokalizaciji metastaz, na stopnji zajetosti jetrnih struktur in stopnji prizadetosti jetrnih bezgavk ter na boleznih zunaj jeter.

Po radikalni resekciji jeter zaradi metastaz neredko pride (30 %) do ponovitve bolezni v jetrih po 6 ali več mesecih. To si razlagamo s prisotnostjo mikrometastaz v času operacije na jetrih, ki jih pač nismo mogli odkriti in ki so po resekciji jeter ob delovanju rastičnih snovi, ki spodbujajo regeneracijo jeter, zrastle do velikosti, ko jih lahko odkrijemo z morfološkim preiskavami. Kadar je recidiv solitaren, poskušamo s ponovno resekcijo metastazo odstraniti. Rezultati preživetja takega zdravljenja so primerljivi s tistimi pri primarni resekciji jeter zaradi metastaz.

Bolnike sledimo v rednih trimesečnih intervalih, tako kot bolnike po operacijah zaradi raka debelega črevesa in danke. Poleg kliničnega pregleda in UZ preiskave jeter so potrebne še laboratorijske preiskave: CEA, hemogram, AF in gama GT. Enkrat letno opravimo RTG preiskavo pljuč, sicer pa kolonoskopijo in hematost po shemi za sledenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.

RAK ŽOLČNIH VODOV IN ŽOLČNIKA

Rak žolčnih vodov lahko zraste tudi iz vodov znotraj jeter, vendar je taka oblika raka razširjena pretežno v Aziji, pri nas pa srečamo le karcinome ekstrahepatičnih žolčnih vodov. Delimo jih na rak proksimalne tretjine ali rak skupnega žolčnega voda (*hepaticus communis*) in sotočja (*Klatskin tumor*), rak srednje tretjine glavnega žolčnega voda (*ductus choledochus*) v hepatoduodenalnem ligamentu in rak distalnega dela glavnega žolčevoda (*retroduodenalni* in (*intra*)pankreatični del).

Diagnostični postopki pri sumu na rak žolčnih izvodil so najprej usmerjeni v ugotavljanje prisotnosti in anatomske lokalizacije razširitve žolčnih vodov z UZ preiskavo. Ob laboratorijskih znakih holestaze nas prav UZ preiskava usmeri v nadaljnje diagnostične postopke. Včasih odkrijemo rak žolčnih vodov pri bolnikih brez zaporne zlatenice, pri katerih pa je povišana koncentracija alkalne fosfataze in gama GT. Z endoskopsko retrogradno holangiografijo (ERP) lahko prikažemo in lokaliziramo tumorsko rast v žolčnem sistemu, neredko pa tudi dolžino stenoze in s tem približno velikost tumorja, pri popolnih zaporah pa lahko prikažemo le spodnjo raven tumorja. Kadar pri ERP odkrijemo rak proksimalne tretjine žolčevoda in s kontrastom ponavadi delno prikažemo tudi intrahepatične žolčne vode s tem vnesemo infekt v intrahepatične vode. Zato je nujno, da po taki preiskavi znotraj 24 ur opravimo perkutano drenažo žolčnih vodov ali pa bolnika operiramo. Perkutani holangiografiji (PTC), ki jo uporabljamo za prikaz tumorske zapore v primerih suma na rak proksimalne tretjine žolčevoda in sotočja, ponavadi sledi še drenaža (PTCD). Zaradi opredelitve stadija bolezni so potrebne še dodatne preiskave: CT trebuha in jeter, selektivna arteriografija arterije celiake in arterije mezenterike z indirektnim por-

togramom, po potrebi še endoskopska UZ preiskava in pri načrtovanju resekcije jeter še klirens preiskava jeter.

Bolniki z zlatenico zahtevajo skrbno in včasih dolgo predoperativno pripravo. V primerih zapore v srednji in distalni tretjini žolčevoda predoperativna drenaža ni nujna, če stopnja ikterusa ni visoka, v primerih tumorjev v proksimalnem delu, kjer ponavadi vedno načrtujemo tudi resekcijo jeter, pa je predoperativna drenaža jeter »conditio sine qua non«. Vsekakor je za bolnikovo splošno stanje, za presnovo in fiziološke procese najbolje, da mu žolč odteka v črevo. Zato poskušamo, kadar se le da, vzpostaviti takšno drenažo zastojnega žolča, da se ta vrača v črevo. Tako napravimo »ekso-endo« drenažo ali pa vstavimo endoprotezo. Princip obravnave teh bolnikov je izrazito multidisciplinaren, od diagnostike prek zdravljenja do sledenja in obravnavanja ponovitve bolezni.

Kirurško zdravljenje je odvisno od višine nahajališča tumorja v žolčevodu. Pri nizki lokalizaciji je zdravljenje enako kot pri periampularnih tumorjih ali pri tumorjih glave trebušne slinavke. Običajen poseg je cefalična duodenopancreatektomija (po Whipple) z resekcijo heptoholedohusa in biliodigestivno anastomozo v višini sotočja. Pri raku srednje tretjine je potrebno napraviti skeletonizacijo - resekcijo hepatoholedohusa, kar pomeni, odstraniti poleg žolčevoda še vse rahlo tkivo iz hepatoduodenalnega ligamenta, in pogosto še cefalično duodenopancreatektomijo, zaradi odstranitve bezgavk, ki drenirajo ta del žolčevoda. Operativni posegi pri tumorjih zgornje tretjine so odvisni od tipa raka, glede na širjenje v predelu sotočja. Vedno je potrebno, da ob skeletonizaciji - resekciji hepatoholedohusa in sotočja reseciramo lobus caudatus jeter, po potrebi, odvisno od strani širjenja, pa še leva ali desna jetra. Proksimalno od tumorja naj bi bili žolčni vodi resecirani najmanj 1/2 cm v zdravo. Cilj kirurškega zdravljenja je R0 resekcija.

TNM klasifikacija je osnovana na obsežnosti tumorske infiltracije stene žolčevoda in sosednjih struktur, na stopnji zajetosti regionalnih bezgavk in na prisotnosti oddaljenih metastaz.

Prognoza bolnikov z rakom žolčnih vodov je odvisna od histološke vrste tumorja in od njegove tendence submukoznega širjenja, od perinevralne in perivaskularne invazije tumorskih celic, od zajetosti žilnih struktur, predvsem vene porte in od stopnje širjenja v bezgavke, torej od tumorskega stadija. V principu ima rak distalne tretjine boljše prognozo od raka srednjega dela, ta pa boljše od raka na sotočju žolčnih vodov.

Rak žolčevodov rad in pogosto recidivira, vendar poskušamo glavni problem, to je zaporo pretoka žolča, tudi pri recidivih reševati. Če je le možno, bolnika ponovno operiramo, sicer pa vstavimo endoprotezo.

Bolnike po operacijah zaradi raka žolčnih vodov kontroliramo na tri mesece: jetra in trebuh preiščemo z UZ, v laboratorijskih preiskavah ocenjujemo vrednosti tumorskih označevalcev CEA in CA-19-9, kontroliramo hemogram in vrednosti jetrnih testov, pri sumu na širitev bolezni pa opravimo CT preiskavo trebuha.

Rak žolčnika lahko obravnavamo v sklopu raka žolčnih vodov, vendar ima svoje značilnosti. Rast raka žolčnika ne povzroča zapore toka žolča, razen v primerih, ko se razširi na žolčni vod ali v hudo napredovalem stadiju z meta-

stazami. Zato bolniki s karcinomom žolčnika v veliki večini primerov prihajajo po zdravniško pomoč pozno in prepozno. Pomembno je, na kateri strani v sluznici žolčnika rak vznikne, saj je od tega odvisna smer širjenja tumorja in do neke mere tudi simptomatika. Ta je v večini primerov neznačilna ali pa je povezana z obstojem žolčnih kamnov, ki so prisotni praktično v vseh primerih raka žolčnika.

Diagnostični postopki pri raku žolčnika so UZ preiskava jeter in trebuha ter laboratorijske preiskave krvi, z določanjem koncentracij tumorskih označevalcev CEA in CA-19-9, poleg hemograma in biokemičnih preiskav. V slučaju zlatenice so postopki enaki kot pri tumorjih žolčevoda. Včasih nam da pomembne podatke endoskopska UZ preiskava, CT preiskava jeter in trebuha pa je nujna za oceno razširjenosti bolezni.

Kadar ocenimo, da je bolezen kirurško odstranljiva, napravimo poleg holecistektomije še resekcijo segmentov IVb in V ter limfadenektomijo regionalnih bezgavk (radikalna razširjena holecistektomija), po potrebi pa še resekcijo hepatoholedohusa in biliodigestivno anastomozo. Kadar se rak širi na sosednje organe, te v zdravo reseciramo v bloku z razširjeno holecistektomijo in rekonstruiramo.

Ob holecistektomiji zaradi žolčnih kamnov je smiselno vsak žolčnik s sprememljeno steno poslati na histološki pregled. Če pri tem patolog odkrije karcinom, je predhodno napravljena holecistektomija dovolj le, če je tumor omejen na sluznico. Pri raku, ki je predril muskularis proprijo žolčnika, pa je smiselno napraviti tako imenovano naknadno razširjeno operacijo, ko odstranimo V in IVb segment jeter in napravimo še limfadenektomijo.

TNM klasifikacija upošteva globino prodora raka skozi steno žolčnika, preraščanje seroze in infiltracijo jeter ter sosednjih organov, zajetost bezgavk ter prisotnost metastaz.

Rak žolčnika skoraj vedno recidivira in prognoza je še vedno slaba. Prognozični dejavniki so odvisni od zgodnjega odkrivanja bolezni, stadija bolezni, histološkega tipa raka, prisotnosti zapore žolča in radikalnosti posega.

Kot pri raku žolčnih vodov, je tudi pri raku žolčnika kontrola potrebna na tri mesece in mora poleg kliničnega pregleda vsebovati še kontrolo tumorskih označevalcev, UZ preiskavo jeter, včasih pa tudi CT preiskavo jeter in trebuha.

Zaključek

Velika večina primarnih malignomov jeter predstavlja HCC v cirotičnih ali pohepatično spremenjenih jetrih. Značilnost tega raka je, da so vznik tumorja, njegov razvoj in potek, pa tudi bolnikova prognoza v največji meri odvisni od osnovne jetrne bolezni - ciroze. Kadar odkrijemo HCC dovolj zgodaj, za kar so potrebni redni kontrolni pregledi takih bolnikov, lahko z multidisciplinarno obravnavo bolezen uspešno zdravimo in dosežemo do 40 % in tudi daljše petletno preživetje.

Strategija zdravljenja metastaz je v zadnjih letih zavzela agresivnejše stališče: uvajamo kombinirano zdravljenje in operiramo tudi recidivne metastaze, pri čemer je 5-letno preživetje lahko celo med 20 in 30 %.

Rak žolčnih vodov spremlja na določeni stopnji rasti v večini primerov zlatenica. Pravilen diagnostični postopek omogoča določitev stadija blezni, odločitev za zdravljenje in kirurški poseg. Kljub vsemu je prognoza teh rakov, predvsem tumorjev proksimalnega dela žolčevoda (Klatskinov tumor), slaba, petletno preživetje pa redkokdaj večje od 5%.

Tudi rak žolčnika ima slabo prognozo, ker večina bolnikov pride do zdravnika dokaj pozno. Tumor le redko, največkrat pozno v razvoju povzroča zlatenico, klinični znaki pa so pogosto povsem neznačilni. Z razširjenimi posegi lahko pri nizkih stadijih raka žolčnika pričakujemo boljše rezultate, kot je siceršnje le 5 % petletno preživetje.

Literatura

1. Sasaki Y, Imaoka S, Matsutani S. Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1992; 112:515-521
2. Belghiti J, Panis Y, Farges O. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214:114-117
3. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C. Surgical resection for colorectal carcinoma metastases to the liver. a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77:1254-62
4. Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T. Definition and Diagnosis of Early Cancer of the Biliary Tract. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40:69-77
5. Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, Saijo S, Matsuno S. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Brit J Surg* 1994; 81:1655-57

OBSEVANJE RAKA ŠIROKEGA ČREVESA IN DANKE

Tomaž Benulič

Izveleček

Incidenca raka širokega črevesa v Sloveniji je v letih 1972-1991 naraščala pri obeh spolih. V letu 1992 je bila 20,7/100.000 prebivalcev za moške in 19,3 za ženske. V zdravljenju je najbolj uveljavljeno operativno zdravljenje, ki mu je zaradi nezadostnih rezultatov - rak se ponovi pri 30 - 49 % bolnikov s stadijem MAC (modificiran Astler Coller) B3, C2, C3 - dodano zdravljenje s kemoimunoterapijo ali obsevanjem. S kombiniranim zdravljenjem je v nerandomiziranih študijah, in v primerjavi z le operiranimi bolniki, uspelo zmanjšati število ponovitev raka in podaljšati preživetje bolnikov.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani je bilo v letih 1983-1990 pooperativno obsevanih 12 bolnikov z rakom širokega črevesa. Daljša (večletna) preživetja so bila dosežena pri bolnicah z II. in III. stadijem, medtem ko so bolniki s IV. stadijem preživelij manj, povprečno 7 mesecev.

Incidenca raka danke v Sloveniji vseskozi narašča pri obeh spolih. V letu 1992 je bila 23,7/100.000 prebivalcev za moške in 19,4 za ženske. Bolniki so zdravljeni operativno, z obsevanjem in kemoimunoterapijo. Ker se rak lokalno ponovi pri okoli 50 % operiranih bolnikov, je večina bolnikov zdravljena kombinirano. Samo z obsevanjem je zdravljeno malo bolnikov in največkrat s paliativnim namenom. Zaradi tega bo učinkovitost (pooperativnega) obsevanja bolnikov z rakom danke v Sloveniji predstavljena kot rezultat kombiniranega zdravljenja bolnikov z II. in III. stadijem, v poročilu OIGIT študije. Predstavljena je tehnika obsevanja raka danke ter značilnosti predoperativnega in pooperativnega obsevanja.

Uvod

Za bolnike z rakom širokega črevesa do danes ni znana najprimernejša oblika pooperativnega zdravljenja. Vzrok je pomanjkanje korektnih randomiziranih študij v preteklih desetletjih in nastali skepticizem glede učinkovitosti pooperativnega zdravljenja. Šele novejšje študije prikazujejo odgoditev ponovitve raka in podaljšanje preživetja izbranih skupin bolnikov (1). Pooperativno zdravljenje je zato primerno predvsem za bolnike, vključene v študije. Dodatno zdravljenje za ponovitev in/ali razširitev raka ogrožene bolnike, t.j. bolnike s III. stadijem in nekatere bolnike z II. stadijem (T3, t4, N0, M0) (2). Pred pooperativnim zdravljenjem je pomembna točna določitev stadija in upoštevanje pred ali pooperativnih preiskav, ki pomagajo določiti stopnjo ogroženosti: kolonoskopija (sinhroni rak), CT in UZ trebuha (jetra), rtg pljuč, rtg trebuha »na prazno« (ocena zastoja v črevesju), podatki o družinski polipozi ali raku ter anatomske in biološke karakteristike ogroženosti: perforirajoč ali adherenten rak, predoperativno povišanje CEA, stopnja zrelosti raka, venozna, limfatična in perineuralna

invazija i. pd. (1, 3, 7). Bolnikov s I. stadijem, ki imajo 5-letno pooperativno preživetje 80 - 90%, dodatno ne zdravimo. Bolnike s IV. stadijem zdravimo paliativno z operacijo, obsevanjem ali kemoterapijo (1, 4).

Zaradi možne radikalne operacije s širokim varnostnim robom in večje ogroženosti zaradi razširitve kot lokalne ponovitve se je kot pooperativno uveljavilo zdravljenje s kemoimunoterapijo (5 FU, levamisol, leukovorin) (1, 2, 5). S takim zdravljenjem je v študiji NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in na Mayo kliniki uspelo pri bolnikih s stadijem III zmanjšati možnost ponovitve za 41 % in zmanjšati umrljivost za 33%. Tri in polletno preživetje je bilo 71 % v primerjavi s 55 % kontrolne skupine. Podobnih rezultatov ni bilo pri bolnikih s stadijem II, verjetno zaradi prekratkega časa sledenja (1).

O učinkovitosti pooperativnega obsevanja poroča Willett (1984): število lokalnih ponovitev raka stadijev MAC B3, C2 in C3 je bilo po operaciji 31%, 36 % in 53 %, in po pooperativnem obsevanju 8 %, 21 % in 31 % (nekaj bolnikov je prejemalo tudi 5 FU). 5-letno preživetje se je z 58 % po operaciji povečalo po dodatnem obsevanju na 62%. Po obsevanju je bilo brez ponovitve 55 % bolnikov v primerjavi z 12 % le operiranih bolnikov (6). Duttenhaver (1986) v študiji regionalnega pooperativnega obsevanja 80 bolnikov omenja, da se je rak ponovil po sedmih letih pri bolnikih s stadijem MAC B3 v 30 %, s C2 v 32 % in s C3 v 49 %. Obsevanje ležišča raka in pripadajočih limfnih poti je omogočilo zmanjšanje ponovitve rakov v stadije B3 na 5 % in C2 na 25 %. Obsevanje bolnikov s C3 stadijem ni zmanjšalo števila ponovitev raka. Ker stadij C1 določajo bezgavke ob (reseciranem) črevesu, teh bolnikov običajno ne obsevamo (5). Podaljšanje 5-letnega preživetja bolnikov (s 35 % na 65 %) z Dukesc rakom, po obsevanju celega trebuha in zdravljenju s 5 FU, opisuje Brenner (1983). Število lokalnih ponovitev je bilo po 5 letih statistično značilno nižje v pooperativno obsevani skupini bolnikov (12%) kot pri le operiranih bolnikih (55%) (8).

Zaključki NIH Consensus Conference (1990) priporočajo pooperativno zdravljenje za bolnike s III. stadijem (v študijah in izven študij), vendar brez opredelitve načina zdravljenja (1).

V zdravljenju raka danke je najbolj uveljavljeno operativno zdravljenje, ki mu je zaradi pogostih ponovitev (pri okoli 50 % bolnikov) dodano zdravljenje z obsevanjem in kemoimunoterapija. Z dodatnim zdravljenjem - z obsevanjem - vplivamo na zmanjšanje in odgoditev lokalne ponovitve, s kemoimunoterapijo povečujemo lokalni učinek obsevanja in preprečujemo razširitev raka - želimo izboljšati kvaliteto in podaljšanje preživetja bolnikov. Ker samo pooperativno obsevanje ali pooperativna kemoimunoterapija nezadostno preprečujeta ponovitve in/ali razširitev raka, ju največkrat uporabljamo kombinirano (9, 10). Bolnike z rakom danke obsevamo z namenom preprečitve ponovitve in podaljšanja preživetja. Radikalno obsevamo s tumorsko dozo (TD) 50 Gy in več, paliativno s TD do 40 Gy. Obsevamo predoperativno, pooperativno ali kombinirano. Uveljavljeno je tudi intrakavitarno in brahiterapevtsko obsevalno zdravljenje.

Skelet male medenice ima pomembno vlogo pri preprečevanju širjenja raka, hkrati pa otežuje izvedbo radikalnega operativnega posega pri nizkih rakih.

Tako je pooperativno preživetje bolnikov z rakom v spodnji danki za 10 - 15 % slabše kot za raka v zgornjem delu danke (9, 11). Radikalen operativen poseg ne zagotavlja preprečitve lokalne ponovitve. Rak se ponovi pri 15 - 70 % bolnikov in pri 80 % v času do dveh let po operaciji (9, 12). Rahman (1990) cit. podatek Cassa, ki je po 5 letih opazovanja skupine kurativno operiranih bolnikov z rakom danke (brez opredelitve višine lokalizacije) ugotovil, da se je rak lokalno ponovil pri 60 %, lokalno in z oddaljenimi zasevki pri 14 %, samo oddaljene zasevke je imelo 26 % bolnikov. Navaja podobne rezultate Gundersona in Sosina in drugih avtorjev, ki so bili dobljeni pri ponovni operaciji zaradi ponovitve (11).

Pooperativna ponovitev je odvisna od stadija raka ob začetku zdravljenja (9, 12). Oddaljeni zasevki brez lokalne ponovitve so redkejši, pojavijo se pri okoli 5 - 10 % operiranih bolnikov. Mnenja glede vpliva lokalnega obsevanja na nastanek oddaljenih zasevkov so deljena (13, 14, 15).

OBSEVANJE BOLNIKOV Z RAKOM ŠIROKEGA ČREVESA

V letih 1983-1990 je bilo zaradi napredovelega raka širokega črevesa na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, pooperativno obsevano 12 bolnikov (1 moški in 11 žensk). Stari so bili od 32 - 65 let, srednje 50 let. Čas sledenja je bil do 12 let po operaciji. Rak je bil lokaliziran v slepem črevesu pri štirih, v ascendentnem delu pri dveh, v prečnem pri eni bolnici, v descendentnem pri dveh in v sigmoidnem delu pri treh bolnikih. Pri vseh je bil potrjen žlezni rak. Razdelitev bolnikov po TNM stadijih: s stadijem II je bila ena bolnica, s stadijem III dve in s stadijem IV devet bolnikov. Vsi bolniki so bili najprej zdravljeni operativno - z desno hemikolektomijo pet, z levo ena, z razširjeno resekcijo pet in z resekcijo ponovitve raka ena bolnica. Namen pooperativnega obsevanja je bil kurativen in paliativen, saj so bolniki imeli za seboj obsežen operativen poseg in največkrat lokalno razširjen rak.

Obsevalno polje smo lokalizirali na bolniku na simulatorju s pomočjo podatkov iz operacijskega zapisnika in histološkega izvida. Pomembna je bila kirurška lokalizacija raka s kovinskimi sponkami ter izvidi drugih pred in tudi pooperativnih preiskav, s katerimi lokaliziramo lego raka. Pri rakah, ki preraščajo v sprednjo trebušno steno, smo obsevali tudi ingvinalno področje, pri rakah s pozitivnimi bezgavkami tudi paraaortne bezgavke. Bolniki so bili obsevani na linearnem pospeševalniku (8 MeV) z AP/PA poljem za cel trebuh, ki smo ga zmanjšali po doseženi tolerančni dozi drugih v polje zajetih organov (ledvica, jetra). Tumorske doze (TD) so bile od 7,2 - 58,8 Gy, srednje 45,0 Gy. Višje TD so bile aplicirane na zmanjšan obsevalni volumen. Dnevne (DD) so bile od 1,0 - 1,25 Gy. Ob dobrem prenašanju obsevanja smo z namenom pojačanja učinka obsevanja in vpliva na oddaljene zasevke, 6/12 bolnikov dodali kemoterapijo v različnih shemah, ki so vse vključevale 5 FU.

Uspešnost pooperativnega zdravljenja prikazujemo s preživetjem od datuma operacije do smrti, oz. do zadnjega kontrolnega pregleda ali do uradne potrditve, da je bolnik živ. Bolniki so preživeli od 3 mesecev do 11 let in 3 mesece, srednje 2 leti in 4 mesece. Po končanem pooperativnem zdravljenju so v letu 1996 od 12 bolnikov žive štiri bolnice in to 6 - 11 let od operacije

(srednje 6,5 let) Zdravljene so bile z obsevanjem, tri tudi s kemoterapijo. Osem umrlih, pri vseh je bil IV. stadij raka, je živelo od 3 mesecev do 4 let in 10 mesecev, srednje 7 mesecev. Preživetje po stadijih: z II. stadijem je bila ena bolnica. Po ponovni operaciji zaradi ponovitve raka po dveh letih je bila zdravljena z obsevanjem in kemoterapijo. Bolnica je živa po 7 letih in 3 mesecih od prve operacije. S stadijem III sta bili dve bolnici, obe sta živi po 6 in 11 letih. Ena je bila zdravljena z obsevanjem, druga tudi s kemoterapijo. S stadijem IV je bilo devet bolnikov, preživeli so od 3 mesecev do 6 let in 4 mesece, srednje 7 mesecev. Zdravljeni so bili z obsevanjem, polovica tudi s kemoterapijo. Komplikacije zdravljenja so bile pogoste in so bile izražene kot ileus (pri eni bolnici), septična temperatura, bolečina in krči v trebuhu, slabost, prebavne motnje, driske, znižanje krvnih vrednosti. V hujši ali blažji obliki so bile komplikacije prisotne pri skoraj vseh 12 bolnikih in so preprečile dokončanje obsevanja 3/12 bolnikov. Med zdravljenjem je rak lokalno napredoval pri eni bolnici, pri drugi je samo metastaziral. Vzrok smrti 8 bolnikov je bilo napredovanje raka v kombinaciji s pooperativnimi komplikacijami.

OBSEVANJE RAKA DANKE

Obsevanje raka danke zajema relativno velik volumen tkiva, ki vključuje ležišče raka, presakralni prostor in področje krvne in limfne drenaže. Obsevamo za ponovitev raka ogroženo področje v mali medenici, druge, neogrožene organe v celoti ali delno izključimo iz polja. Pri načrtovanju obsevanja je pomembno sodelovanje z operaterjem, ki lahko poleg označitve lege raka s kovinskimi sponkami, operativno zagotovi odmik ozkega črevesa iz obsevanega področja in tako prepreči ali zmanjša poobsevalne komplikacije. Obsevanje pričnemo 4 - 6 tednov po operaciji z zarisom polja na bolniku na simulatorju: po štirih tednih po resekciji in po okoli tednu dni več po abdominoperinealni resekciji. Polje označimo na bolniku običajno v trebušni legi. Trebušna lega omogoči med lokalizacijo in obsevanji zravnano hrbtenico (pomembno za določitev zgornje meje stranskega polja) in s polnim mehurjem, ugodnejši odmik tankega črevesa izven obsevanega polja. Pri lokaliziranju predoperativnega obsevanja, ali po resekciji, zaradi boljše predstavitve lege raka, napolnimo črevo s kontrastom. Pri bolnikih z abdominoperinealno ekscizijo označimo perinealno brazgotino s svinčeno žico. Pri napredovalih rakih je pomemben kontrasten prikaz sečnega mehurja in/ali vagine. Bolnike zaradi ugodnejše razporeditve doze v delih telesa, ki jih ne želimo vključiti v obsevanje, običajno obsevamo z več polji, s tremi: PA in dve stranski, ali s štirimi: PA/ AP in dve stranski. Obsevanje s stranskimi polji zajame okoli polovice mehurja, kar je pomembno za preprečitev kasnejše fibrozacije (vesica retracta). Zgornja meja polja je med L 5 in S 1, spodnja vključuje obturatorne odprtine, analni kanal je izključen iz polja. Pri nizkih rakih (do 6 cm globine) in po abdominoperinealni eksciziji je zgornja meja enaka, spodnja vključuje perinealno brazgotino. Stranske meje PA/AP polja so 1,5 do 2 cm od notranjega roba največje medenične odprtine. Stranska polja imajo zgornjo mejo 1 cm nad sakralnim kanalom (ali 1,5 - 2 cm nad notranjim robom sakruma) in spodnjo na notranjem robu simfize. Stranski meji stranskega polja sta enaki zgornji in spodnji PA/AP polja. Zaradi možnosti ponovitve raka velja posebna pozornost določiti lege

zgornje (sakralne) in spodnje (perinealne) meje stranskega polja, ki je odvisna od uporabljene energije obsevanja. Meji sta nad sakrumom in izven perinealne brazgotine. Večja obsevalna polja (volumni) niso priporočljivi zaradi povečanja poobsevalnih komplikacij, ki ne smejo biti večje od operativnih (5%). Običajne dnevne obsevalne doze (DD) so od 1,8 do 2 Gy in so zaradi velikosti obsevanega volumna in možnih kasnejših posledic - največkrat 1,8 Gy. Pooperativne TD so običajno 50,40 Gy (9, 10, 16). Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku (6 - 10 MeV), dve polji dnevno, pet krat tedensko. Po resekciji obsevamo bolnike s polnim mehurjem, tako da dosežemo čim večji odmik ozkega črevesa iz obsevalnega področja. V primeru prehoda raka na mehur je ta med obsevanji prazen. Če je ozko črevo v obsevanem področju, TD ne sme preseči 46 Gy. Pri moških skušamo doseči odmik genitala iz obsevalnega polja ali pa ga ščitimo. Po podatkih iz literature nastanejo komplikacije obsevanja pri 5 - 10 % bolnikov in so odvisne od prejete doze in volumna obsevanega tkiva. Pri obsevanju s TD večjo od 50 Gy (pri neoperabilnih bolnikih) je zato priporočljivo zmanjšanje obsevalnega polja, pri zahtevanem večjem polju moramo zmanjšati dnevno in tumorsko dozo (17).

Predoperativno obsevanje

Namen predoperativnega (neoadjuvantnega) obsevanja je sterilizacija perifernega in dobro vaskulariziranega dela raka, ki je zlasti pri nizki lokalizaciji lahko vzrok ponovitve. Z obsevanjem preprečimo medoperativno diseminacijo rakastih celic in lahko pretvorimo mejno resektabilnega raka v resektabilnega (9).

Uveljavljena sta dva načina predoperativnega obsevanja: z nizko in visoko TD. Obsevanje z nizko dozo (običajno do TD 30 Gy) zniža število ponovitev raka, vendar ne vpliva na podaljšanje preživetja (9, 11). Rahman (1990) priporoča na osnovi svojih rezultatov predoperativno obsevanje z nizko TD (26,0 Gy) pri nizkih rakih in z višjo TD (40,0 Gy) pri obsežnih in fiksiranih rakih (11, 18). Dahl (1990) poroča o predoperativnem obsevanju s TD 31,5 Gy, s katero pri operaciji ni bilo najti raka pri 4,5 % bolnikov, pri ostalih je bil rak manjši, bolj mobilni, zmanjšalo se je tudi število rakastih bezgavk. Z obsevanjem je uspelo odložiti lokalno in oddaljeno ponovitev raka, ne pa števila ponovitev. Predoperativno obsevanje ni vplivalo na podaljšanje preživetja (18). O rezultatih predoperativnega obsevanja 6 randomiziranih multicentričnih študij poroča Rosenthal (1990). V nobeni študiji ni uspelo podaljšati preživetja, kar avtor pojasnjuje z nezanesljivim predoperativnim stagingom in zajetjem zgodnjih in tudi napredovalih rakov v študije, na katere z dodatnim obsevanjem le malo vplivamo. Pri bolnikih obsevanih z višjo TD (45 Gy) je bilo manj ponovitev raka, povečalo pa se je število pooperativnih komplikacij (19). Višje predoperativno obsevanje je uspešno pri obsevanju napredovalih rakov, vendar morajo biti bolniki zaradi pričakovanih komplikacij za tako obsevanje skrbno izbrani (9).

Pooperativno obsevanje

Pooperativno (adjuvantno) obsevanje je najbolj uveljavljen način obsevanja raka danke. Prednost takega obsevanja je predvsem v dobri lokalizaciji raka in korektnem stagingu. Obsevamo bolnike, pri katerih je tveganje za ponovitev

raka (glede na patohistološki izvid) visoko (9), t.j. bolnike z MAC stadijem B2, C1 in C2 (10). Bolnikov s stadijem A in B1 dodatno ne obsevamo (19, 20). Običajna TD je okoli 50 Gy in naj bi zadoščala za uničenje subkliničnega ostanka raka (17). V nerandomiziranih študijah je z obsevanjem uspelo znižati število ponovitev pri bolnikih s stadijem B2 in C s 35 % - 45 % po operaciji na 6 % - 8 % po operaciji in obsevanju. Vendar dodatno obsevanje ni omogočilo podaljšanja preživetja in zmanjšanja zasevanja (9, 10). Oboje je uspelo doseči šele po vključitvi kemoterapije (5 FU, metil CCNU) in NCCTG študiji. Danes je po priporočilu NCI Consensus Conference pooperativno obsevanje s kemoterapijo standardno zdravljenje bolnikov z rakom danke stadija B2 in C (9). Vse kaže, da kemoterapija potencira lokalno delovanje obsevanja in preprečuje nastanek oddaljenih zasevkov (21).

Pred in pooperativno obsevanje

S takim načinom obsevanja (predoperativno obsevanje s 5 Gy v eni frakciji) je uspelo v študiji The Jefferson Selective Sandwich Approach doseči 72 % 5-letno preživetje pri bolnikih s stadijem B2 in C. Lokalne ponovitve so se pojavile pri 9 % bolnikov. Z višjo predoperativno TD (20 Gy) in s pooperativno Td 41, 4 Gy bolnikov z B2 in C stadijem raka. »Sendvič« tehnika obsevanja (ki hipotetično združuje prednostipred in pooperativnega obsevanja) ni uspešnejša od samo pooperativnega obsevanja, opaženo je le manjše število (od 79 % na 69%) lokalnih ponovitev (9). Prednost te tehnike je v izključitvi bolnikov iz nadaljnjega, pooperativnega obsevanja s stadiji B1 in C1, pri katerih je manjša možnost ponovitve raka (9, 22).

Paliativno obsevanje

S paliativnim namenom obsevamo bolnike z neoperabilnim napredovalim ali ponovljenim rakom danke, ki povzroča bolečino ali krvavitve. Še neobsevane bolnike obsevamo običajno s PA/AP poljem in sTD 40 Gy. Težave se zmanjšajo pri 60 - 80 % bolnikov. Pri lokalno že obsevanih bolnikih je paliativno obsevanje primerno za zdravljenje zasevkov izven obsevanega področja.

Intrakavitarno obsevanje, implantacija

Intrakavitarno (kontaktno) obsevanje se izvaja z nizko kV rentgenskim aparatom. Primerno je za bolnike, ki niso sposobni za operacijo in imajo zgodnji rak (stadij T1, velikost do 4 cm - in za nekatere T2 rake). Ponovitev raka se pojavi pri 18 % - 30 % bolnikov. Za tako zdravljenje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani nimamo ustreznega aparata.

Pri implantaciji uvedemo izotopne izvire (iridij 137) v obliki žice neposredno v rakasto tkivo. Za poseg so primerni lokalizirani in dosegljivi raki, veliki do 5 cm. Rakov z (napredujočo) diseminacijo ne implantiramo. Implantat napravimo v obliki geometrijskega lika (pravokotnika) ali telesa (kocke, valja), da lahko izračunamo dozo v središču in na obodu. Po doseženem času obsevanja, ki je premosorazmeren s prejeto dozo, implantat odstranimo. Ker z implantacijo delujemo na omejen volumen tkiva, je metoda primerna za dodatno (boost) obsevanje ali za lokalno zdravljenje ponovitve raka. Implantacije izvajamo na brahiterapevtskem oddelku Onkološkega inštituta.

Razpravljanje in zaključek

Kljub ugodnim poročilom nerandomiziranih študij o pooperativnem zdravljenju raka širokega črevesa s kemoimunoterapijo in/ali obsevanjem, danes še ni dokončno sprejeta najboljša vrsta zdravljenja (1, 4, 5). Zaradi večje možnosti razširitve (posebno še pri rakastih bezgavkah) kot lokalne ponovitve, posamezne študije priporočajo kemoimunoterapijo. Pri neprizadetih bezgavkah je pooperativno zdravljenje s kemoimunoterapijo diskutabilno. Obsevanje je smiselno pri lokalno napredovalih rakih s perforacijo ali prehodom na sosednje organe. Priporočeno je vključevanje bolnikov s III. stadijem v večje študije, ker bomo le tako dobili uporabne rezultate. Pooperativno obsevanje je ocenjeno kot koristno zdravljenje, vendar le pri izbranih in v študije vključenih bolnikih (1, 2). Za bolnike s stadijem II ni splošno veljavnega priporočila za dodatno zdravljenje; nekateri avtorji priporočajo pri ugotovljenih rakastih bezgavkah dodatno zdravljenje s 5 FU in levamisolom (1, 4). Rezultati pooperativnega obsevanja naših bolnikov so primerljivi s podatki drugih avtorjev, ki priporočajo pooperativno zdravljenje bolnikov s III. stadijem in nekaterih z II. stadijem. Dve bolnici s III. stadijem sta živi po 6 in 11 letih, ugodno preživetje je dosegla tudi bolnica z II. stadijem s ponovljenim in reoperiranim rakom, ki je bila obsevana v kombinaciji s kemoterapijo. Bolnica je živa po 7 letih in 3 mesecih. Bolniki s IV. stadijem so imeli relativno kratko preživetje (srednje 7 mesecev), med njimi je le ena bolnica z daljšim preživetjem, živa je po 6 letih in 4 mesecih od začetka zdravljenja.

Za boljše načrtovanje pooperativnega zdravljenja bolnikov z rakom širokega črevesa bodo potrebne številne randomizirane študije, s katerimi bomo lahko pojasnili mnoga vprašanja o izbiri in doziranju zdravljenja. Dosežena daljša preživetja bodo zaradi naraščanja incidence - čeprav izražena v manjšem odstotku - pomembna za veliko število bolnikov.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani predoperativno obsevamo bolnike z rakom danke, ki jih na obsevanje napotijo operaterji. To so največkrat bolniki z mejnim ali neresektabilnim rakom danke, ki jih glede na patohistološki izvid tudi pooperativno obsevamo. Pri neresektabilnih bolnikih nadaljujemo z obsevanje. Pooperativno (in v kombinaciji s kemoimunoterapijo) obsevamo bolnike sprejete v OIGIT študijo (stadij II in III), ostali so obsevani paliativno.

Obsevanje je sestavni in pomemben del zdravljenja bolnikov z rakom danke, ki mu je skoraj vedno dodana kemoimunoterapija. Pooperativno obsevanje skupaj s kemoimunoterapijo omogoči zmanjšanje ponovitev raka in podaljša preživetje.

Zdravljenje raka danke je zaradi pogostnosti pojavljanja in zahtevnega in dolgotrajnega zdravljenja velika obremenitev celotnega zdravstva pri nas in v zahodnih državah. Rezultati zdravljenja so boljši v študijah posameznih ustanov kot v velikih kooperativnih študijah, verjetno zaradi boljše kirurške oskrbe bolnikov in optimalnega dodatnega zdravljenja. Zaradi pogosto napredovalega raka ob diagnozi in slabega splošnega stanja bolnikov, jih veliko ni deležno celotnega zdravljenja. Globalna strategija kombiniranega zdravljenja (TD obsevanja - odgovor, režim in izbira kemoimunoterapije, stranski efekti) danes

še ni možna. Odgovore na mnoga vprašanja bomo lahko dobili po dokončanju potekajočih in bodočih študij.

Literatura

1. NIH Consensus Conference. Adjuvant Therapy for Patients With Colon and Rectal Cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
2. Mohiuddin M, Marks G. Adjuvant Radiation Therapy for Colon and Rectal Cancer. *Sem Oncol* 1991; 18: 411-20.
3. Coehen AM, Gunderson LL, Welch CE. Selective Use of Adjuvant Radiation Therapy in Resectable Colorectal Adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 247-51.
4. Haskell CM, Selch MT, Ramming KP. Colon and Rectum. In: *Cancer treatment*, Third edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: W. B. Saunders Company, 1990: 232-54.
5. Duttenthaler JR, Hoskins RB, Gunderson LL, Tepper JE. Adjuvant Postoperative Radiation Therapy in the Management of Adenocarcinoma of the Colon. *Cancer* 1986; 57: 955-63.
6. Willett CG, Tepper JE, Skates SJ et al. Adjuvant Postoperative Radiation therapy for Colonic Carcinoma. *Ann Surg* 1987; 206: 694-8.
7. Mayer RJ, O »Connel MJ, Tepper JE, Wolmark N. Status of Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. *JNCI* 1989; 81: 1359-64.
8. Brenner HJ, Bibi C, Chaichik S. Adjuvant Therapy for Dukes C Adenocarcinoma of Colon. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 1789-92.
9. Mohiuddin M, Ahmad N. Cancer of the rectum and anus. In: Tobias JS, Tothomas PRM eds. *Current Radiation Oncology*. Vol 1. Ed. Arnold, 1994: 285-95.
10. Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JCJ et al. Postoperative Radiation Therapy for Rectal Cancer. *Cancer* 1991; 67: 2042-8.
11. Rahman MS, McKibben BT, Hardy TG et al. Preoperative Versus Postoperative Adjuvant Radiotherapy for Surgical Curable Carcinoma of the Rectum and Distal Sigmoid Colon. *South Med J* 1991; 83: 774-7.
12. Triviere N, Gerard A, Van houtte P. Adjuvant Radiotherapy to Surgery for Rectal Cancers. *JBR - BTR* 1989; 72: 407-10.
13. Twomey P, Burchell M, Strawn D, Guernsey J. Local Control in Rectal Cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 1174-9.
14. Wiggeraad R, Ravasz LA, Probst - van Zuylen FE. Adjuvant Postoperative Radiotherapy in Carcinoma of the Rectum and Recto - Sigmoid. *Int. J. Radiat. Oncol. Bol. Phys.* 1988; 15: 753-6.
15. Reis Neto JA, Quilici FA, Reis JA. A. Comparison of Nonoperative vs. Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma. *Dis. Col. Rect.* 1989: 702-10.
16. Mohiuddin M, Marks G. High Dose Preoperative Irradiation for cancer of the Rectum, 1976 - 1988. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 37-43.
17. Huys J. Radiation Treatment of Rectal Adenocarcinoma. *JBR - BTR* 72: 403-5.
18. Dahl O, Horn A, Morild I et al. Low - Dose Preoperative Radiation postpones Recurrences in Operable Rectal Cancer. *Cancer* 1990; 66: 2286-94.
19. Rosenthal SA, Trock BJ, Coia LR. Randomized Trials of Adjuvant Radiation Therapy for Rectal Carcinoma: A Revive, *Dis. Col. Rect.* 199: 335-43.
20. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or Postoperative Radiotherapy in Rectal and Rectosigmoid Carcinoma. *Ann. Surg.* 1990; 211: 187-95.

21. Thomas PRM, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal tumor Study Group Experience. *Radiother. Oncol.* 1988; 13: 245-52.
22. Cohen AM, Gunderson LI, Welch CE. Radiation Therapy of Rectal Cancer. *World J Surg* 1982; 6: 650-8.
23. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in Addition to Surgery in Rectal Cancer. *Acta Oncol.* 1995; 34: 565-70.

KEMOTERAPIJA RAKA POŽIRALNIKA

Borut Štabuc

Izvleček

Predoperativna kemoterapija s cisplatinom in drugimi citostatiki (bleomicin, vindesin, vinblastin, 5-fluorouracil, doksorubicin in etopozid) kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov (14-64%) bistveno ne izboljša preživetja radikalno operiranih bolnikov. Po predoperativni kemoterapiji je radikalna (R0) resekcija mogoča pri 47 do 80 % bolnikov. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki in nato operiranih, je med 10 in 23 mesecev.

S kemoterapijo, s kombinacijo dveh ali treh citostatikov, dosežemo pri 17 do 55 % bolnikov z napredovalim rakom požiralnika objektivni odgovor. Odgovor na zdravljenje je običajno kratkotrajen, v povprečju traja 3 do 8 mesecev.

Kemoterapija skupaj z obsevanjem je najučinkovitejši način zdravljenja. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo v povprečju 70 % objektivnih odgovorov, več kot tri leta preživi 16 do 31 % bolnikov. Tovrstno zdravljenje je standardno zdravljenje pri vseh bolnikih, pri katerih kirurško zdravljenje ni mogoče.

Uvod

Kirurško zdravljenje in/ali obsevanje je še vedno standarden način zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika. Vendar je preživetje bolnikov še vedno zelo slabo. Srednje preživetje je po radikalnem lokalnem zdravljenju okrog 12 mesecev in le 2 do 20 % bolnikov, zdravljenih z radikalno operacijo in/ali obsevanjem, preživi 5 let (1). V zadnjih letih poskušamo izboljšati preživetje bolnikov s sistemskim zdravljenjem. S citotoksičnimi učinkovinami (citostatiki) zdravimo bolnike z napredovalim rakom in bolnike z neodstranljivim rakom, pri katerih operativno zdravljenje ni mogoče. Tovrstno zdravljenje pogosto kombiniramo z obsevanjem. S predoperativnim sistemskim zdravljenjem, skupaj z obsevanjem ali brez njega, želimo zmanjšati tumor, povečati možnost kirurške odstranitve tumorja, uničiti mikrozasevke v okolici požiralnika in v oddaljenih organih ter podaljšati preživetje bolnikov.

Med citotoksičnimi učinkovinami so se pri zdravljenju raka požiralnika kot najučinkovitejši pokazali cisplatin, bleomicin, 5-fluorouracil, mitomicin-C, doksorubicin in metotreksat. Po zdravljenju s posameznimi učinkovinami se tumor zmanjša za več kot 50 % ali pri 10 do 40 % bolnikov celo izgine. Zdravljenje s kombinacijo več citotoksičnih učinkovin omogoča boljši odziv, kot ga dobimo z eno samo učinkovino. Objektivni odgovor na zdravljenje z več citostatiki dobimo pri 15 do 55 % bolnikov (2).

Uspešnost sistemskega zdravljenja ocenjujemo glede na dosežen objektivni odgovor na zdravljenje, podaljšanje preživetja in zmanjšanje bolezenskih

simptomov. Pri bolnikih, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki, je objektivni odgovor na zdravljenje velikokrat težko izmeriti. Zato odzivnost na zdravljenje pri takih bolnikih kljub ezofagoskopiji, kontrastni ezofagografiji in CT slikanju prsnega koša lahko le ocenimo kot dober ali delen odgovor glede na dolžino in debelino tumorja, širino požiralnika, globino oziroma velikost ulceracij in zmanjšanje disfagije. O popolnem odgovoru na zdravljenje govorimo, kadar s slikovnimi preiskavami ne moremo ugotoviti tumorja in če po večkratnem krtačenju sluznice požiralnika ali po več biopsijah ne ugotovimo rakavih celic oziroma če po operaciji patolog ne najde tumorja. Pri bolnikih z metastatskim rakom ocenjujemo odzivnost na zdravljenje po veljavnih kriterijih s primerjanjem velikosti in števila zasevkov pred zdravljenjem in po njem. Učinek paliativnega zdravljenja na primarni tumor v požiralniku ocenjujemo po zmanjšanju disfagije.

Preživetje bolnikov je odvisno od razširjenosti raka, splošnega stanja zmogljivosti bolnika in predhodnega zdravljenja. Znano je, da je pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje, in pri bolnikih, pri katerih je bila napravljena radikalna operacija, preživetje daljše kot pri bolnikih, pri katerih objektivni odgovor ni bil dosežen in operacija ni bila radikalna. Razen radikalnega zdravljenja je najpomembnejši prognostični dejavnik shujšanje. Bolniki, ki so pred zdravljenjem izgubili več kot 15 % telesne teže, imajo slabšo prognozo kot tisti, pri katerih se telesna teža ni zmanjšala.

Rak požiralnika je v 90 % rak povrhnjih, epidermoidnih celic, zato večina kliničnih raziskav obravnava sistemsko zdravljenje skvamoznega raka. Manjše število kliničnih raziskav kaže, da je sistemsko zdravljenje z istimi učinkovinami in enakimi kombinacijami enako učinkovito tudi pri žlezem raku požiralnika.

Stranski učinki sistemskega zdravljenja so odvisni od izbora učinkovin, velikosti odmerka in kombinacije citostatikov. Najpogostejši so: slabost, bruhanje, stomatitis, driska, izpadanje las, supresija kostnega mozga in okvare ledvic. Zaradi sistemskega zdravljenja komplikacije kirurškega zdravljenja niso pogostejše in tudi kakovost življenja bolnikov ni bistveno poslabšana.

Predoperativna kemoterapija

Rak požiralnika običajno odkrijemo ko se pojavi disfagija. Kljub temu, da je rak klinično omejen samo na požiralnik, so pri večini bolnikov že prisotni mikrozasevki v okolici požiralnika in v oddaljenih organih. Zato radikalno lokalno zdravljenje ni preveč uspešno. S sistemskim zdravljenjem teoretično lahko uničimo mikrozasevke in zmanjšamo možnost nastanka klonov rakavih celic, rezistentnih na kemoterapijo. Z rastjo tumorja se namreč ta možnost veča. S predoperativno kemoterapijo tako povečamo uspešnost radikalnega lokalnega zdravljenja. Zaradi zmanjšanja primarnega tumorja so po predoperativni kemoterapiji mogoče bolj radikalne operacije. Po odzivnosti tumorja na predoperativno zdravljenje se po operaciji lažje odločimo za pooperativno kemoterapijo.

Prospektivne klinične raziskave so pokazale, da kombinirana predoperativna kemoterapija s cisplatinom in drugimi citostatiki (bleomicin, vindesin, vinblastin, 5-fluorouracil, doksorubicin in etopozid) kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov bistveno ne izboljša srednjega preživetja bolnikov z operabilnim

rakom. Objektivni odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 14 do 64 % bolnikov, popoln odgovor pa pri manj kot 3 % bolnikov. Radikalna (R0) resekcija je bila mogoča pri 47 do 80 % bolnikov (1,3). Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki in operacijo, je bilo med 10 in 23 meseci (tabela 1). Po predoperativni kemoterapiji niso ugotovili večjega odstotka kirurških komplikacij. Stranski učinki kemoterapije so bili prehodni in niso bistveno zmanjšali kakovosti življenja bolnikov.

Ker je bilo preživetje bolnikov, ki so pred operacijo prejeli kemoterapijo, enako kot pri bolnikih, zdravljenih s predoperativnim obsevanjem in nato operiranih, so mnogi zadržani do tovrstnega zdravljenja in ga priporočajo le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav. Natančna analiza v klinične raziskave vključenih bolnikov, ki so pred operacijo prejeli kemoterapijo, je pokazala:

1. Pri teh bolnikih je bolezen lokalno bolj napredovala, bolniki pa so bili v slabšem splošnem stanju zmogljivosti kot bolniki, ki predoperativno kemoterapije niso prejeli;
2. število vključenih bolnikov je bilo majhno;
3. bolniki so prejeli le dva cikla kemoterapije, in to v manjših odmerkih, kot se priporoča;
4. nekateri bolniki po operaciji niso bili ustrezno zdravljeni.

Danes priporočajo vsaj 3 predoperativne in vsaj 2 pooperativna cikla kemoterapije s cisplatinom in 5-FU.

Tabela 1. Predoperativna kemoterapija bolnikov z resektabilnim rakom požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	R0 resekcija	Srednje preživetje
Coonley (4)	CDDP/bleo	43	14%	53%	10 mes.
Forastiere (5)	CDDP/vinb	11	64%	80%	14 mes.
Kies (6)	CDDP/5-FU	26	42%	NN	18 mes.
Kelsen (7)	CDDP/vinde/ bleo	38	55%	NN	10 mes.
Ajani (8)	CDDP/5-FU etopozid	35	49%	78%	23 mes.
Ajani (9)	CDDP/dokso etopozid	27	52%	80%	10 mes.

CDDP= cisplatin, bleo=bleomicin, vinb=vinblastin, vind=vindezin, dokso=doksorubicin, 5-FU =5-fluorouracil, NN= ni določeno

Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka požiralnika

Zdravljenje lokalno napredovalega in metastatskega raka je lahko le paliativno. Zdravljenje s posamičnimi citotoksičnimi učinkovinami (cisplatin, bleomicin, 5-fluorouracil, mitomicin-C, doksorubicin, vindezin in metotreksat) ni preveč učinkovito. Odgovor na zdravljenje je med 10 in 40%. Odgovori so kratkotrajni, saj se bolezen najkasneje po 3 mesecih ponovi (4,10,11). Učinkovitost posamičnih citostatikov je odvisna od predhodnega zdravljenja s kemoterapevtiki in obsevanjem, od tumorske mase, umestitve zasevkov, velikosti odmerka zdravila in od bolnikovega splošnega stanja zmogljivosti. Zdravljenje z dosedaj znanimi posamičnimi citostatiki ni umestno, ker ne vpliva na preživetje bolnikov, bistveno ne zmanjša bolezenskih simptomov in zaradi stranskih učinkov poslabša kakovost življenja bolnikov.

Zdravljenje z dvema ali več citostatiki omogoča boljši odziv, kot ga dobimo z enim samim. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo 17 do 55 % objektivnih odgovorov. Popolni odgovori so redki. Odgovor na zdravljenje je običajno kratkotrajen; v povprečju traja 3 do 8 mesecev (tabela 2). V EORTC prospektivni raziskavi so pri 70 bolnikih ugotovili objektivni odgovor na zdravljenje s cisplatinom, v odmerku 100 mg/m², in s 5-FU v odmerku 1000mg/m², dano prvi do peti dan, pri 38 % bolnikov in le pri 11 % bolnikov, zdravljenih samo s cisplatinom. Ker je sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom požiralnika dokaj neučinkovito in lahko poslabša kakovost življenja bolnikov, lahko tako zdravimo le izbrane bolnike v okviru kliničnih raziskav.

Tabela 2. Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	Srednje preživetje
Coonley (4)	CDDP/bleo	17	17%	4 mes.
Chapman (10)	CDDP/vinb/ MBGB	36	11%	3,4 mes.
Gisselbrecht(11)	CDDP/5-FU/dokso	21	33%	8 mes.
DeBasi (12)	CDDP/5-FU/alop	37	35%	8 mes.
Iizuka (13)	CDDP/5-FU	35	34%	NN

CDDP= cisplatin, bleo=bleomicin, vinb=vinblastin, MBGB=metilgluksal-bis-gvanilhidrazon, vindezin, dokso=doksorubicin, 5-FU =5-fluorouracil, alop=alopurinol, NN=ni določeno

Kemoterapija raka požiralnika, skupaj z obsevanjem

Rak požiralnika običajno odkrijemo v kasnem stadiju. Po kemoterapiji, ki je najučinkovitejša pri majhnih tumorjih, velikokrat opazimo izginotje metastaz, le redko pa izginotje primarnega raka požiralnika. Zato je lahko kombinacija kemoterapije z obsevanjem učinkovit način zdravljenja. Ob tem nekateri citosta-

tiki, kot sta 5-FU in cisplatin, povečajo učinek obsevanja. Prospektivne klinične raziskave (tabela 3) so pokazale, da je tovrstno zdravljenje bolj učinkovito od samo obsevalnega zdravljenja. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo v povprečju 70 % objektivnih odgovorov (13,14,15). 16 do 31 % bolnikov preživi več kot 3 leta (3). Kombinirano zdravljenje pomembno zmanjša odstotek lokalnih ponovitev raka in oddaljenih zasevkov. Za sedaj je najbolj učinkovita kombinacija 5-FU, v odmerku 1000 mg/m², prvi do četrta dan, in cisplatin, v odmerku 75 mg/m², vsake 3 do 4 tedne, skupaj z obsevanjem, s celokupno dozo 50Gy.

Stranskih učinkov je pri kombiniranem zdravljenju več kot pri sami kemoterapiji ali samem obsevanju. Zaradi teh učinkov zdravljenje pri visokem odstotku bolnikov ni umestno.

Do sedaj raziskave še niso dokazale, da je kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem bolj učinkovito od radikalnega kirurškega zdravljenja. Zato je tovrstno zdravljenje umestno le pri bolnikih, kjer operativno zdravljenje ni mogoče. Kljub temu, da predoperativna kemoterapija, kombinirana z obsevanjem, omogoči večji odstotek radikalnih operacij kot samo predoperativno obsevanje, je takšno zdravljenje umestno le v okviru kliničnih raziskav.

Tabela 3. Kemoterapija, kombinirana z obsevanjem, pri neresektabilnem raku požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	Srednje preživetje
RTOG (14)	CDDP/5-FU/RT	61	73%	31%
	RT	60	60%	0%
EORTC (15)	MTX/RT	75	NN	12%
	RT	69	NN	6%
NCI(16)	CDDP/5-FU/M/RT	28	75%	16%
	RT	31	58 %	6%

CDDP= cisplatin, 5-FU =5-fluorouracil, M=mitomicin-C, RT=obsevanje, NN=ni določeno

RTOG=Radiation Therapy Oncology Group, EORTC=NCI=National Cancer Institute Brazil,

Zaključek

Standardno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom požiralnika je kirurško zdravljenje, kombinirano z obsevanjem ali brez njega. Standardno zdravljenje bolnikov, pri katerih kirurško zdravljenje ni mogoče, je kombinirano zdravljenje z dvema ali več citostatiki in obsevanjem. Kljub obetavnim rezultatom še vedno ni potrjeno, da predoperativna kemoterapija, skupaj z obsevanjem ali brez njega vidneje izboljša preživetje kot radikalno kirurško zdravljenje.

Vloga kemoterapije pri zdravljenju raka požiralnika še ni popolnoma poznana. Kemoterapija ima mnogo stranskih učinkov, ki lahko poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Za sedaj se sistemsko zdravljenje, bodisi samo ali v kombinaciji z obsevanjem in kirurškim zdravljenjem, lahko izvaja le v okviru kliničnih raziskav.

Literatura

1. Roth JA, Lichter AS, Putman JB, Forastiere AA. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practise of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 776-17.
2. Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG et al: Chemotherapy for the carcinoma of the esophagus: A comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and historical control studies. *Annals of Oncol* 1996; 7; 355-9.
3. Minsky BD. Radiation therapy alone or combined with chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. In: *Recent Results in Cancer Research*. Vol 142. Berlin: Springer-Verlag 1996: 218-35.
4. Coonley DJ, Bains M, Hilaris B, et al. Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer* 1984; 54;2341-47.
5. Forastiere A, Gennis MK, Orringer M, et al. Cisplatin, vionblastine and mitoguazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 15;1143-48.
6. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60; 2156-60.
7. Kelsen D, Minsky B, Smith B, et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomised comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8;1352-61.
8. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al. Evaluation of pre and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990; 8; 1231-4.
9. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al. High-dose chemotherapy with GM-CSF for resectable adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol (Abstract 472)* 1991;10;151.
10. Chapman R, Fleming TR, Van Dame J, et al. Cisplatin, vinblastine and mitoguazone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep* 1987; 71; 1185-91.
11. Giselbrecht C, Calvo F, Mignot L, et al. Fluorouracil, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 1983;52;974-8.
12. DeBasi P, Sileni VC, Salvagno L, et al. Phase II study of cisplatin, 5-FU, and allopurinol in advanced esophageal cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70;909-10.
13. Iizuka T, Kagegawa T, Ide H, et al. Phase II study of CDDP+5-FU for squamous esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol (Abstract 496)* 1991;10;157.

14. Herskovic A, Martz L, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326;1593-8.
15. Roussel A, Jacob JH, Jung GM, et al. Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1988; 2;21-30.
16. Araujo CMM, Soughami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67;2258-61.

KEMOTERAPIJA RAKA ŽELODCA

Borut Štabuc

Izveček

Stadij bolezni in radikalnost (R0) resekcije sta najpomembnejša prognostična dejavnika pri bolnikih z želodčnim rakom. Še pred kratkim so mnogi menili, da kemoterapija in obsevanje ne moreta izboljšati prognoze teh bolnikov.

Klinične raziskave niso potrdile, da pooperativna kemoterapija izboljša preživetje radikalno operiranih bolnikov. Pooperativno sistemsko in regionalno zdravljenje se v okvirih kliničnih raziskav priporočajo predvsem pri radikalno operiranih bolnikih s stadijema III in IV.

Predoperativna kemoterapija izboljša prognozo bolnikov, pri katerih tumorjev nimogoče odstraniti, in pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom. Po predoperativnem zdravljenju je mogoča radikalna (R0) resekcija pri več kot 50 % teh bolnikov. Srednje preživetje je 12 do 18 mesecev, kar je dvakrat več kot pri nezdravljenih bolnikih.

Kemoterapija s kombinacijo FAMTX (fluorouracil, doksorubicin, metotreksat) je standardni način zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom želodca. Kljub temu, da dobimo pri več kot 50 % bolnikov objektivni odgovor na zdravljenje, so dolgotrajna preživetja redka. Iz teh razlogov in zaradi neželenih učinkov zdravljenja je takšno zdravljenje umestno le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav.

Uvod

Zadnje epidemiološke raziskave kažejo, da kljub stalnemu zmanjševanju incidence želodčnega raka narašča število bolnikov s prognostično manj ugodnimi tumorji, kot so difuzni, infiltrativni tipi tumorjev ter tumorji v zgornji tretjini želodca. Večino tumorjev še vedno odkrijemo v kasnih stadijih, ne glede na boljšo predoperativno diagnostiko, ki jo omogočajo gastroscopija, endoskopski ultrazvok, računalniška tomografija in laparoskopija.

Kirurško zdravljenje je najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z želodčnim rakom. Vendar pa je kljub visokemu odstotku odstranljivih tumorjev (70-80%) in majhni pooperativni smrtnosti (3-5%) celokupno 5-letno preživetje le 20 in 30%. Radikalna (R0) resekcija z razširjeno limfadenektomijo statistično značilno izboljša 5-letno preživetje le pri bolnikih s stadijem II (50-60%) in stadijem IIIA (30-40%). Prognoza bolnikov s stadijem IIIB in IV je kljub radikalni (R0) resekciji še vedno zelo slaba (5-letno preživetje je <5%) (1).

Pri bolnikih z želodčnim rakom ne poznamo standardnega onkološkega zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem. Dosedanje prospektivne klinične raziskave niso potrdile, da predoperativno, pooperativno zdravljenje in zdravljenje metastatskega raka s citotoksičnimi učinkovinami in obsevanjem

pomembno izboljša prognozo oziroma preživetje bolnikov. Natančna analiza teh raziskav je pokazala, da so bile med zdravljenimi bolniki velike razlike v stadijih in vrstah radikalnega zdravljenja. Stadij in vrsta radikalne operacije sta najpomembnejša neodvisna prognostična dejavnika. Šele od 1989. leta se uporablja novi UICC/AJC sistem za določanje stadijev in šele nekaj let je standardno kirurško zdravljenje subtotalna ali totalna gastrektomija z razširjeno limfadenektomijo.

Zdravljenje želodčnega raka s posameznimi citostatiki je neučinkovito, zato so te tumorje uvrščali v skupino kemorezistentnih tumorjev. Med najpomembnejšimi citostatiki, s katerimi dosežemo več kot 15 % objektivnih odgovorov, so: cisplatin, 5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin, etopozid, taksoter in CPT-11. Novejše raziskave so pokazale, da je želodčni rak vendarle kemosenzibilen tumor, saj z novimi kombinacijami citostatikov dosežemo 50 do 70 % objektivnih odgovorov na zdravljenje.

ADJUVANTNO (PODPORNO) POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je v zadnjem desetletju verjetno doseglo svoj vrh. Nedvomno sta totalna in subtotalna gastrektomija z razširjeno limfadenektomijo izboljšali prognozo bolnikov s stadijem II in IIIA, vendar je prognoza mnogih bolnikov, predvsem bolnikov s stadijem A III in IV, kljub radikalnemu kirurškemu posegu slaba. Adjuvantno zdravljenje je sistemsko in/ali regionalno zdravljenje bolnikov po radikalni (R0) resekciji. S tem zdravljenjem želimo izboljšati preživetje radikalno operiranih bolnikov z želodčnim rakom v stadijih II, III in IV.

Do sedaj je le nekaj prospektivnih kliničnih raziskav potrdilo, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje. V več japonskih raziskavah so ugotovili, da adjuvantno zdravljenje z mitomicinom, intraperitonealno in intravensko, ter s 5-fluorouracilom, intravensko, pomembno podaljša preživetje radikalno operiranih bolnikov s stadijem III. Petletno preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 55%, nezdravljenih bolnikov 35%. Pri 157 bolnikih s stadijema III in IV in pri 138 bolnikih s stadijem III so ugotovili, da adjuvantno zdravljenje z mitomicinom, 5-fluorouracilom in PSK (nespecifični imunostimulans) ali z mitomicinom in OK-432 (nespecifični imunostimulans) pomembno podaljša preživetje. Petletno preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 53 in 45%, nezdravljenih 27 in 23 % (2,3).

V Evropi in v Ameriki so le v dveh kliničnih raziskavah ugotovili, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje. GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) je randomizirala 142 bolnikov s stadijema II in III v skupino, zdravljeno z dve leti trajajočo adjuvantno kemoterapijo, s 5-fluorouracilom in metil CCNU (nitrozo urea), in v kontrolno skupino. Bolnike so razvrstili tudi po tipu operacije (subtotalna ali totalna resekcija) in glede na prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah. Ugotovili so, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša pet- in desetletno preživetje, ne glede na zasevke v regionalnih bezgavkah. Petletno in desetletno preživetje zdravljene skupine je bilo 50 in 29%, kontrolne skupine 30 in 15 % (4). Žal v drugih raziskavah, kjer so uporabljali iste citostatike, niso potrdili rezultatov GITSG raziskave (5). Na osnovi teh raziskav, in ker MeCCNU zelo malo poveča učinkovitost 5-fluorouracila, ob tem pa poveča verjetnost nastanka levkemije, tovrstno zdravljenje ni umestno.

Alcobendas in sod. so pri 70 bolnikih, med katerimi je 33 bolnikov prejelo visoke odmerke mitomicina (20 mg/m² vsakih 6 tednov), ugotovili daljše preživetje kot v skupini bolnikov, ki niso bili pooperativno zdravljeni (6). Do sedaj teh rezultatov še niso potrdili z raziskavo, v katero bi bilo vključeno večje število bolnikov. Večina dosedanjih prospektivnih kliničnih raziskav ni pokazala, da adjuvantno zdravljenje pomembno podaljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri radikalno operiranih bolnikih. Meta analiza 13 randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 2000 bolnikov, je kljub temu pokazala, da je preživetje bolnikov, zdravljenih z adjuvantno kemoterapijo, daljše kot pri nezdravljenih bolnikih (tabela 1).

Tabela 1. Adjuvantno sistemsko zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom želodca

Raziskava	Vrsta	Število bolnikov	5-letno preživetje	p %
VASAG 1(7)	FUDR	100	32	
	kontrola	129	34	0,16
GITSG(4)	Me CCNU+5-FU	71	50	
	kontrola	71	31	0,06
ECOG (5)	MeCCNU+5-FU	91	57	0,7
	kontrola	89	57	
ALLUM(8)	MITO-C+5-FU	140	28	
	kontrola	130	18	0,9
COOMBES(9)	FAM	133	46	
	kontrola	148	35	0,1
NAKAJIMA(10)	MITO-C+5-FU+ARA-C	81	62	
	kontrola	79	51	0,09
ALLUM 1(1)	RT(45-50Gy)	153	22	
	RT+FAM	138	30	
	kontrola	145	22	0,01
OIGIT4 (13)	FAC	33	42	
	kontrola	41	34	0,09

VASAG-Veterans Administration Surgical Adjuvant Study Group, GITSG-Gastrointestinal Tumor Study Group, ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group, OIGIT=Onkološki inštitut, gastrointestinalni tumorji, 5-FU=5-fluorouracil, MeCCNU=lomustin, MITO-C=mitomicin-C, FAM=5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin-C, ARA-C=arabinozin-C, RT=pooperativno obsevanje, FAC=5-fluorouracil, doksorubicin, cisplatin.

Natančnejša analiza kliničnih raziskav kaže, da je za neučinkovitost adjuvantnega zdravljenja več vzrokov.

Bolniki so v raziskave običajno razvrščeni po stadijih, ne pa po TNM klasifikaciji oziroma zasevkih v regionalnih bezgavkah. Pri razvrščanju bolnikov po stadijih se moramo zavedati, da so pozitivne regionalne bezgavke lahko v stadiju IB in da jih v stadijih II in III morda ni. Prizadetost bezgavk in velikost tumorja pa sta pomembna prognostična dejavnika. Zasevke v paraaortalnih, hepatoduodenalnih, retropankreatičnih in mezenteričnih bezgavkah danes pojmuje kot oddaljene zasevke (M1), zato pooperativnega zdravljenja takih bolnikov po radikalni operaciji ne smemo imenovati adjuvantno zdravljenje(7).

Neenotno kirurško zdravljenje teh bolnikov, nesistematične limfadenektomije, neupoštevanje pomembnejših prognostičnih dejavnikov, kot so velikost tumorja, način rasti, stopnje diferenciacije in invazije, so pomemben razlog neučinkovitosti adjuvantnega zdravljenja.

Številne predklinične in klinične raziskave so pokazale, da je adjuvantno zdravljenje najbolj učinkovito takoj po operaciji, ker je takrat mitotski indeks rakavih celic največji. Takojšnja kemoterapija zmanjša verjetnost nastanka klonov celic, rezistentnih na citotoksične učinkovine, ki potencialno narašča z časom. Žal se v večini kliničnih raziskav adjuvantno zdravljenje prične prepozno (4 do 12 tednov po operaciji).

Bolniki po radikalni resekciji umirajo zaradi oddaljenih zasevkov in zasevkov v trebušni votlini. Lokalno (intrapertonealno) ponovitev bolezni odkrijemo pri več kot 50 % radikalno operiranih bolnikov s stadijema III in IV. Sistemsko zdravljenje je skoraj učinkovito pri zasevkih v trebušni votlini. Intrapertonealna kemoterapija ter pooperativno in intraoperativno obsevanje pomembno zmanjšajo odstotek lokalnih ponovitev bolezni, predvsem pri radikalno zdravljenih bolnikih s številnimi zasevki v regionalnih bezgavkah. Allum in sod. so po pooperativnem obsevanju ugotovili manj lokalnih ponovitev bolezni, pri kombiniranem pooperativnem zdravljenju s kemoterapijo in obsevanjem pa tudi daljše preživetje (10).

NEOADJUVANTNO PREDOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Radikalna R0 resekcija je mogoča le pri 50 % bolnikov. Prognoza bolnikov z neradikalno operacijo je slaba in je sedaj ne moremo izboljšati s pooperativnim zdravljenjem. Predoperativno dajemo kemoterapevtike bolnikom z lokalno napredujočimi, potencialno resektabilnimi in bolnike z neresektabilnimi tumorji želodca. Neresektabilni tumorji so tisti, ki jih zaradi vraščanja v okolne organe in zaradi povečanih trebušnih bezgavk ne moremo radikalno odstraniti. Lokalno napredujoči tumorji so sicer potencialno odstranljivi, vendar imajo zaradi svoje velikosti in umestitve zelo slabo prognozo. V to skupino uvrščamo bolnike, pri katerih smo klinično, endoskopsko, z endoskopskim ultrazvokom in z računalniško tomografijo ugotovili tumor v predelu kardije, večji od 7 cm, in povečane hepatoduodenalne, retropankreatične, paraortalne ali mezenterične bezgavke. S predoperativnim zdravljenjem želimo znižati tumorski stadij in s tem povečati možnost odstranitve tumorja in preživetje bolnikov. Glede na od-

ziv tumorja po predoperativni kemoterapiji lahko izberemo skupino bolnikov, kjer je smiselno tudi še pooperativno zdravljenje (14).

Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z neresektabilnim rakom

S predoperativno kemoterapijo so v petih kliničnih raziskavah omogočili radikalno resekcijo 40 do 60 % bolnikov z neodstranljivimi tumorji. Najvišji odstotek objektivnih odgovorov (70%, od tega 21 % popolnih odgovorov) so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z EAP kombinacijo citostatikov (etopozid, doksorubicin, cisplatin). Zaradi hudih stranskih učinkov in ker v primerjavi z drugimi kombinacijami citostatikov ta bistveno ne podaljša preživetja, se ta kombinacija zdravil ne priporoča. Zadnje raziskave so pokazale, da je kombinacija metotreksata s 5-fluorouracilom bolj učinkovita od EAP. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s predoperativno kemoterapijo, je statistično značilno daljše od preživetja bolnikov v kontrolni skupini (zdravljeni 12 do 18 mesecev, nezdravljeni 4 do 6 mesecev) in ni bistveno daljše od preživetja bolnikov, ki so bili po neradikalni operaciji zdravljeni adjuvantno s kemoterapevtiki (tabela 2).

Tabela 2. Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z neresektabilnim rakom želodca

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Odgovor %	R0 %	Srednje preživetje
Plukker (15)	20	FM	47	40	12 mes.
Wilke(16)	34	EAP	70	47	18 mes.
Popiela(17)	10	EAP	70	70	NN

M-metotreksat, F-5-fluorouracil, E-etopozid, A-doksorubicin, P-cisplatin, NN-ni podatkov

Neoadjuvantna kemoterapija bolnikov z lokalno napredovalim rakom želodca

Pri bolnikih z lokalno napredovalimi, potencialno odstranljivimi tumorji želodca je po predoperativni kemoterapiji R0 resekcija mogoča pri več kot 70 % bolnikov. Objektivni odgovor na zdravljenje s kemoterapevtiki ugotavljajo pri 25 do 69 % bolnikov, popolni odgovor le pri 13 do 31 % bolnikov. Najboljši odziv, vendar tudi največ hudih stranskih učinkov, so ugotovili po zdravljenju z EAP kombinacijo citostatikov. Srednje preživetje je 15 do 28 mesecev, 5-letno preživetje okrog 30 %. Pri predoperativno nezdravljenih bolnikih z lokalno napredovalim rakom je 5-letno preživetje manjše od 5 %. Tovrstne klinične raziskave kažejo, da s predoperativno kemoterapijo in radikalnim kirurškim zdravljenjem lahko izboljšamo prognozo bolnikov z neresektabilnim ali lokalno napredovalim rakom želodca (tabela 3).

Tabela 3. Neoadjuvantna kemoterapija pri lokalno napredovalem raku želodca

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Odgovor %	R0 %	Srednje preživetje
Ajani (14)	25	EPF	25	72	15 mes.
Ajani(14)	48	EAP	44	77	16 mes.
Rougier(14)	30	FP	56	77	16 mes.
Sugiyama(14)	13	FAM-AN	69	100	28 mes.
Schwartz(18)	23	FAMTXP	NN	57	NN
OIGIT5(13)	17	EAP	40	25	12 mes.

R0-radikalna (R0) resekcija, E-etopozid, P-cisplatin, A-doksorubicin, F-5-fluorouracil, MTX-metotreksat, M-mitomycin-C, AN-angiotenzin, OIGIT5 -Onkološki inštitut gastrointestinalni tumorji

ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA

Metastatski rak želodca je neozdravljiva bolezen. Sistemsko zdravljenje (kemoterapija) je metoda izbora, čeprav bistveno ne izboljša prognoze. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je med 5 in 20 mesecev. V zadnjih letih poskušamo izboljšati učinkovitost zdravljenja in prognozo teh bolnikov z novimi citotoksičnimi učinkovinami, novimi kombinacijami zdravil in uporabo višjih odmerkov citostatikov.

Najučinkovitejši citostatiki so cisplatin, doksorubicin, 5-fluorouracil, mitomicin, nitrozo urea, taksoter in CPT-11. Z njimi dosežemo več kot 15 % objektivnih odgovorov na zdravljenje. Največ popolnih odgovorov na zdravljenje je po cisplatinu (14%) in po doksorubicinu (8%). Pri bolnikih, kjer je bilo prvo zdravljenje s kombinacijo citostatikov FAM (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin) neuspeš-no, ugotavljajo 20 % objektivnih odgovorov na zdravljenje s cisplatinom. S 5-fluorouracilom so zdravili največje število bolnikov z rakom želodca. Odsto-tek objektivnih odgovorov na zdravljenje je med 17 in 25%, srednje preživetje pa med 5 in 10 meseci. Ker je med zdravljenjem s 5-fluorouracilom najmanj stranskih učinkov, odstotek objektivnih odgovorov in preživetje pa nista bi-stveno slabša kot pri drugih citostatikih, je 5-fluorouracil še vedno citostatik izbora (1).

Z idarubicinom, taksolom, karboplatinom, mitoksantronom in vindezinom dosežemo manj kot 10 % objektivnih odgovorov, zato jih za zdravljenje bolnikov z rakom želodca ne uporabljamo.

Ker zdravljenje s posameznimi citostatiki bistveno ne podaljša preživetja, se pri nekaterih bolnikih z metastatskim rakom priporoča zdravljenje s kombinacijami citostatikov (19).

Najbolj učinkovita kemoterapija je kombinacija FAMTX (5-fluorouracil, doksorubicin, metotreksat). Klein in sodelavci so pri 100 zdravljenih bolnikih ugotovili 59 % objektivnih in 12 % popolnih odgovorov na zdravljenje. Srednje pre-

živetje je bilo 9 mesecev. 6 % bolnikov je preživel več kot 5 let. Zaradi stranskih učinkov zdravljenja je umrlo 3 % bolnikov (20). V naslednjih kliničnih raziskavah, v katere je bilo vključenih 364 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo FAMTX, je bil kumulativen objektivni odgovor 41%. V dveh prospektivnih raziskavah so ugotovili, da je kombinacija FAMTX bolj učinkovita kot kombinacija EAP (etopozid, doksorubicin, cisplatin) in kombinacija FAM (fluorouracil, doksorubicin, mitomicin). Pri 60 bolnikih z metastatskim rakom je bil objektivni odgovor na FAMTX 33 % (10 % popolnih odgovorov), na EAP 20 % (brez popolnega odgovora). Srednje preživetje je bilo v prvi skupini 7 mesecev, v drugi pa 6 mesecev. Zaradi stranskih učinkov zdravljenja v skupini FAMTX ni umrl noben bolnik, v skupini EAP je umrlo 13 % bolnikov (21).

Pri 208 bolnikih, zdravljenih s kombinacijo FAMTX ali FAM, sta bila odstotek odgovorov na zdravljenje in preživetje statistično značilno boljša v skupini FAMTX. 9 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo FAMTX, je živel dlje kot dve leti, v drugi skupini bolnikov nobeden ni preživel 2 let (20).

Glede na rezultate kliničnih raziskav se kot standardno zdravljenje za večino bolnikov z metastatskim rakom priporoča kombinacija FAMTX. Pri bolnikih, starejših od 65 let, z blagimi okvarami srca in ožilja priporočajo kombinacijo ELF (etopozid, fluorouracil levkovorin). To zdravljenje ima malo stranskih učinkov. Objektivni odgovor ima 49 % bolnikov, srednje preživetje je 6 do 9 mesecev (22).

Kljub temu da po kombiniranem zdravljenju z več citostatiki dosežemo visok odstotek objektivnih odgovorov (28 do 59%), tovrstno zdravljenje spričo večjega števila stranskih učinkov ne podaljša preživetja bistveno bolj kot zdravljenje s 5-fluorouracilom (1) (tabela 4).

Tabela 4. Sistemsko zdravljenje metastatskega raka želodca

Protokol zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor %	CR %	Srednje preživetje	Toksične smrti (%)
5-FU (1)	416	21	1	7 mes	NN
FAM (19)	792	27	1	6-9 mes	3
FAMTX (23)	364	41	10	3-10 mes	4
EAP (19,23)	562	44	10	3-16 mes	11
ELF (19)	119	40	7	8-11 mes	NN
OI-FAPE	27	48	4	11 mes	8

CR=popolni odgovor, NN=ni podatkov, F, 5FU=5-fluorouracil, A=doksorubicin, M=mitomicin, MTX=metotretksat, P=cisplatin, E=etopozid, L=levkovorin, OI Onkološki inštitut v Ljubljani.

Zaključek

Čeprav je bil želodčni rak zaradi neučinkovitega onkološkega zdravljenja še do nedavna za onkologe nezanimiv, je bil v zadnjih letih dosežen velik napredek v razumevanju molekularnih in biokemičnih značilnosti, prognostičnih dejavnikov in terapevtskih možnosti pri tej vrsti raka. Danes je zdravljenje bolnikov z rakom želodca s kemoterapevtiki in obsevanjem umestno le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav, saj le tako lahko ugotovimo pravo vrednost kemoterapije in obsevanja. Morda bodo novi citostatiki in biokemični modulatorji 5-fluorouracila ter kemoterapija v velikih dozah, ki jo omogočajo rastni dejavniki in nove generacije antiemetikov, izboljšali prognozo teh bolnikov.

Literatura

1. Alexander H.R, Kelsen D.P, Tepper J.E: Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 818-48.
2. Nakajima T, Nishi M, Kajitani T. Improvement in treatment results of gastric cancer with surgery and chemotherapy: Experience of 9700 cases in the Cancer institute Hospital, Tokyo. *Semin Surg Oncol* 1991;7:365-72.
3. Kyoto Research Group for Digestive Organ Surgery. A comprehensive multi-institutional study on post-operative adjuvant immunotherapy with oral streptococcal preparation OK-432 for patients after gastric cancer surgery. *Ann Surg* 1992;216:44-54.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. *Cancer* 1982; 49:1116-22.
5. Engstrom PF, Lavin PT, Douglass HO, et al. Postoperative adjuvant 5-fluorouracil plus methyl-CCNU therapy for gastric cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 1985;55:186-73.
6. Alcobendas F, Milla A, Estape J, et al. Mitomycin C as adjuvant in resected gastric cancer. *Ann Surg* 1983;198:13-7.
7. Serlin O, Wolkoff J, Amadeo J in sod. Use of 5 fluorodeoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969; 25:223-8.
8. Allum W, Hallisey N, Kelly K. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet* 1989; 1:571-4.
9. Coombes R, Schein P, Chilvers C in sod. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1362-9.
10. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K in sod. Comparison of 5-fluorouracil with Ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2:1366-71.

11. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC in sod. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. *British Stomach Cancer Group. Br J Cancer* 1989; 60:739-44.
12. Douglass HO. Adjuvant therapy of gastric cancer: Have we made any progress? *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):49-57.
13. Štabuc B. Sistemsko zdravljenje želodčnega raka. Repše S: Kirurgija želodca. Ljubljana 1995: 152-9.
14. Rougier P, Lasser P, Ducreux M in sod. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):59-68.
15. Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DTH et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus. *Br J Surg* 1991;78;955-8.
16. Wilke H, Preuser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7;1318-26.
17. Popiela T, Kulig J, Skucinski J, et al. Advances in treatment of seriously advanced gastric cancer using aggressive EAP chemotherapy. In: *Proceedings of an international symposium on gastric cancer* 1992:108-116.
18. Schwartz G, Kelsen D, Christman K, et al. A phase II study of neoadjuvant FAMTX and postoperative intraperitoneal 5-FU and cisplatin in high risk patients with gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12;195.
19. Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Acta Chir Austriaca* 1995;1;28-32.
20. Wils JA, Klein HO, Wagener DTJ in sod. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin-a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European organisation for Research and treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827-31.
21. Kelsen D, Atiq O, Saltz L, et al. FAMTX is as effective and less toxic than EAP. A random assignment trial in gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10;137.
22. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990;17;61-70.
23. Kelsen D, Atiq O. Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. In: *Haskell CM ed. Current problems in cancer*. Chicago. Mosby Yearbook 1991;15;239-94.

KEMOTERAPIJA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

Borut Štabuc

Izvleček

Zdravljenje raka trebušne slinavke, pa naj bo to kirurško zdravljenje, obsevanje ali kemoterapija, je dokaj neuspešno. Petletno preživetje vseh bolnikov je manjše od 5 %, preživetje radikalno operiranih bolnikov s stadijem I le 20 %. Vloga predoperativne, pooperativne in regionalne kemoterapije ni poznana. Kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki lahko podaljša preživetje radikalno operiranih bolnikov. Srednje preživetje pooperativno zdravljenih bolnikov je 21 mesecev, pooperativno nezdravljenih 11 mesecev. Zdravljenje lokalno napredovalega neoperabilnega raka je le paliativno. Ob paliativnih kirurških posegih prideta v poštev še obsevanje z več kot 40Gy in kemoterapija s 5-fluorouracilom. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je 6 do 11 mesecev, nezdravljenih bolnikov pa 2 do 5 mesecev. Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo možno le pri nekaterih bolnikih.

Uvod

Rak trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo. Potem ko ga odkrijemo, lahko ugotovimo le to, da živi več kot 5 let manj kot 2 % bolnikov. Rak trebušne slinavke običajno odkrijemo v kasnem obdobju, zato večina bolnikov umre že v prvem letu. Najboljšo prognozo imajo bolniki z omejenimi tumorji in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah (stadij I). Takih bolnikov je manj kot 20%. Radikalno kirurško zdravljenje, ki je najbolj učinkovit način zdravljenja, je možno le pri 20 % bolnikov. Od teh jih le 20 % preživi pet let, in to bolniki s tumorjem v glavi trebušne slinavke, ki je manjši od 2 cm in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Bolniki s tumorjem v repu ali procesus uncinatusu, z zasevki v regionalnih bezgavkah, tudi po radikalni (R0) resekciji redko preživijo 5 let (1).

Zgodnji simptomi so neznačilni. Najpomembnejši so hujšanje, neznačilna bolečina v zgornjem delu trebuha in zlatenica. Ob odkritju raka ima več kot 50 % bolnikov že oddaljene zasevke, pri 30 % bolnikov pa je rak že tako razširjen v okolne bezgavke in druge organe, da radikalno kirurško zdravljenje ni več mogoče.

Pogosto so ob odkritju raka bolniki v zelo slabem splošnem stanju. So shujšani, zlatenični, otekli in imajo pogosto trebušno vodenico. V takem stanju radikalno kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo ne pride več v poštev. Zaradi splošnega stanja bolnikov in zaradi lege tumorja je pogosto težko oceniti uspešnost zdravljenja. Še več, velikokrat je težko razlikovati stranske učinke zdravljenja od znakov, ki so posledica naravnega poteka bolezni.

Večini bolnikom z napredovalim rakom trebušne slinavke lahko le lajšamo bolezenske simptome. Z lajšanjem bolečine, preprečevanjem ileusa, zlatenice in hujšanja lahko izboljšamo kakovost življenja, ne moremo pa življenja podaljšati. Srednje preživetje teh bolnikov je od odkritja raka 4 mesece (2).

Ker je zdravljenje raka trebušne slinavke tako malo učinkovito in ker še vedno ne poznamo najboljšega načina zdravljenja večine teh bolnikov, moramo vse bolnike, ne glede na stadij raka, zdraviti v okviru kliničnih raziskav. Le tako lahko ločimo skupine bolnikov, kjer s kirurškim, obsevalnim, sistemskim in kombiniranim zdravljenjem lahko kakovostno podaljšamo življenje od skupine bolnikov, kjer je smiseln le paliativen način zdravljenja.

Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka trebušne slinavke

Zdravljenje bolnikov z rakom trebušne slinavke je običajno individualno. Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov, katerih povprečna starost je višja od 65 let, zaradi umestitve raka in zasevkov ter okvarjenega delovanja mnogih notranjih organov zaradi bolezni, je le redke bolnike z rakom trebušne slinavke mogoče zdraviti v okvirih kliničnih raziskav. Zdravljenje s citotoksičnimi učinkovinami v priporočenih odmerkih in v rednih časovnih presledkih je možno izvajati le pri majhnem številu bolnikov, ki so vključeni v raziskave. Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapevtiki, je zaradi velikosti odmerkov citostatikov, trajanja zdravljenja in zaradi simptomov, ki so posledica naravnega poteka bolezni, velikokrat težko oceniti uspešnost kemoterapije.

Med več kot 30 preizkušanimi citostatiki je 5-fluorouracil še vedno najbolj uspešna učinkovina, s katero dosežemo objektivni odgovor pri 20 % bolnikov. Prospektivne klinične raziskave, v katere je bilo vključenih le majhno število bolnikov, ki so se razlikovali po starosti, stanju prehranjenosti in velikosti tumorske mase, so pokazale, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s 5-FU, med 3 in 7 meseci. Danes se priporoča zdravljenje s 5-FU v odmerku 400 do 600 mg/m² telesne površine, pet dni zapored, vsake štiri tedne ali enkrat tedensko ali v več dnevniških neprekinjenih infuzijah v odmerku 170 do 300 mg/m². Za sedaj klinične raziskave niso potrdile, da bi biokemični modulatorji 5-FU, kot so levkovorin, PALA in interferon alfa lahko pomembno izboljšali odstotek objektivnih odgovorov in vplivali na preživetje.

Tumorska odzivnost je pri večini drugih citostatikov, vključno z ifosfamidom, ki se je v dveh raziskavah pokazal kot zelo obetavna učinkovina, slabša kot pri 5-FU (1,3).

Rak trebušne slinavke uvrščamo med kemorezistentne tumorje. Neodzivnost raka trebušne slinavke na posamezne citostatike je posledica MDR1 (multi-drug resistance) fenotipa večine rakavih celic. Zato v novejših kliničnih raziskavah preizkušajo nove citostatike na katere učinkovitost MDR fenomen ne vpliva. V kliničnih raziskavah druge faze je ob paclitakselu in taksoteru, gemcitabin zelo obetavna učinkovina, pri kateri je odgovor na zdravljenje dober, daje pa se ga le enkrat tedensko in ima malo stranskih učinkov. Za potrditev predhodnih rezultatov so potrebne seveda še nadaljnje klinične raziskave.

Kombinirano zdravljenje z dvema ali več citostatiki so preizkušali v več kliničnih raziskavah in ga primerjali z zdravljenjem s samim 5-FU. V raziskavah druge faze so se za najbolj učinkovite izkazale kombinacije FAM (5-FU, doksorubicin, mitomicin), SMF (streptozomicin, mitomicin, 5-FU) in Mallinsonova kombinacija (5-FU, ciklofosamid, vinkristin, metotreksat, mitomicin). Objektivni odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 30 do 40 % bolnikov. Srednje preživetje je bilo 6 do 10 mesecev (4,5,6). V prospektivnih randomiziranih raziskavah tretje faze se je izkazalo, da kombinirano zdravljenje statistično značilno ne izboljša srednjega preživetja in odstotka objektivnih odgovorov ter da nima boljšega paliativnega učinka kot zdravljenje s 5-FU (tabela 1). Zaradi tega in zaradi manj stranskih učinkov je zdravljenje s 5-FU ostalo standardno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim rakom trebušne slinavke (7,8,9).

Zdravljenje raka trebušne slinavke z antiestrogeni (tamoksifenom) in modifikatorji biološkega odziva je neučinkovito.

Posamezni bolniki so bili uspešno zdravljeni z intraarterijsko kemoterapijo ali z ekstrakorporealno kemoterapijo, vendar v prospektivnih kliničnih raziskavah ta vrsta zdravljenja še ni bila ovrednotena. Ker ima več kot 40 % bolnikov zasevke po peritoneju, bi bila intraperitonealna kemoterapija lahko učinkovit način zdravljenja. Vendar pa do sedaj še ni bilo nobene prospektivne klinične raziskave, ki bi ugotovila pomen intraperitonealne kemoterapije pri raku trebušne slinavke (1,2,3).

Tabela 1. Kemoterapija raka trebušne slinavke

Raziskava	Št. bolnikov	Zdravljenje	Odgovor (%)	Srednje preživetje
Brennan (1)	273	F	0-28	3-6 mes.
Smith (4)	27	FAM	37	6 mes.
Wiggins(5)	23	SMF	43	6 mes.
Mallinson(6)	40	CFMtxVM	NN	10 mes.
NCCTG(7)	13	FAM	8	4 mes.
	10	FA	30	5,5 mes.
	10	F	30	5,5 mes.
GITSG(8)	29	FAM	14	3 mes.
	55	SMF	14	4 mes.
Cullinan(9)	59	FAP	15	3,5 mes.
	64	F	7	3,5 mes.
	61	CFMtxVM	21	4,5 mes.

NCCTG-North Central Cancer Treatment Group, GITSG- Gastrointestinal Treatment Study Group, F=5-fluorouracil, A=doksorubicin, M=mitomicin, S=streptozomicin, MTX=metotreksat, C=ciklofosamid, V=vinkristin, NN=neznano.

Novejše klinične raziskave kažejo, da je kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki najbolj učinkovit način zdravljenja. Ker 5-FU poveča občutljivost rakavih celic za obsevanje, se lahko celokupna obsevalna doza zmanjša. Moertel in sod. (10) so v prospektivni raziskavi pri 194 randomiziranih bolnikih ugotovili, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z obsevanjem s 60 Gy, statistično značilno krajše od preživetja bolnikov, ki so bili obsevani s 40 ali 60 Gy in so poleg tega prejeli še 5-FU (5,5 mes., 10,5 mes., 10 mes.). 5-FU (500 mg/m²) so dobivali prve tri dni obsevanja, po zaključenem obsevanju pa še dve leti v enakem odmerku enkrat tedensko.

ECOG skupina (Eastern Cooperative Oncology Group) je ugotovila, da je srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z obsevanjem in s 5-FU enako preživetju bolnikov, zdravljenih samo s 5-FU (11). V nasprotju z ECOG skupino je GITSG skupina (Gastrointestinal Treatment Study Group) pri 43 bolnikih ugotovila boljše srednje preživetje pri skupini zdravljenih z obsevanjem s 40Gy in s kemoterapevtiki (streptozomicinom, mitomicinom in 5-FU), kot pa pri skupini bolnikov, ki poleg enake kemoterapije (9,7 mes., 7,4 mes.) niso bili tudi obsevani (11,12). Najdaljše srednje preživetje (12-14 mes.) so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo citostatikov FAP (5-FU, doksorubicin, cisplatin) in EP (epidoksorubicin, cisplatin) ter z obsevanjem s 40Gy (3) (tabela 2).

Tabela 2. Kombinirano zdravljenje bolnikov z rakom trebušne slinavke z obsevanjem in kemoterapevtiki

Raziskava	Št. bolnikov	Zdravljenje	Srednje preživetje
GITSG (10)	25	RT 60Gy	5,5 mes.
	83	RT 60Gy + F	10,5 mes.
	86	RT 40Gy +F	10 mes.
ECOG (11)	47	RT 40Gy +F	* 8,3 mes.
	44	F	8,2 mes.
GITSG (12)	22	RT 40Gy + F+ SMF	9,7 mes
	21	SMF	7,4 mes.
EORTC (3)	50	EP+RT 40Gy +EP	12 mes.
Wagener (3)	19	RT 40Gy + FAP	14 mes.

RT=obsevanje, F=5fluorouracil, S=streptozomicin, M=mitomicin, E=epidoksorubicin, A= doksorubicin, P=cisplatin, *=statistično neznačilno.

Predoperativna in pooperativna kemoterapija

Tudi po radikalni resekciji se rak trebušne slinavke zelo hitro ponovi. Najpogostejše so lokalne ponovitve bolezni in zasevki v jetrih in trebušni votlini. Zaradi slabe prognoze je pri teh bolnikih smiselno pooperativno zdravljenje. Bolniki imajo največ težav zaradi lokalne ponovitve raka, ki jo ugotavljamo pri

50 do 90 % bolnikov. Ker je rak trebušne slinavke kemorezistenten na večino citostatikov, je obsevanje najučinkovitejše pooperativno zdravljenje. Vloge adjuvantne kemoterapije ne poznamo, saj do sedaj še ni nobene prospektivne klinične raziskave, v katero bi bilo zajeto večje število bolnikov, ki so po operaciji dobivali adjuvantno kemoterapijo (1).

Ker kemoterapija lahko poveča občutljivost rakavih celic za obsevanje, v zadnjem času proučujejo vlogo pooperativnega kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapevtiki. Ugotovljeno je, da je kombinirano zdravljenje bolj učinkovito od obsevanja samega. Nekaj kliničnih raziskav je pri majhnem številu bolnikov z rakom trebušne slinavke pokazalo, da pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki pomembno podaljša preživetje in zmanjša število lokalnih ponovitev bolezni (13). GITSG skupina je v prospektivni raziskavi, v katero je zajela 43 radikalno operiranih bolnikov s stadiji I, II in III, pooperativno zdravila 21 bolnikov. Bolniki so bili obsevani s 40 Gy v dveh obrokkih. Prve 3 dni vsakega od obeh obrokov obsevanja so prejeli po 500 mg/m² 5-FU. Preživetje zdravljenih bolnikov je bilo statistično značilno daljše od preživetja nezdravljenih. Srednje preživetje zdravljenih bolnikov je bilo 21 mesecev, le operativno zdravljenih bolnikov pa 11 mesecev; dveletno preživetje je bilo 43 in 18 % (14).

V drugih raziskavah so ugotovili, da je srednje preživetje radikalno operiranih bolnikov 10 do 21 mesecev, odvisno od stadija bolezni in bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja. Zaradi tega kljub spodbudnim rezultatom GITSG raziskave in zaradi majhnega števila zdravljenih bolnikov ne moremo trditi, da je pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki učinkovitejši način zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom trebušne slinavke. Pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki ni standardno zdravljenje, vendar ga priporočajo v okvirih kliničnih raziskav.

V prospektivnih raziskavah je predoperativno obsevanje pomembno povečalo možnost resekcije tumorja in podaljšalo preživetje bolnikov z resektabilnim rakom trebušne slinavke. Zaradi majhnega števila tako zdravljenih bolnikov ter zaradi velikih razlik v stadijih in splošnem zdravstvenem stanju bolnikov je tovrstno zdravljenje umestno le v okviru kliničnih raziskav. Vloga predoperativne kemoterapije same ali skupaj z obsevanjem še ni dovolj poznana, saj do sedaj ni bilo še nobene raziskave, kjer bi bolniki predoperativno prejeli kemoterapevtike.

Zaključek

Danes je kemoterapija raka trebušne slinavke na takšni ravni, kot je bila kemoterapija raka širokega črevesa pred 10 leti. Nekaj kliničnih raziskav je pokazalo, da kemoterapija s 5-FU ali s kombinacijami več citostatikov le kratkotrajno podaljša preživetje. Še vedno ni klinične raziskave, ki bi pri velikem številu bolnikov potrdila, da adjuvantna kemoterapija in obsevanje pomembno podaljšata preživetje bolnikov z operabilnim rakom. Pri bolnikih z neoperabilnim, napredovalim rakom je kemoradioterapija edino zdravljenje, ki zmanjša bolečino in podaljša preživetje. Podaljšanje preživetja ni ravno dramatično, vendar le kakovost življenja bolnikov zaradi zdravljenja bistveno ni poslabšana. Morda bo-

mo v prihodnosti z novimi citostatiki z neoadjuvantno, perioperativno in pooperativno kemoterapijo, skupaj z brahiradioterapijo ter intraoperativnim obsevanjem izboljšali prognozo bolnikov z rakom trebušne slinavke.

Literatura

1. Brennan MF, Kinsela JT, Casper SE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 849-82
2. Riess H, Htun P, Loffel J. Chemotherapy for patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1996: 142;415-24.
3. Wagener DH, Mulder PH, Wils JA. Multimodality treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):81-6.
4. Smith FP, Hoth DF, Levin B, et al. 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980;46:2014-8.
5. Wiggins RG, Wooley PV, MacDonald JS, et al. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978;41:387.
6. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: Results of a controlled, prospective, randomized, multicenter trial. *Br Med J* 1980;281;1589.
7. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs. fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. *JAMA* 1985;253;2061-7.
8. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: Fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil. *J Clin Oncol* 1986;4;1794-8.
9. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;65;2207-12.
10. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* 1981;48;1705-10.
11. Klaasen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An Eastern Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1985;3;373-8.

12. Gastrointestinal Treatment Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *JNCI* 1988;80:751-5.
13. Rich TA, Evans DB, Curley SA, Ajani JA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for biliary and pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5(Suppl.3):75-80.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006-10.

KEMOTERAPIJA RAKA ŠIROKEGA ČREVEESA IN DANKE

Borut Štabuc

Izvleček

Kemoterapija in obsevanje izboljšata preživetje bolnikov s črevesnim rakom. Po adjuvantni kemoterapiji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levamisolom se pri bolnikih s stadijem III zmanjša odstotek ponovitve bolezni za 40 % in smrtnost zaradi raka za 30 %. Pri bolnikih s stadijem II še ni dokazano, da bi adjuvantna kemoterapija statistično značilno podaljšala preživetje. Šest-mesečno pooperativno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom je enako učinkovito kot 12-mesečno zdravljenje s 5-FU in levamisolom. Kombinirano zdravljenje s predoperativnim ali pooperativnim obsevanjem in s kemoterapevtiki zmanjša šte-vilo lokalnih ponovitev bolezni in podaljša preživetje bolnikov z rakom danke v II. in III. stadiju. Kratkotrajna adjuvantna regionalna intraportalna kemoterapija lahko podaljša preživetje bolnikov z II. in III. stadijem bolezni enako kot intravenska kemoterapija. Kemoterapija s 5-FU, levkovorinom in metotreksatom je najbolj učinkovit način sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim črevesnim rakom.

Uvod

Med rakavimi obolenji je črevesni rak v Evropi in Ameriki na drugem mestu. V Evropi tako vsako leto oboli več kot 140 000 ljudi, v Sloveniji pa 800. Petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov s črevesnim rakom je glede na stadij bolezni med 30 in 90 %. Pri bolnikih s stadijem I je petletno preživetje 90 %, s stadijem II 60 do 80 %, s stadijem III 30 do 60 %, s stadijem IV <5 % (1,2). Z boljše predoperativno diagnostiko in izboljšanjem kirurških tehnik ter zaradi vse bolj učinkovitega pooperativnega zdravljenja z obsevanjem, citostatiki in modifikatorji biološkega odziva se je doba preživetja v zadnjih letih podaljšala. V Sloveniji se je v obdobju od 1963. do 1990. leta odstotek petletnega preživetja bolnikov s črevesnim rakom postopoma večal. V obdobju od 1988. do 1990. leta je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z rakom širokega črevesa 35 % (moški 36,2 %, ženske 34,4 %), bolnikov z rakom danke pa 32 % (moški 30,7 %, ženske 33 %) (3).

V metaanalizi več kot 7000 bolnikov, adjuvantno zdravljenih v kliničnih raziskavah med 1970. in 1983. letom, s kemoterapevtikom 5-FU, so ugotovili, da tovrstno zdravljenje izboljša preživetje le pri 5 % bolnikov (1). Pri natančnem pregledu rezultatov raziskav se je pokazalo, da so bili slabi rezultati zdravljenja posledica številnih dejavnikov: neenotne skupine bolnikov po starosti, prognostični dejavniki, uporaba neenotne klasifikacije bolezni, nestandardni načini kirurškega zdravljenja, različne kombinacije in odmerki citostatikov, različen čas pričetka in trajanje adjuvantnega zdravljenja.

ADJUVANTNA (PODPORNA) KEMOTERAPIJA

Adjuvantna (pooperativna) kemoterapija bolnikov z rakom širokega črevesa

Pred šestimi leti so prospektivne klinične raziskave NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) in INTERGROUP skupine pri skupno 401 bolniku s stadijem II in 1247 bolnikih s stadijem III pokazale, da kombinirano zdravljenje s 5-FU in levamisolom statistično značilno izboljša 5-letno preživetje in 5-letno preživetje brez znakov bolezni pri bolnikih z rakom širokega črevesa v stadiju III (4,5) (tabela 1).

Tabela 1. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p vrednost
NCCTG in Mayo klinika (4)	kontrola	135	45	55	p<0,05 (samo stadij III)
	levamisol	130	59	60	
	5-FU levamisol	136	59	62	
Intergroup B-2 (5)	kontrola	159	77	91	p>0,05
	5-FU levamisol	159	84	85	
Intergroup C (5)	kontrola	315	47	55	p>0,06
	levamisol	310	53	64	
	5-FU levamisol	304	66	71	

NCCTG = North Central Cancer treatment Group, Intergroup = NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group).

Adjuvantno zdravljenje je izboljšalo 5-letno preživetje bolnikov s III. stadijem bolezni za 15 do 17 %. Odstotek ponovitev bolezni se je zmanjšal za 40 % in smrtnost zaradi raka za 30 %. Preživetje bolnikov s stadijem II je po adjuvantnem zdravljenju statistično neznačilno daljše. Razlog temu je premajhno število bolnikov, vključenih v raziskave. Da bi ugotovili najmanj 10 % razliko v

preživetju pooperativno zdravljenih in nezdravljenih bolnikov, bi morali v klinično raziskavo vključiti najmanj 900 bolnikov s stadijem II.

Za sedaj je pooperativno zdravljenje s 5-FU v dozi 450 mg/m² telesne površine 1. do 5. dan, intravensko, po 28 dneh pa 1 krat tedensko, skozi 12 mesecev, in z levamisolom, 3 x 50 mg/dan, 1. do 3. dan, oralno, vsakih 14 dni, skozi 12 mesecev, običajen in obvezen način zdravljenja bolnikov s III. stadijem črevesnega raka (6). Pri bolnikih s stadijem II se priporoča enaka pooperativna kemoterapija, vendar le v okvirih kliničnih raziskav, saj še ni dokazano, da adjuvantna kemoterapija pomembno izboljša preživetje.

Levamisol je nespecifični imunostimulans, ki ne poveča stranskih učinkov s 5-FU. Tovrstno zdravljenje ima malo stranskih učinkov in ne zmanjša kakovosti življenja bolnikov.

Čeprav je kemoimunoterapija s 5-FU in levamisolom bolj učinkovita od monoterapije s 5-FU, novejša raziskava kažejo, da je zdravljenje s 5-FU in biokemičnimi modulatorji 5-FU enako učinkovito kot kemoimunoterapija. Levkovorin (kalcijev folinat) je najpomembnejši biokemični modulator 5-FU. Zaradi njegovega delovanja na encimski kompleks timidilat sintetaze se citotoksični učinek 5-FU na DNK poveča. Raziskave so pokazale, da je citotoksični odmerek 5-FU enak, če damo levkovorin v odmerku 20 mg/m² ali v odmerku 500 mg/m² telesne površine.

V prospektivnih kliničnih raziskavah so ugotovili, da levkovorin, ki ga dajemo v dozi 20 do 500 mg/m² telesne površine, intravensko, 1. do 5. dan, skupaj s 5-FU izboljša preživetje bolnikov s črevesnim rakom v stadijih II in III (tabela 2). V NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) raziskavi, v kateri je vključenih 1041 bolnikov, so Wolmark in sod. ugotovili statistično značilno daljše preživetje in preživetje brez znamenj bolezni pri bolnikih, zdravljenih s 5-FU in levkovorinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 5-FU, vinkristina in lomustina (CCNU). Triletno preživetje in preživetje brez znamenj bolezni je bilo v prvi skupini 84 in 75 %, v drugi skupini pa 67 in 77 % (8). O'Connell in sod. in Francini s sod. so v prospektivnih raziskavah pri 309 in 118 bolnikih ugotovili, da adjuvantno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom statistično značilno podaljša preživetje in preživetje brez znamenj bolezni (9). V IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer trials) raziskavi so Marsoni in sod. pri 1493 randomiziranih bolnikih potrdili, da adjuvantno zdravljenje s 5-FU in levkovorinom pomembno podaljša preživetje bolnikov s stadijem II in III (10) (tabela 2).

Glede na predhodne rezultate zadnjih raziskav menijo, da je 6 mesečno adjuvantno zdravljenje s 5-FU, v dozi okoli 400 mg/m² telesne površine in levkovorinom, v dozi 20 mg/m², bolj učinkovito od 12-mesečnega zdravljenja s 5-FU in levamisolom.

Ob zdravljenju s 5-FU in levkovorinom je več škodljivih učinkov kot ob zdravljenju s 5-FU in levamisolom. Najpomembnejši stranski učinki so: stomatitis, blage slabosti in driske, blaga mielosupresija in letargija. Stranski učinki so prehodni in bistveno ne zmanjšajo kakovosti življenja bolnikov.

Tabela 2. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa, v II. in III. stadiju s 5-fluorouracilom in levamisolom ali s 5-fluorouracilom in leukovorinom.

Raziskava	Število bolnikov	Zdravljenje	Ponovitev bolezní (%)	Preživetje (%)	p vrednost
INTER-GROUP (5)	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	37 53	71 55	<0,05
INTER-GROUP (11)	619	5-FU-Lev kontrolna skupina	39 56	60 47	<0,05
NSABP(8)	1041	5-FU-FA MOF	25 33	84 77	<0,05
IMPCAT (10)	1493	5-FU-FA kontrolna skupina	22 30	83 78	<0,05
NCCTG (7)	309	5-FU-FA kontrolna skupina	23 36	75* 71	<0,05
Francini (9)	118	5-FU-FA kontrolna skupina	33 59	69 43	<0,05

INTERGROUP=NCCTG, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SOG (Southwest Oncology Group), NCCTG=North Central Cancer Treatment Group, NSABP=National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, IMPACT = International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials, MOF = metilCCNU, vinkristin, 5-fluorouracil, 5-FU-FA= 5-fluorouracil, leukovorin (folna kislina), * -statistično neznačilno.

Adjuvantna kemoterapija z obsevanjem ali brez njega pri bolnikih z rakom danke

Dosedaj je le ena klinična raziskava pokazala, da adjuvantna kemoterapija pomembno podaljša preživetje bolnikov z rakom danke v stadijih II in III. Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo (5-FU, MeCCNU, vincristin), je bilo 5-letno preživetje in 5-letno preživetje brez znamenj bolezní 53 in 42 %, v kontrolni skupini bolnikov, zdravljenih kirurško in z obsevanjem ali brez njega pa 43 in 30 %. Število lokalnih recidivov je bilo pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantno kemoterapijo, večje kot pri pooperativno obsevanih bolnikih (12).

Predoperativno ali pooperativno obsevanje zmanjša število lokoregionalnih ponovitev bolezní, ne podaljša pa preživetja bolnikov z operabilnim rakom danke v stadijih II in III (13).

Novejše raziskave so pokazale, da kombinirano pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki zmanjša število lokalnih ponovitev bolezní in podaljša preživetje (14,15) (tabela 3).

Tabela 3. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke v stadijih II in III s pooperativnim obsevanjem in kemoterapevtiki.

Raziskava	Zdravljenje	Ponovitev bolezni (%)		5-letno preživetje brez znamenj bolezni (%)	5-letno preživetje (%)	p
		lokalna	sistemska			
GITSG (14)	krg	24	34	45	28	0,05
	krg, 5-FU-MeCCNU	27	27	54	44	
	krg in RT	20	30	52	44	
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	11	26	67	58	
NCCTG (15)	krg in RT	25	46	38	38	0,02
	krg, RT, 5-FU-Me-CCNU	13,5	29	58	53	

GITSG = Gastrointestinal tumor Study Group, NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, KRG = kirurško zdravljenje, RT = obsevanje, 5-FU-MeCCNU = kemoterapija s 5 fluorouracilom in semustinom.

Kljub temu, da zmanjšanje števila lokalnih ponovitev bolezni in podaljšanje preživetja ni ravno dramatično, je leta 1990 NIH (National Institute of Health) v ZDA pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki pri bolnikih z rakom danke v stadijih II in III priporočil kot standardno zdravljenje (6).

Cilj novih kliničnih raziskav pa je ugotoviti najučinkovitejši način kombinirane-ga zdravljenja: predoperativno ali pooperativno obsevanje, velikost obsevalne doze, izbor citostatikov, velikost odmerka in trajanje adjuvantnega zdravljenja. Predhodni rezultati kažejo, da je adjuvantna kemoterapija s 5-FU in levkovorinom bolj učinkovita in ima manj stranskih učinkov kot zdravljenje s 5-FU in citostatiki nitroza urea skupine (13).

Predoperativno obsevanje je krajše, ima manj stranskih učinkov in je bolj učinkovito kot pooperativno obsevanje. S predoperativnim obsevanjem se velikost tumorja zmanjša. Pri 10 do 15 % bolnikov z operabilnim rakom danke so po obsevanju histološko ugotovili ozdravitev. Zaradi zmanjšanja tumorja oz. zaradi znižanja stadija bolezni so po obsevanju možne manj radikalne resekcije, z manjšo posledično pohabljenostjo. Kljub temu da tovrstno zdravljenje vse bolj uporabljamo, za sedaj še ni dokazano, da je bolj učinkovito od po-

operativnega obsevanja (10). V zadnjem času predoperativno obsevanje kombiniramo s kemoterapijo s 5-FU in levkovorinom.

Regionalno adjuvantno zdravljenje

Z regionalnim adjuvantnim zdravljenjem neposredno po radikalnem kirurškem posegu želimo preprečiti lokalno ponovitev bolezni in nastanek jetrnih zasevkov. Medtem ko intraperitonealna kemoterapija ali intraperitonealno zdravljenje z izotopi in obsevanje celega trebuha neposredno po operaciji bistveno ne podaljšajo preživetja in ne zmanjšajo deleža lokalnih ponovitev bolezni in jetrnih zasevkov, je intraportalna kemoterapija učinkovit način zdravljenja.

Po 5 do 7 dnevni intraportalni kemoterapiji s samim 5-FU ali skupaj z mitomicinom je bilo preživetje radikalno operiranih bolnikov z II. in III. stadijem črevesnega raka statistično značilno daljše od preživetja operiranih bolnikov (tabela 4).

Ko so v metaanalizi primerjali adjuvantno intraportalno zdravljenje s sistemskim, 12 mesečnim zdravljenjem, niso ugotovili razlike v preživetju in ne v incidenci jetrnih zasevkov. Glede na te rezultate mnogi menijo, da je sistemski učinek regionalnega zdravljenja bolj pomemben od lokalnega, in da je uspešnost adjuvantnega zdravljenja najbolj odvisna od začetka zdravljenja, s katerim moramo začeti čimprej po radikalni operaciji (17,18). Čeprav je adjuvantna intraportalna kemoterapija enako učinkovita kot sistemska kemoterapija s 5-FU in levamisolom, NIH Consensus Conference zaradi nasprotujočih si rezultatov glede odstotka ponovitev bolezni v jetrih ni priporočil za standardno pooperativno zdravljenje bolnikov z rakom širokega črevesa in danke.

Tabela 4. Adjuvantna intraportalna kemoterapija pri operabilnem črevesnem raku.

Raziskava	Zdravljenje	Število bolnikov	Število ponovitev (%)		5-letno preživetje (%)	p vrednost
			jetra	drugje		
Taylor (16)	kontrola	127	17	33	50	p=0,002
	5-FU/Hep	117	4	18	69	
NSABP CO2 (17)	kontrola	459	6	18	73	p=0.01
	5-FU	422	* 7	* 15	81	
SAKK (18)	kontrola	233	21	45	55	p=0,04
	5-FU in MMC	236	* 18	39	66	

NCCTG = North Central Cancer Treatment Group, NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, 5-FU=5-fluorouracil, Hep=heparin, MCC= mitomicin C, * statistično neznačilno.

KEMOTERAPIJA BOLNIKOV Z METASTATSKIM ČREVESNIM RAKOM

Črevesni rak najpogosteje metastazira v regionalne bezgavke, jetra, pljuča, kosti, jajčnike in možgane. Metastaze ugotovimo pri 13 % bolnikov s I. stadijem bolezni, pri 34 % bolnikov z II. stadijem in pri 61 % bolnikov s III. stadijem. Zasevke v regionalnih bezgavkah ugotavlja pri 50 % bolnikov z metastatskim rakom, samo v visceralnih organih pri 25 %, v regionalnih bezgavkah in visceralnih organih pa pri več kot 50 %. Zasevki v jetrih so neposreden vzrok smrti 25 % bolnikov z rakom danke, lokalni recidiv pa pri 15 do 25 %. Radikalno kirurško zdravljenje, ki edino bistveno podaljša preživetje, je možno le pri 6 % bolnikov (19,20).

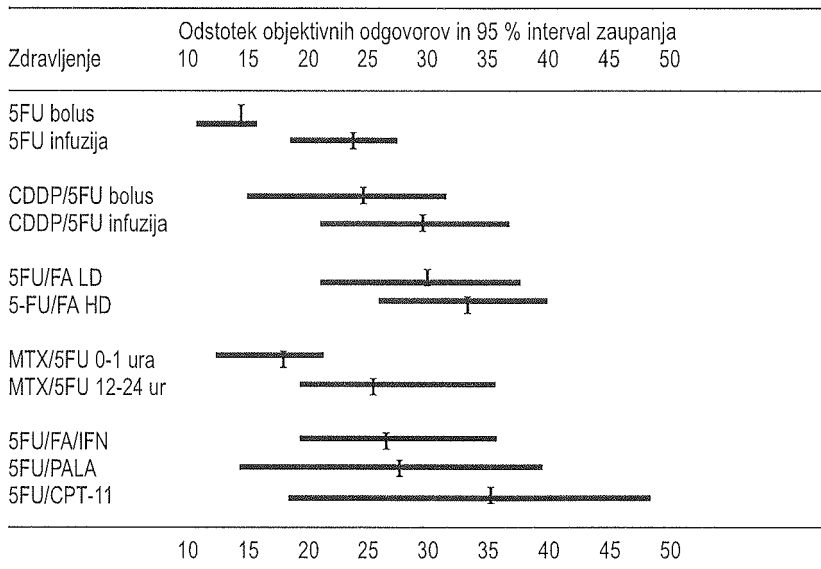
Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom je 6 do 8 mesecev. Kirurško, obsevalno in sistemsko zdravljenje največkrat ni učinkovito in bistveno ne podaljša preživetja. Daljša, tudi večletna preživetja so mogoča le po radikalnem kirurškem zdravljenju solitarnih zasevkov.

Metastatski črevesni rak je neozdravljiva bolezen, zato je onkološko zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki le paliativen način zdravljenja. Za sedaj še ne poznamo vseh prognostičnih dejavnikov, ki bi nam pomagali pri odločitvi za onkološko zdravljenje. Najpomembnejši prognostični dejavnik je splošno stanje bolnikove zmogljivosti. V nekaterih retrospektivnih raziskavah so ugotovili, da so nadaljnji slabi prognostični dejavniki za zdravljenje še večje število zasevkov, umestitev zasevkov v visceralnih organih, povišana LDH in AF, levkocitoza in anemija.

Kljub majhnemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje je 5-FU še vedno osrednji citostatik pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. Med zdravljenjem s 5-FU se metastaze zmanjšajo za polovico ali izginejo le pri 11 % do 19 % bolnikov. Srednje preživetje bolnikov je med 9 in 11 meseci. Zdravljenje s 5-FU je uspešnejše, če povečamo odmerke učinkovine in če ga dajemo v dolgotrajnih, neprekinjenih infuzijah. Po tovrstnem zdravljenju ugotavljajo višji odstotek objektivnih odgovorov (18 - 27 %), preživetje pa ni bistveno podaljšano.

Po kombiniranem zdravljenju s 5-FU in drugimi učinkovinami, kot so mitomicin-C, cisplatin, doksorubicin, vinkristin, semustin, interferon in PALA, ugotavljajo še en do dvakrat višji odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje. Srednje preživetje tako zdravljenih bolnikov je enako preživetju bolnikov zdravljenih s 5-FU. Ker tovrstno zdravljenje ne izboljša preživetja, poslabša pa kakovost bolnikovega življenja, ga kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov na zdravljenje ne priporočamo (21, 22). Na sliki 1 so prikazani odstotki objektivnih odgovorov na zdravljenje z različnimi kombinacijami citotoksičnih učinkovin (19, 20, 21, 22).

Slika 1. Odstotek objektivnih odgovorov na sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom.



5FU-5-fluorouracil, CDDP-cisplatin, FA-levkovorin, MTX-metotreksat, IFN-interferon, LD-20mg/m² FA, HD-200mg/m² FA,

Kot najbolj učinkovito zdravljenje bolnikov z metastatskim črevesnim rakom velja danes kombinirano zdravljenje s 5-FU, levkovorinom in metotreksatom. Metotreksat dajemo v srednje visokih odmerkih (0,2 do 1,5g/m² telesne površine). Ker poveča citotoksično učinkovitost 5-FU na RNK (biokemična modulacija), ga moramo dajati najmanj 12 ur pred fluorouracilom. Objektivni odgovor ugotovimo pri 20 do 40 % bolnikov. Po zdravljenju so mogoče dolgotrajne remisije. Tovrstna kemoterapija je do sedaj edina, ki je podaljšala srednje preživetje za več kot 12 mesecev. Najpogostejši stranski učinki so mukozitis, slabost, driska in letargija. Običajno so prehodni in bistveno ne poslabšajo kakovosti bolnikovega življenja.

Zaključek

V zadnjem desetletju je bil dosežen velik napredek v razumevanju molekularnih, biokemičnih in epidemioloških značilnosti ter terapevtskih možnosti pri črevesnem raku. Pooperativno sistemsko zdravljenje je postalo obvezen način zdravljenja bolnikov z operabilnim črevesnim rakom v stadijih II in III, ker z njim podaljšamo preživetje in zmanjšamo število lokalnih ponovitev bolezni. V zadnjih letih se je ob kombiniranem zdravljenju s citostatiki 5-FU, levkovorin in metotreksat prvič pokazal napredek pri zdravljenju bolnikov z metastatskim črevesnim rakom. To zdravljenje je mogoče izboljšati z dajanjem visokih od-

merkov citostatikov ali z uporabo novih učinkovin, kot so ZD 1694 (inhibitor encima timidilat sintetaze) in CPT-11 (inhibitor encima topoizomeraze I), ter s specifičnimi monoklonskimi protitelesi.

Literatura

1. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571-8.
2. Arnaud JP, Buyse M, Nordlinger B et al. Adjuvant therapy of poor prognosis colon cancer with levamisole: Results of an EORTC double-blind randomized clinical trial. *Br J Surg* 1989; 76: 284-9.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J: Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322: 352-8.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
7. O'Connell M, Mailliard J, Macdonald L et al. An Intergroup Trial of Intensive Course 5-FU and low dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high risk colon cancer. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1993; 12: 190 (Abstract).
8. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer and bowel project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;1;1979-87.
9. Francini G, Petrioli R. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994; 106; 899-906.
10. Marsoni S. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer-International multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT) investigators. *Lancet* 1995: 345;939-44.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122;321-6.
12. Fisher B, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80;21-9.
13. Molls M, Fink U. Perioperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 105-13.
14. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1294-8.

15. Krook J, Moertel CG, Gunderson LL et al. Surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med.* 1991; 324: 709-15.
16. Taylor I, Machin D, Mullee M, et al. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985;72:359-63.
17. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal -vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. Comment in: *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.
18. Köhne-Wömpner CH, Schöffski P, Schmoll HJ. Adjuvant therapy for colon adenocarcinoma: Current status of clinical investigation. *Annals of Oncology* 1994; 5 (Suppl.3): 97-104.
19. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA Eds. *Cancer: Principles & practice of oncology*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-977.
20. Hilgenfeld RU, Streit M, Thiel E, et al. Current treatment modalities in advanced colorectal carcinoma. *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1996: 142;333-80.
21. Štabuc B. Sistemsko zdravljenje črevesnega raka. Repše S: *Kirurgija širokega črevesa in danke*. Ljubljana 1996: 158-67.
22. Köhne-Wömpner CH, Schmoll HJ, Harstrick A, et al. Chemotherapeutic strategies in metastatic colorectal cancer: an overview of current clinical trials. *Semin of Oncol* 1992: 19;105-25.

PALIATIVNA ZDRAVLJENJA PRI RAKU PREBAVIL

Saša Markovič

Uvod

V razvitem svetu in tudi v Sloveniji zbolí vsak tretji prebivalec za rakom in polovica bolnikov tudi umre zaradi raka. Napredovali rak povzroča številne in hude simptome, ki spravljajo v stisko bolnika, njegove svojce in zdravnika. Pogosto so bolniki zaradi nepravilne ocene, kaj jim povzroča težave, tudi neprimerno zdravljeni. Doživljanje simptomov je individualno, zato jih pogosto ne moremo oceniti objektivno kot npr. ravni krvnega sladkorja pri bolniku s sladkorno boleznijo. Intenzivno izražanje določenega simptoma ni vedno samo posledica napredovale bolezni, pač pa tudi bolnikove stiske, ki je odraz njegove osebnosti, duševnega stanja, kulturnega okolja, v katerem bolnik živi, vernosti in stanja njegove ozaveščenosti. Zato se ne moremo popolnoma opirati samo na farmakološko delovanje posameznih učinkovin ali zdravljenje, temveč moramo vedno ocenjevati poleg bolnikovih simptomov tudi vse našete dejavnike, ko se odločamo za zdravljenje. Cilj zdravljenja pri napredovalem raku ni več podaljševanje življenja. Poglavitni cilj je izboljšanje kvalitete življenja. Kvaliteta življenja pa je individualna zgodba. Bolniki se zvečine zavedajo, da se jim življenje izteka in želijo biti seznanjeni z načini zdravljenja in sodelovati v njihovem načrtovanju in izvajanju. Zato je to obdobje najbolj intenzivnega kontakta med bolnikom in zdravnikom, ki zahteva od zdravnika poštenost in spoštovanje bolnikove osebnosti, tehtanje strokovnih odločitev, duševno in duhovno podporo, predvsem pa čistost odnosa, brez izmikanja in obljub, ki jih ne more izpolniti. Tovrstna zdravljenja so za zdravnika velika in zahtevna preizkušnja tako njegove osebnostne zrelosti kot tudi njegovega strokovnega znanja.

PALIATIVNO IN SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Paliativno zdravljenje je namenjeno preprečevanju simptomov. Cilj zdravljenja je preprečiti ali odložiti pojav simptomov, za katere lahko predvidevamo, da se bodo pojavili z veliko verjetnostjo brez zdravljenja. Zdravljenje je uperjeno proti primarnemu tumorju ali metastazam. Paliativna zdravljenja so lahko kirurška, interventni endoskopski ali radiološki posegi, radioterapija ali kemoterapija. Simptomatsko zdravljenje pa je namenjeno blažitvi ali odstranjevanju simptomov, ko so simptomi že prisotni. Zdravljenje je uperjeno proti enemu ali več simptomom, ki bolniku nižajo kvaliteto življenja.

Paliativna zdravljenja pri raku prebavil

Operativna zdravljenja so na mestu takrat, kadar predvidevamo, da se bodo težave z veliko zanesljivostjo pri bolniku razvile, če ne bomo kaj ukrenili. Operacije pa so izvedljive le pri bolnikih, pri katerih splošno stanje dopušča operativni poseg. Operativni posegi so tvegani, zato mora biti predvideno življenje

dovolj dolgo, da bolniku in nam poplača trud in tveganje teh posegov Takšen je primer pri bolniku z ugotovljenimi jetrnimi metastazami in sočasno ugotovljenim rakom debelega črevesa. Bolezen je neozdravljiva in jetrne metastaze so neozdravljive. Vendar vemo, da bolniku grozi ob nadaljni rasti tumorja v črevesu zapora črevesa (ileus). Zato se v teh primerih odločamo za paliativne operacije. Pri želodčnem karcinomu, ki je zajel kardijo ali pilorus, je velika verjetnost popolne zapore izhoda, zato je tudi na mestu paliativni kirurški poseg, kadar je izvedljiv. Solitarne jetrne metastaze kolorektalnega raka operiramo. Razrast jetrnih metastaz povzroča težave. Poleg tega rak debelega črevesa in danke metastazira predvidljivo in če odstranimo jetrne metastaze, lahko odložimo ali celo preprečimo nastanek pljučnih metastaz. Rak žolčnih izvodil ali glave pankreasa povzroča zaporo žolčevodov z zlatenico in hudim srbežom, zato je operacija anastomoza.

Danes lahko že precej težav razrešujemo z minimalno invazivno (laparaskopsko) kirurgijo. Operacije lahko kombiniramo z vstavitvami endoprotez, stentom, hranilnih protez.

Interventni endoskopski ali radiološki posegi nam lahko danes pogosto zamenjajo operativne posege. Uporabljamo jih predvsem za vstavljanje endoprotez in premoščevanje zožitev v votlem delu prebavil ali v žolčnih izvodilih.

Simptomatska zdravljenja

Simptomatsko zdravljenje pomeni lajšanje bolnikovih simptomov. Ker bolnik najbolj pozna svoje težave in opisuje tudi najbolj moteče, je pri odločanju najpomembnejši pogovor z bolnikom. Simptomatsko zdravljenje je zelo zahtevno za zdravnika, saj zahteva široko poznavanje diferencialne diagnoze, diagnostičnih možnosti posameznih preiskav, farmakologije, farmakodinamike in medsebojnega delovanja zdravil. V diagnostiki uporabljamo malo preiskav in se pretežno opremo na dobro in izčrpno anamnezo in klinični pregled bolnika. Kadar je potrebno dodamo, še laboratorijske preiskave, morda najosnovnejše slikovne preiskave. Zavedati pa se moramo, da simptomi pri bolniku z rakom niso vedno samo posledica maligne bolezni. Vzroki so lahko zdravljenje, oslabelost ali sočasne druge bolezni.

Zato velja pravilo: Vedno poišči vzrok in zdravi vzročno!

Pravila simptomatskega zdravljenja

1. Izogibajmo se misli, da ne moremo narediti nič. Vedno lahko kaj naredimo.
2. Vsak simptom ni mogoče odstraniti, možno pa ga je ublažiti do znosnosti. Zato se nauči veseliti malih izboljšanj in tega naučimo tudi bolnika.
3. Zdravimo postopoma, simptom za simptomom in ne vseh simptomov hkrati.
4. Vedno se vprašajmo, kakšen je cilj zdravljenja in kako bomo učinek ocenjevali.
5. Poznati moramo farmakodinamiko učinkovin, indikacije in kontraindikacije, nezaželene stranske učinke in medsebojno delovanje zdravil. Tveganje jemljemo z vednostjo v zakup.
6. Pojasnimo bolniku način jemanja in učinkovanja zdravil.

7. Sheme jemanja naj bodo enostavne. Zdravila predpisujemo 1- ali 2- krat dnevno.
8. Sproti nadzirajmo učinke in popravljajmo odmerke zdravil. Simptomatsko zdravljenje je intenzivna nega, ki včasih zahteva dnevno spreminjanje odmerka učinkovin.
9. Vedno se vprašaj, ali je mogoče bolniku ukiniti katero izmed zdravil, ki ga že uživa in ali je mogoče nadomestiti več učinkovin z eno. Kadar je le možno uporabljajmo učinkovino, ki bo dosegla več kot en sam cilj. Npr. srbež kože pri bolniku, ki ima sočasno bolečine, trpi za nespečnostjo in slabostmi. Uporabimo hidroksizin, ki ima antipruritično delovanje, poleg tega pa še analgetični, antiemetično in sedativno delovanje. Tako uporabimo eno zdravilo in ne treh.

ANOREKSIIJA

Anoreksija je poleg bolečine najpogostejši simptom napredovalega raka. Vzroki so zelo različni, zato je pomembna anamneza.

Vzroki:

- bolečine
- vnetje dlesni
- težave pri požiranju
- hipersekrecija
- slabost
- zaprtje
- radioterapija
- kemoterapija
- tumorji v trebuhu
- ascites
- povečana jetra
- zdravila - narkotiki, antibiotiki
- psihogeni dejavniki - depresija
- peptidi, ki jih izloča tumor - tumor nekrozni faktor alfa, interleukin 1

Fizikalni pregled:

Pozorni bodimo na:

- znake pomanjkanja - atrofična koža, angularni stomatitis
- kandidiazo v ustih
- odsotnost peristaltičnih šumov v trebuhu
- fekalna impakcija

Laboratorijske preiskave:

- krvni sladkor
- elektroliti v serumu
- kalcij v serumu
- celokupne beljakovine in albumini v serumu

Zdravljenje

Cilj zdravljenja je poboljšati bolnikovo doživljanje simptoma. Pogosto ni ne mogoče ne smiselno popravljati splošnega stanja prehranjenosti.

Splošni napotki:

- ne silimo bolnika k hranjenju. Dovolimo mu, da lahko zaužije manj hrane
- majhni obroki
- hrana naj bo prikupno pripravljena, okusna in brez ostrih vonjav
- bolnik naj sedi pri mizi z ostalimi družinskimi člani, kadar je to le mogoče. Hranjenje je tudi družabni obred
- hrana naj bo pripravljena kadarkoli bi jo bolnik zaželel
- kadar je mogoče odstraniti vzrok - npr. obstipacija, stomatitis, kandidiaza

Simptomatsko zdravljenje z zdravilnimi učinkovinami:

Skupina zdravil	Zdravilo	Odmerek	Vpliv na simptome
prokinetična zdravila	metoklopramid, domperidon, cisaprid	10 - 20 mg	občutek hitre sitosti, nauzea
kortikosteroidi	deksametazon,	4 mg	inapetenca, izgubi delovanje po nekaj tednih
	medrol	16 mg	
analogi progesterona	megestrol acetat	40 mg	izboljša apetit, zmanjša slabost,
	medroksiprogesteron acetat	100 mg	spremembe okusa, dvig telesne teže
kanabinoidi	dronabinol	2,5 mg	izboljša apetit
alkohol	pivo ali shery pred obrokom	1 kozarec	izboljša apetit
vitamini	multivitamini, vitamin C	500 mg	včasih izboljša apetit

V zadnjih dneh življenja je anoreksija normalna, zato naj bo hranjenja le toliko kolikor si ga bolnik sam želi.

Pogosto moramo razložiti in pomagati bolnikovi družini, da sprejme to dejstvo in da bolnika ne sili s hrano.

DISFAGIJA IN ODINOFAGIJA

Disfagija pomeni zastajanje hrane v požiralniku, odinofagija pa bolečine pri požiranju. Disfagija in odinofagija sta vodilna simptoma pri raku požiralnika in kardije.

Vzroki:

- stenoza (tumorji)
- okvara sluznice po obsevanju
- okvara sluznice po kemoterapiji
- reflusna bolezen požiralnika
- glivični ezofagitis
- funkcionalne motnje peristaltike
- zdravila
- splošna oslabelost
- preineuralna invazija vagusa
- bulbarna paraliza

Pomembni anamnestični podatki:

Značilnost organske disfagije je stopnjevanje težav - najprej se pojavi disfagija za trdo hrano, nato pa še za tekočo, pri funkcionalni disfagiji se pojavita oba simptoma hkrati. Bolniki navadno zelo natančno pokažejo mesto zatikanja hrane ali bolečine.

Bolečina pri požiranju v žrelu največkrat govori za vnetje (kandidiaza). Huda retrosternalna bolečina pri požiranju govori najpogosteje za ezofagealni spazem.

Nazalna regurgitacija govori za bulbarno parezo.
Kašljanje ob požiranju za ezofagotrahealno fistulo.

Fizikalni pregled:

- usta in žrelo - kandida, mukozitis, vnetje
- bolniku daj popiti vodo in ga opazuj, kako požira

Zdravljenje

Pravilno ukrepanje bo ublažilo težave pri 60 % bolnikov.

Splošni ukrepi

- bolnik naj hrano dobro prežveči
- čim manj suhe hrane
- sesekljana, kašasta ali tekoča hrana
- veliko tekočine med hranjenjem
- pri hranjenju naj bolnik sedi z zravnanim zgornjim delom telesa
- pri bolečinah pri požiranju v žrelu - ksilokain gel 15-20 minut pred hranjenjem

Vzrok	Zdravljenje
Refluksni ezofagitis	cisaprid 10 mg 20 minut pred obrokom
	omeprazol 20 ali 40 mg 2 krat dnevno
Zdravila	zamenjaj zdravilo
Kandidiaza	analgezija +
	ketokonazol 200 mg p.o 5 dni ali
	flukonazol 150 mg ali
	nistatin 3 - 6 ml p.o
Mukozitis po kemoterapiji	tekoča hrana
	izogibaj se vroče in začinjene hrane
	analgezija
Mukozitis po radioterapiji	Indometacin 25 mg p.o.
Mehanska obstrukcija požiralnika zaradi tumorja	deksametazon 8 - 12 mg p.o.
	samoekspandibilni metalni stenti
	radio in /ali kemoterapija
	endoskopsko lasersko bužiranje
	intrakavitarna radioterapija
Popolna stenoza	znižaj izločanje sline s skopolaminom

NAUZEJA IN BRUHANJE

Oba simptoma sta pogosta in sta prisotna občasno pri 60 % bolnikov, posebej pogosta sta pri želodčnem raku ter pri 60 % bolnikov, ki prejemajo morfinske preparate. Simptoma lahko nastopata akutno ali kronično.

Vzroki

- lokalni - v prebavilih
- centralni - draženje centra za bruhanje v CŽS.

Akutni simptomi:

- virusni gastroenteritis
- bakterijski enterotoksini
- zdravila (morfij, nesteroidni antirevmatiki, ekspektoransi, teofilin, karbamazepin, kortikosteroidi)
- visceralna bolečina
- okvare ravnotežnostnega aparata

- presnovne motnje (Adisonska kriza, uremija, diabetična ketoacidoza, hiperkalcemija)
- akutna zapora črevesa (ileus)
- intoksikacija z digitalisom

Zdravila lahko povzročajo oba simptoma bodisi zaradi lokalnega delovanja na prebavila, npr. kortikosteroidi, aspirin, NSAR - erozije želodčne sluznice, ali preko CŽS, npr. citostatiki, morfinski derivati

MORFIJ - povzroča skoraj praviloma slabost ob pričetku zdravljenja, kasneje ne več.

Pri možganskih metastazah lahko morfij še dodatno zviša intrakranialni pritisk in še poslabša slabost in bruhanje. Upočasni tudi izpraznjevanje želodca in povzroči bruhanje podobno kot pri pilorični stenozii. Ker deluje kot analgetik in inhibitor peristaltike, odstrani bruhanje pri ileusu.

Kronični simptomi

1. boleznj požiralnika

- ahalazija
- Zenkerjev divertikel

2. Pilorična stenozaa

- peptična razjeda želodca ali dvanajstnika
- rak želodca
- boleznj trebušne slinavke (vnetje, psevdocista, rak)

3. Motje motilitete

- gastropareza
- po zdravilih povzročene motnje v izpraznjevanju želodca (narkotiki, beta adrenergični agonisti, triciklični antidepresivi)
- obstipacija - fekalna impakcija

4. Zvišan intrakranialni pritisk ali draženje ravnotežnostnega aparata (tumorji, metastaze, karcinomatozni meningitis)

5. Povečana jetra

6. Kašelj

7. Visoka temperatura

8. Psihogeni dejavniki

Pri številnih bolnikih lahko povzroči simptom več vzrokov hkrati.

Pomembni anamnestični podatki:

Simptom	Verjetna diagnoza
Bolečina v žlički	peptična razjeda, akutni gastritis
Anamneza duodenalne razjede	peptična razjeda
Odinofagija	vnetje žrela
Huda žeja	hiperkalcemija
Kolcanje	uremija
Zgaga	refluksna bolezen požiralnika
Obstipacija	nauzea zaradi obstipacije
Bruhanje velikih količin tekočine	oslabljeno praznjenje želodca
Bruhanje z hudo slabostjo	zvišan intrakranialni pritisk

Fizikalni pregled.

- usta - vnetje
- trebuh - hepatomegalija, ascites, nenormalni peristaltični zvoki, peritonealna bolečina
- rektalni pregled - fekalna impakcija, stenoza
- nevrološki - možganske metastaze

Laboratorijske preiskave:

- elektroliti
- sečnina
- kalcij v serumu
- jetrni testi
- urin
- koncentracija zdravil - digoksin
- koprokulture

Zdravljenje

Splošni ukrepi:

- ukini vsa zdravila, ki niso nujno potrebna
- zamenjaj ali znižaj dozo morfijskih derivatov
- pogosti, mali obroki hrane
- bolnika odstrani iz prostora, kjer se pripravlja hrana (pogled, vonjave)
- včasih pomaga akupunktura

Cilj zdravljenja je odstraniti ali omiliti simptoma, zato je osnovno načelo vedno odstranitev prožilca, kadar je to le mogoče.

Vzročna zdravljenja:

- peptična razjeda - blokatorji protonske črpalke
- karcinom - paliativna operacija - gastroenteroanastomoza, transendoskopska uvedba hranilne sonde

- akutni pankreatitis - primerno zdravljenje
- ukinitiv zdravila, ki povzročata simptom
- ureditev presnovnih bolezni

Vzrok bruhanja	Zdravljenje
Upočasnjeno izpraznjevanje želodca	metoklopramid 10 - 20 mg
	cisaprid 10 - 20 mg
	po potrebi dodaj simetikon
Ob uvajanju morfija	metoklopramid 10 - 20 mg
	skopolaminski obliž
Zapora črevesa	ukinitev prokinetikov
	spazmolitiki
	ali oktrotid 300 mg/24 ur
Zvišan intrakranialni pritisk	deksametazon 16 - 36 mg, lahko dvigneš dozo do 100 mg
Uremija	poprava kadar je smiselno
	sicer haloperidol 0,5
	ali flufenazin 2 mg
Hiperkalcemija	lodronat in infuzije
	sicer haloperidol ali flufenazin
Kemo in ali radioterapija	metoklopramid
	ondansetron, tropisetron

Simptomatsko zdravljenje v terminalnem obdobju

Zdravilo	Odmerek	Delovanje na simptome
Metoklopramid	10 - 20 mg 6 - 8 ur	gastropareza in delovanje na ČŽS
Haloperidol ali klorpromazin	0,5 mg 6,25 mg	ugodno delovanje pri morfiju, uremiji ali jetrnih metastazah
Hidroksizin difenilhidramin	6,25 mg 25 mg	antiemetično in sedativno delovanje
Deksametazon	4 mg	posebej učinkovito pri možganskih metastazah
Ondansetron, tropisetron, granisetron	4 ali 8 mg	antagonist H3 receptorjev, deluje na center za bruhanje

Zdravila proti bruhanju bodo bolj učinkovita preventivno in takrat jih lahko dajemo peroralno. V kolikor bolnik že bruha, dajemo parenteralno ali v obliki svečk. Včasih moramo začeti z zdravljenjem s parenteralnim dajanjem učinkovin in po tem lahko preidemo na peroralno zdravljenje.

Kadar je bruhanje hudo, je smiselno pričeti s kombinacijo zdravil: metoklopramid 30 mg + haloperidol 1,5 mg + prometazin 6,25 mg / 24 ur.

KOLCANJE

Kolcanje povzroča občasno, reflektorno krčenje trebušne prepone in pomožnih inspiratornih dihalnih mišic ob zaprtem glotisu.

Kolcanje je lahko:

- občasno
- perzistentno ali podaljšano - traja > 48 ur
- neustavljivo kolcanje - traja > 1 mesec

Vzroki kolcanja	Primer
Gastropareza	funkcionalne motnje v praznjenju želodca, pritisk na želodec od zunaj (povečana jetra)
Prizadetost CŽS	metastaze, tumorji, inzult
Draženje vagusa	metastaze na vratu ali v mediastinumu
	ezofagitis ali obstrukcija požiralnika
Draženje freničnega živca	metastaze na vratu ali v mediastinumu
Presnovne motnje	uremija
	hipokalcemija
	hiponatremija
	sepsa
Zdravila	i.v. kortikosteroidi
	barbiturati
	benziodiazepini

Pomembni anamnestični podatki

- jakost in trajanje simptoma
- ali kolcanje preneha v spanju - psihogeno
- ostali pridruženi simptomi
- zdravila
- predhodna obdobja kolcanja

Fizikalni pregled :

- splošno bolnikovo stanje - sepsa?
- vrat - bezgavke, sindrom zgornje vene kave, golša
- pljuča - znaki bronhopnevmonije, perikarditisa
- trebuh - peristaltični šumi, bolečnost, pljuskanje
- nevrolški znaki

Laboratorijske preiskave:

- RTG pjuč in srca z mediastinumom
- Diferencialna bela krvna slika
- Elektroliti v serumu
- druge ciljane preiskave - sečnina, kalcij, krvni sladkor

Zdravljenje

Splošne mere:

- draženje žrela (sladkor ali tekočina)
- vdihavanje CO₂ iz vrečke
- zadrževanje diha
- Valsalva manever
- pitje ledene tekočine
- nazogastrična sukciija

Velika večina bolnikov kolca zaradi motenj v izpraznjevanju želodca, zato je prvi poskus zdravljenja z metoklopramidom ali cisapridom in simetikonom.

Zdravilo	Odmerek	Delovanje
metoklopramid	10 mg i.v. ali i.m.bolus, vzdrževalno 10 - 20 mg p.o.	prokinetično delovanje, delovanje na ČŽS - antiemetično
simetikon	1 - 2 tableti pol ure po jedi	odstrani meteorizem
haloperidol	2-5 mg i.m., vzdrževalno 1-4 mg p.o.	
metotrimепразин	25 mg p.o.	sedativno delovanje
klorpromazin	25 - 50 mg i.m., vzdrževalno 25 - 50 mg	centralno delovanje - učinkovit v 80 %
deksametazon	4 - 8 mg	ob hepatomegaliji
tegretol, dilantin	polni terapevtski odmerki	možganske metastaze

ZAPRTJE

Je zelo pogost simptom, posebej še pri bolnikih, ki jemljejo morfinске preparate (90 %).

Vzroki:

ZDRAVILA

- opijati
- antiholinergiki
- diuretiki
- antikonvulzivi
- triciklični antidepresivi
- citostatiki (Vinkristin)
- splošna oslabelost
- dehidracija

MEHANSKI

- v lumnu prebavne cevi - tumorji, vnetja
- pritisk iz okolice - tumorji, adhezije, ascites
- analni - fisure, fistule, vnetja

PRESNOVNI

- hiperkalcemija
- hipokaliemija
- uremija
- sladkorna bolezen
- hipotireoza

NEVROLOŠKI

- pritisk ali infiltracija tumorja v živčne strukture
- nevropatije (npr. vinkristin)

V anamnezi moramo skušati dobiti čimveč podatkov, s katerimi lahko opredelimo obstipacijo.

Fizikalni pregled

Pri pregledu trebuha smo še posebej pozorni na:

- napetost
- zmerno občutljivost nad predelom cekuma
- tipljive tumorje - fekalne mase pri obstipaciji lahko tipljemo v levem spodnjem trebušnem segmentu in jih zamenjamo za tumor. Po defekaciji, ko se črevo izprazni, izginejo.
- rektalni pregled
- pri rektalnem pregledu smo posebej pozorni na prisotnost ali odsotnost blata v ampuli. Prisotnost blata v ampuli izključuje prepreko v polnitvi danke in govori za funkcionalne motnje peristaltične aktivnosti črevesa ali stenozo debelega črevesa. Blato v danki je lahko zapečeno.

- fekalna impakcija
- otipljemo lahko tumor
- stenoze
- strikture
- analne fistule ali fisure
- zunanji pritisk na danko

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja je vzpostavitev stolice vsaj dvakrat tedensko.

Splošni ukrepi:

Osnovni ukrep je usmerjen v odstranitev vzroka, kadar je to mogoče.

Ukinimo zdravila, za katera vemo, da povzročajo obstipacijo in jih zamenjamo z drugimi. Bolnik naj pije dovolj tekočine. Visokovlaknasta prehrana je priporočljiva, vendar jo bolniki slabo prenašajo.

Pri hiperkalcemiji je potrebna zadostna hidracija bolnika, tudi z infuzijami in zdravljenje z bifosfonati.

Pri hipokaliemiji poskusimo najprej z veliko svežega sadja ali peroralnim nadomeščanjem kalija v tabletah. Če ni izvedljivo, so potrebne infuzije.

Zdravljenje z odvajali:

- občasno na 2-3 dni - osmotski laksansi
- trajno vsakodnevno - kontaktni laksansi

OSMOTSKI LAKSANSI

- magnezijeve soli (Mg hidroksid, citrat ali sulfat)
- laktuloza - pri pomanjkanju laktaze lahko povzroči laktuloza hude diareje in črevesne krče.

Mg soli učinkujejo po 3-6 urah
laktuloza po dveh do treh dneh

KONTAKTNI LAKSANSI

- dokusati - Na dioktil sulfosukcinat
- antrakinoni - sena, dantron - Coloclen
- difenilmetani - bisakodil Dulcolax

Učinek pričanja 12-14 ur po zaužitju

Dioktil sulfosukcinat dodajamo kot mehčalec stolice vsem odvajalom

Pri zaprtju, ki ga povzročajo opiat, uporabljamo preparate sene

Pri fekalni impakciji je potrebno digitalno čiščenje.

Ob trdi stolici - klizme

Ob analnih fisurah analgetične svečke

Priporočilo za stopenjsko zdravljenje obstipacije

- prehrana
- blago odvajalo
- dodaj antrakinon ali seno
- po 2 dneh še bisakosil 2-3 tbl., Mg sulfat 30-60 ml ali laktulozo 30-45 ml
- po 72 urah, če ni učinka, dodaj še dulcolax sup, klizmo

ZAPORA ČREVEVA - ILEUS

Ileus opazujemo pri 10 - 12 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ter pri raku trebušne slinavke in želodca.

Vzroki

Mehanski:

- tumor
- recidivni tumor po operaciji
- adhezije po operaciji ali radioterapiji
- metahroni tumor debelega črevesa
- pritisk od zunaj
- intususcepcija - polipodni tumor

Presnovni:

- paralitični ileus pri hipokaliemiji
- paralitični ilues ob pankreatitisu

Funkcionalni (intestinalna psevdoostrukcija):

- infiltracija tumorja v živčne preplete, ki sodelujejo v peristaltični aktivnosti želodca ali črevesa
- zdravila - morfij, kodein, antiholinergiki, triciklični antidepresivi, neuroleptiki, vinkristin

Simptomi:

- občasne hude količne bolečine
- stalne bolečine zaradi distenzije črevesa
- bruhanje
- obstipacija
- paradokсна diareja

Pomembni anamnestični podatki:

- narava bolečine
- bruhanje velikih količin tekočine ali zaužite neprebavljene hrane - obstrukcija dvanajstnika
- bruhanje fekalnih mas - obstrukcija distalnega ileuma
- slabšanje bolečine in prehod iz kolik v stalno bolečino
- slabšanje obstipacije s popolno odsotnostjo stolice
- diareja

Fizikalni pregled

Klinični znaki zapore črevesa zavisijo od mesta zapore:

- napet trebuh - bolj izrazit pri nizki obstrukciji
- borborigmi - nizka obstrukcija
- rektalni digitalni pregled
- odsotnost peristaltičnih šumov pri paraličnem ileusu

Preiskave:

- kalij in kalcij v serumu
- hematokrit
- nativno RTG slikanje trebuha (na prazno)

Zdravljenje:

- kirurško - kadar gre za mehansko obstrukcijo in je bolnikovo splošno stanje takšno, da poseg dovoljuje
- Kirurško zdravljenje ni indicirano pri številnih jetrnih in pljučnih metastazah, ko je bolnikovo pričakovano preživetje krajše od dveh mesecev. Prav tako tehnično ni izvedljivo po obsevanju trebuha. Smrtnost pri tovrstnih posegih je visoka 18 - 35 %.

Neoperativna zdravljenja:

Nazogastrična sukucija ni na mestu, ker močno slabša kvaliteto bolnikovega življenja in ima lahko številne zaplete. Uporabljamo jo le v skrajnih primerih, ko neustavljivo bruhanje ne moremo drugače umiriti.

Hidracija bolnika ni na mestu kadar ne moremo operirati. Pri bolniku, ki je izsušen, je tudi manjše izločanje prebavnih sokov v prebavila, zato se bruhanje in bolečine lahko sčasoma poležejo.

Zdravila, če je to mogoče, apliciramo v podkožje.

Bolniku z ileusom ukinemo vsa odvajala in prokinetična zdravila.

V zdravljenje uvedemo:

- blokatorje peristaltike - antiholinergiki, loperamid
- morfinske derivate - morfij 5 -10 mg/4 ure, kodein 15 - 30 mg/4 ure
- antiemetike
- deksametazon - kadar je vzrok obstrukciji želodčni karcinom ali karcinom glave pankreasa.

Pri bolniku poskusimo 24-urno infuzijo v sestavi:

morfin sulfat 60 mg,
haloperidol 1,5 mg,
oktreotid 0,3 mg
in hidrokiszin 25 mg.

DIAREJA

Simptom nastopi pri 5 - 10 % bolnikov s karcinomom in je pogostejši simptom kot obstipacija. Mehanizmi diareje so enaki kot pri bolnikih, ki nimajo raka. Tako je diareja lahko po nastanku osmotska, sekretorna ali hipermotilitetna ali pa posledica malabsorpcije ali maldigestije.

Vzroki diareje:

- virusi
- bakterije
- gljive - kandidiaza pri imunokompromitiranih bolnikih
- paraziti
- kemoterapija - predvsem 5 FU
- radioterapija - radiacijski enteritis
- zdravila - odvajala, sorbitol, nesteroidna protivnetna zdravila
- antibiotiki - Clostridium difficile kolitis, ali bakterijska razrast v črevesu,
- malabsorpcija in maldigestija - po resekcijah tankega ali debelega črevesa, po resekciji pankreasa ali ob karcinomu pankreasa
- tumorska infiltracija črevesa
- malnutricija - atrofija sluznice
- psihogeni dejavniki
- peptidni hormoni - serotonin, VIP itd.
- paradokсна diareja ob stenozi ali fekalni impakciji
- spremljajoče kronične vnetne bolezni črevesa - ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen

Tenezmi:

- rak danke - krvava sluz ali samo sluz
- fistule
- nevrogene motnje - zaradi pritiska na medulo
- fekalna impakcija
- radiacijski proktitis

Pomembni anamnestični podatki

- kako dolgo je diareja prisotna
- ali je bila predhodno daljše obdobje zaprtja
- kako pogoste so stolice
- kakšna je stolica - formirana, tekoča, kašasta, sluzasta, krvava, pomešana s krvjo itd.
- ali je bolnik kontinenten
- količine bolečine pred izpraznitvijo
- zdravila

Fizikalni pregled:

- prisotnost ali odsotnost peristaltičnih šumov v trebuhu
- tipljivi tumorji ali fekalne mase v črevesu
- rektalni pregled

- tonus analnega sfinktra
- ampula - polna ali prazna
- perianalna regija - fistule

Zdravljenje

Splošne mere

- ukinitiv zdravil
- prehrana
- pri dehidraciji oralno rehidracija

Paliativna zdravljenja:

- rak danke - obsevanje, kriokirurgija, laserska fototerapija

Vzročno

- ukini odvajala
- antibiotiki
- antimikotiki
- pankreatični encimi (Prolipase, Panaze) + famotidin 20 mg + loperamid 2 mg ob obrokih
- karcinoid - oktreotid
- radiacijski enteritis - poskus s kortikosteroidi, sulfasalazinom
- radiacijski proktitis - kortikosteroidne klizme ali svečke

Simptomatsko

- kaolin ali pektin vsebujoči dietetni izdelki
- kortikosteroidne klizme - diareje ob infiltrativnem karcinomu
- atropin in skopolamin
- loperamid 2-4 mg /4-6 ur
- kodein 15- 20 mg/4 ure
- Tct opii 15 do 20 gtts/ 4 ure

ASCITES

Ascites je pogost in se pojavi pri skoraj 50 % bolnikov z rakom želodca, trebušne slinavke in debelega črevesa. Najpogostejši pa je pri raku jajčnikov.

Ascites je lahko:

- eksudat - ob karcinozi peritoneja
- transudat - ob jetrni cirozi ali trombozi portalne vene
- hiloni ascites - mehanska zapora limfnega obtoka zaradi tumorske infiltracije bezgavk
- spontani bakterijski peritonitis

Posamezne oblike ločimo med seboj z diagnostično paracentezo. Za orientacijsko diagnozo je dovolj že izgled punktirane tekočine - transudat je bister, eksudat opalescira, hiloni ascites je mlečen.

Preiskave ascitesa:

- celokupne beljakovine, LDH
- število levkocitov
- citološki pregled na prisotnost malignih celic

Narava ascitesa	Zdravljenje
transudat	diuretiki - furosemid in aldakton, omejitev soli v hrani
transudat	paliativna intraperitonealna kemoterapija - bleomycin 60 - 120 mg ali cisplatin 60 mg, deksametazon 8 - 10 mg / 8 ali 6 ur občasne paracenteze trajna drenaža ascitesa
hilozni ascites	paliativna kemoterapija poskus z omejitvijo maščob v hrani - samo nizko veržne maščobne kisline (surovo maslo)

ZLATENICA

Zlatenica je zelo pogosta pri raku prebavil. Običajno je zapornega tipa in je spremljana z nadležnim srbežem kože. Vzroki zlatenice pa so lahko tudi hemolitična anemija, sočasne parenhimske jetrne bolezni, holestatične reakcije na zdravila, žolčni kamni, tumorji žolčnih izvodil ali pritisk tumorjev na žolčna izvodila. Zaradi pravilne usmeritve simptomatskega zdravljenja je nujna dobra diferencialna diagnoza. Predvsem moramo ločiti med intra in ekstrahepatalno pogojeno zlatenico. Zlatenico pri primarnem ali metastatskem raku jeter lahko povzroča pritisk tumorja na žolčna izvodila in takrat so simptomatska zdravljenja uspešna. Kadar pa je zlatenica posledica parenhimske jetrne odpovedi, je znanilka slabe prognoze in simptomatska zdravljenja so neuspešna. Bolniki navadno kmalu po nastanku zlatenice zapadejo v jetrno komo.

Pomembni anamnestični podatki:

- nastanek zlatenice - z bolečinami ali brez
- predhodne bolezni jeter
- zdravila
- žolčni kamni

Fizikalni pregled:

- barva kože
- razpraskanine
- urtikarija - preobčutljivostna reakcija na zdravila
- kožni znaki kronične jetrne bolezni, ascites
- ksantomi in ksantelazme - dolgotrajna holestatična jetrna bolezen
- povečana jetra
- tipljiv neboleč žolčnik - Courvoisierjev znak (najpogosteje rak glave pankreasa)
- tipljivi tumorji v trebuhu

Laboratorijske preiskave:

- bilirubin - direktni in indirektni
- alkalna fosfataza in GGTP
- LDH
- AST, ALT
- protrombinski čas
- albumini

Slikovne preiskave:

- UZ - žolčni kamni, razširjeni žolčni vodi, tumorji v jetrih ali v okolici
- endoskopska retrogradna holangiografija (ERC) ali perkutana transhepatična holangiografija (PTC)
- računalniška tomografija (CT)

Osnovna preiskava, ki usmerja nadaljne diagnostične in tudi terapevtske postopke, je UZ. Kadar žolčni vodi niso razširjeni, je to običajno znak intrahepatalne holestaze, bodisi povzročene z zdravili ali s parenhimsko jetrno boleznijo. Kadar sumimo na zdravila, jih ukinemo. Na holestazo, povzročeno z prizadetostjo jetrnega parenhima, ne moremo vplivati. Simptomatsko lahko poskušamo vplivati na srbež kože.

Zdravljenje srbeža kože:

- antihistaminik (H1)
- kortikosterodi
 - deksametazon 1-2 mg p.o 2-4 x dnevno,
 - metilprednisolon 4-8 mg p.o. 2-4 x dnevno
- anionski izmenjevalec - holestiramin
- pomirjevala

Ekstrahepatalno pogojeno zlatenico lahko dobro razrešujemo z interventnimi endoskopskimi ali radiološkimi posegi, redkeje tudi s kirurškimi.

Razširjeni žolčni vodi	
razširjen holedus in intrahepatalni vodi	biliarna drenaža
	ev. operacija - bilodigestivne anastomoze
	transedoskopska vstavitvev endoproteze ali stenta
razširjeni intrahepatalni žolčni vodi	poskus transednoskopske drenaže
	perkutana zunanja, zunanje-notranja ali notranja biliarna drenaža
	vstavitvev stenta

Literatura

1. Goals of palliative cancer treatment, ed. F: Porzsolt, Cancer Treatment Reviews 1996; 22, suppl. A
2. Gastrointestinal oncology, eds. Ahlgren JD in MacDonald JS Lippincott Co, Philadelphia, 1992
3. Handbook of palliative care in cancer, eds. Waller A in Caroline NL, Butterworth Heinemann, 1996

REHABILITACIJA BOLNIKOV Z IZPELJANIM ČREVESOM (STOMA)

Pavle Košorok

Izveleček

Izhodišča. Rehabilitacija bolnikov z izpeljanim črevesom (stomo) je danes v svetu priznana samostojna medicinska dejavnost. Uvedena je tudi pri nas. Za dokončno vzpostavitev sistema je potrebno poskrbeti za usklajeno delovanje na vseh nivojih.

Metode in organizacija: Celovit sistem zajema v prvi vrsti izobražene enterostomalne terapevte, ki so ob angažiranih kirurških osnovni nosilci rehabilitacije. Rehabilitaciji je v pomoč samoorganiziranost bolnikov v društvih oz. skupinah za samopomoč ter ustrezna strokovna in laična literatura.

Zaključki: Pri nas je vzpostavljena osnova pravilne rehabilitacije bolnikov z izpeljanim črevesom, v skladu s priporočili WCET (svetovno združenje enterostomalnih terapevtov). Imamo mednarodno priznano nacionalno šolo enterostomalne oskrbe, dober učni kader in že dve generaciji diplomantov, dobro usposobljene kirurge, večinoma solidno zdravniško zavest o potrebnosti rehabilitacije bolnikov ter močno združenje bolnikov z izpeljanim črevesom (ILCO Slovenija - 600 članov).

Uvod

Rehabilitacija bolnikov z izpeljanim črevesom zahteva usklajeno delo na vseh nivojih zdravljenja in sodelovanje različnih zdravstvenih profilov. Za takšno delo je potrebno poznati število bolnikov in vzpostaviti sistem rehabilitacije, v katerem so znani nosilci dejavnosti. Pri nas smo prevzeli vzorec rehabilitacije, ki ga je priporočilo Svetovno združenje enterostomalnih terapevtov (WCET). V vsaki večji bolnišnici, kjer so enote za črevesno kirurgijo, potrebujemo enega ali dva terapevta. Na domu lahko prevzame nego dobra patronažna služba. Poleg kirurga, ki bolnika vodi in po potrebi zdravi komplikacije, je zelo važna vloga osebnega zdravnika, ki vsklajuje delo enterostomalnega terapevta in kirurga ter zna sam odkrivati komplikacije. Posebno pomembno pa je, da bolnika spodbuja k aktivnemu članstvu v združenju, kjer se odvijajo dejavnosti samopomoči.

EVIDENTIRANJE BOLNIKOV Z IZPELJANIM ČREVESOM (STOMO)

Za načrtovanje rehabilitacije bolnikov z izpeljanim črevesom je potrebno poznati število bolnikov, ki imajo stomo. Sedanje evidentiranje je le približno. Delo otežuje različno dolga preživelost bolnikov s stomo in različna narava bolezni.

Deloma nam pri tem pomaga vpogled v poročila Registra raka Republike Slovenije. Bolnike s stomo lahko najdemo na ta način, da iščemo tip operacije,

katere možna posledica je bilo izpeljano črevo. Izbiramo lahko med naslednjimi možnostmi: kolostomija, sigmostoma, anus preter, amputacija, ekstirpacija, cekostomija, Hartmanova operacija.

Glede na število operiranih bolnikov z rakom širokega črevesa in danke lahko izločimo predvideni odstotek (20%) tistih z izpeljanim črevesom. Tako dobimo podatek o 50 - 60 novih stomirancih letno.

Statistični podatki kažejo naraščanje kolorektalnega karcinoma.

Vsi viri, iz katerih ugotavljamo število stom, so zelo negotovi, ker ne zajemajo bolnikov z nemaliglnimi obolenji. Ti imajo vse možnosti za najdaljše preživetje. Največkrat so to bolniki z ileostomo.

Posebno skupino predstavljajo otroci s prirojenimi anomalijami, ki jim je bila narejena začasna stoma in so daljši ali krajši čas vezani na negovanje stome. Med začasne stomirance lahko štejemo tudi tiste bolnike, ki jim je bila stoma narejena zaradi poškodbe črevesa.

Tudi v skupini bolnikov z rakom kolona je skupina operirancev, ki imajo le začasno stomo (razbremenilne stome, narejene v ileusu; varovalne stome, narejene ob radikalnem posegu; stome, kjer je kasneje predvidena rekonstrukcija črevesa). Čeprav to niso bolniki s trajno stomo, potrebujejo začasno nego in se morajo zanjo usposobiti, čeprav le za vmesni čas, dokler kirurg stome ne zapre. Tudi ti torej zvišujejo število stomirancev in je treba z njimi računati tako pri nabavi materiala kot pri planiranju negovalnega osebja (enterostomalnih terapevtov).

Posebna skupina stomirancev, ki so prav tako zajeti v enterostomalno terapijo, so bolniki z urinskimi stomami.

Z razvojem kolorektalne kirurgije in z uvajanjem kontinentnih operacij - oblikovanjem pelvičnih rezervoarjev - so se pojavile nekatere komplikacije in težave, ki so terjale posredovanje in pomoč enterostomalnih terapevtov. Tudi ti bolniki so zaupani njihovi oskrbi.

Povsod tam, kjer so se šolani enterostomalni terapevti že uspeli uveljaviti, jim je zaupano tudi negovanje preležanin, secernirajočih ran, trebušnih dehiscenc in fistul, pa tudi nega trahealnih stom, likvorskih fistul in podobno. Že zaradi narave dela mora biti enterostomalni terapevt priročen in se mora kot izkušen strokovnjak dobro znajti v mnogih mejnih situacijah. Prav te mejne dejavnosti odpirajo vprašanje razvoja enterostomalne terapije in njenega interdisciplinarnega delovanja.

Doslej so najuspešnejšo evidenco bolnikov s stomami naredili bolniki sami s tem, da so ustanovili svoje društvo ILCO in v njem do sedaj včlanili že okrog 600 članov. Razposlali so poseben vprašalnik, ki natančno evidentira vrste stom in čas, ko je bila stoma napravljena.

Vsi bolniki s stomo v Sloveniji niso včlanjeni v društvu. Tega niti ni mogoče pričakovati. Iz izkušnje pa bi lahko zaključili, da je dinamično število stomirancev pri nas okrog 700 - 800.

K statistično natančnejšim podatkom pripomoremo lahko le zdravstveni delavci sami, ob pomoči šolanih enterostomalnih terapevtov.

VLOGA ZDRAVSTVENIH DELAVCEV PRI REHABILITACIJI

Vloga enterostomalnega terapevta (ET) je pri rehabilitaciji bolnikov z izpeljanim črevesom ključna. ET se z bolnikom poveže takoj ob sprejemu. Oba z bolnikom si morata vzeti dovolj časa, da razčistita, za kakšen poseg gre in kakšne bodo njegove posledice. V začetku zdravljenja se noben bolnik zlahka ne sprizajni s predlaganim posegom, ki zapušča tako težko invalidnost. Prav zato je ključnega pomena, da si ET vzame dovolj časa za razlago in bolniku odgovori na čim več vprašanj, ki ga begajo. Teh srečanj mora biti več, ker le tako lahko v bolnikovi zavesti dozori spoznanje, da je poseg smiseln, da bo s stomo lahko živel in ne bo drugim v breme.

Za bolnika je spoznanje o posegu in invalidnosti, ki ga čaka, hud stres. Srečujemo se z vsemi možnimi stopnjami odzivanja na stresno situacijo, ki so pri različnih bolnikih različno izražene (šok, samoobrambna zavrtost, poučitev, prilagoditev).

Pomemben del predoperativne priprave je označitev mesta stome in seznanjanje bolnika s pripomočki za negovanje. To bolniku pomaga, da se po operaciji lažje znajde.

Operacija sama je nedvomno najvažnejše dejanje, ki odloča o uspešnosti rehabilitacije. S stomo, ki bo narejena, bo moral bolnik živeti. Zato je zelo važno, da se kirurg tega zaveda in se potrudi narediti čim boljše stomo. Še tako radikalna operacija je lahko za bolnika velika nesreča, če stoma ni narejena pravilno, s poznavanjem vseh možnosti za uspešno rehabilitacijo.

Po operaciji bolnik potrebuje psihično podporo, saj kljub dobri predoperativni pripravi največkrat čuti, kako je neobgljen in se ne znajde. Dober ET ima izkušnje, kako ravnati na tej stopnji zdravljenja in se zna prilagoditi raznim starostnim obdobjem, ljudem različnih stopenj izobrazbe, različnim odzivom posameznika.

Ob odpustu iz bolnišnice mora biti bolnik toliko samostojen, da je v glavnem sposoben sam oskrbeti stomo s pripomočki, ki jih je dobil na recept ob odpustu. Redki so bolniki, ki tega niso zmožni, če smo si le vzeli dovolj časa za to zgodnjo fazo rehabilitacije. Izjema so majhni otroci, kjer morajo vodilno vlogo prevzeti starši, in tisti starejši bolniki, ki se izgublajo, morda samo prehodno, po posegu, ali pa njihova psihična moč tudi sicer usiha. Tudi tu naj prevzamejo pobudo bolnikovi svojci.

Po odpustu je bolnik praviloma še navezan na bolnišnico, kjer je bil operiran. Zato mu moramo omogočiti, da se s svojim enterostomalnim terapevtom srečuje še toliko časa, da si izoblikuje optimalen način negovanja.

Vsak bolnik naj bi poznal več načinov nege, od navadnih samolepilnih vrečk do izpiranja sigmoidne stome. Stoma se ob različnem delu ali v različnih letnih časih različno obnaša. Učenje več načinov negovanja z enterostomalnim terapevtom naj bi bilo usklajeno s kliničnimi kontrolami pri operaterju.

Tam kjer stopenjska rehabilitacija še ni vzpostavljena, prevzame oskrbo bolnika patronažna služba, ki bi sicer morala biti le v dodatno pomoč, dostikrat pa mora prevzeti ključno vlogo v nadaljevanju rehabilitacije po odpustu iz bolnišnice.

Pričakujemo lahko, da se bodo začeli pojavljati tudi stomaterapevti, ki bodo delovali zunaj mreže zdravstvenih ustanov, bodisi kot privatniki z licenco ali kot uslužbenci velikih dobaviteljev sredstev za negovanje. Tudi te je potrebno zajeti v naš izobraževalni sistem, saj bi s tem uspeli poenotiti sistem rehabilitacije v državi.

Pomembno vlogo v rehabilitaciji bolnikov z izpeljanim črevesom nosijo zdravniki: specialisti in splošni zdravniki. Prvi morajo biti seznanjeni s sodobnimi zahtevami oblikovanja stome in rehabilitacije stomirancev, zdravniki v splošni zdravstveni službi pa poznati možnosti bolnikove rehabilitacije in odkrivati težave, ki jih ima bolnik zaradi stome. Pri tem je na obeh nivojih nujno sodelovanje z enterostomalnimi terapevti. Le tako bo bolnikovo življenje kvalitetno.

Z optimalno izvedeno stomo in s pripomočki, ki jih bo znal uporabljati, bo bolnik dosegel najboljšo možno rehabilitacijo.

SAMOORGANIZIRANOST BOLNIKOV Z IZPELJANIM ČREVESOM - ILCO DRUŠTVA

Pomemben dejavnik v rehabilitaciji bolnikov z izpeljanim črevesom je samoorganiziranost bolnikov. Pri nas že imamo društvo ILCO SLOVENIJA, ki združuje večino bolnikov z ileo-, kolo- in urostomami. Seveda vseh bolnikov ni mogoče zajeti v društvu, čeprav je zaželeno, da jih je vključenih čim več.

Pomen društva lahko ocenjujemo z več vidikov. V prvi vrsti gre za priznanje družbe, ki se s tem zaveda drugačnosti neke populacije in jo sprejema. S sprejetjem se obenem obvezuje, da ji bo skušala omogočiti kakovostno življenje.

S stališča bolnikov je obstoj društva velika pomoč pri rehabilitaciji. Dejstvo, da družba omogoča obstoj takšnega društva, bolnikom pomaga, da se znebijo občutka izločenosti. Bolnikom daje potrebno samozavest, jim omogoča medsebojne stike in izmenjavo izkušenj. Društvo že samo zajema tolikšen del populacije, da dobi bolnik občutek, da je v družbi sprejet.

Sestanki članov društva so tudi za zdravstvene delavce priložnost, da bolnikom osvežijo znanje o rehabilitaciji z občasnimi predavanji o novostih ali različnih načinih negovanja, kar daje bolnikom možnost nadaljnega prilagajanja. Zdravstvena vzgoja je v okviru društva poenostavljena, saj je možno izobraževati večje število bolnikov naenkrat, kar je vsekakor lažje, kot obravnavati vsakega posebej.

Zato je tako pomembna pomoč splošnega zdravnika pri spodbujanju bolnikov k včlanjevanju v ILCO društvo.

Društvu že sedaj rada priskočijo na pomoč tudi podjetja, ki oskrbujejo bolnike s sredstvi za rehabilitacijo. Tako kot zdravstveni delavci, ki posredujemo znanje o novih postopkih na področju rehabilitacije, tako tudi predstavniki proizvajalcev opreme izkoriščajo takšna srečanja za predstavitev novosti, oziroma kot priložnost, da se bolniki seznanijo s celotnim izborom njihovih pripomočkov. Predstavitve le-teh so vsekakor pomembne, saj bolnikom dajejo priložnost, da se seznanijo z različnimi načini negovanja in se lažje odločajo za spremenjen način nege, ki ga potem uporabljajo bodisi občasno ali pa trajno. Tako presegajo togost, ki je tako značilna za začetno obdobje rehabilitacije, ko bolniki

vztrajajo pri edinem načinu oskrbe stome, ki so ga bili deležni takoj po operaciji.

Proizvajalci so v veliko pomoč tudi z izdajanjem publikacij, ki bolnikom skupaj s predstavljanjem proizvodov posredujejo tudi osnove rehabilitacije. Konkurenca med proizvajalci je seveda zaželeno, saj se tako trudijo, da bi ponudili bolnikom čim več.

ILCO Slovenija, s sedežem v Mariboru, deluje v več društvih, ki se povezujejo v sekcije. Zaželeno je, da bi bili tudi splošni zdravniki pobudniki in spremljevalci delovanja teh društev.

Zaključek

STROKOVNA SHEMA REHABILITACIJE BOLNIKOV Z IZPELJANIM ČREVESOM

1. *Enterostomalni terapevt* pripravi bolnika na operativen poseg, ga spremlja v času bivanja v bolnišnici in ga pripravi na odpust.
2. *Stomaterapevt* s kirurgom sodeluje tako, da izbira in svetuje najprimernejše mesto za oblikovanje stome.
3. Ob kontrolah bolniku pomaga, da čimprej doseže največjo možno stopnjo rehabilitacije.
4. Bolnika opogumlja, da osvoji več možnih načinov negovanja stome.
5. Odkriva tiste komplikacije, ki jih zna pozdraviti (vnetja, granulacije, nepravilna uporaba pripomočkov).
6. Opozarja zdravnika na večje kirurške komplikacije (prolaps stome, parastomalna kila, krvavitve na stomo).
7. Posreduje pri povezavi bolnika z ILCO društvom.
8. *Kirurg* zdravi komplikacije, ki ovirajo kakovostno nego stome.
9. Spremlja potek osnovne bolezni, odkriva morebitne recidive ali, pri karcinomu kolona, pojav metahronih karcinomov.
10. *Splošni zdravnik* usklajuje rehabilitacijske postopke predvsem tako, da se zaveda pomena rehabilitacije in vodi bolnika ob pomoči stomaterapevta. Odkriva komplikacije in jih rešuje skupaj s kirurgom. Spodbuja povezavo z ILCO društvom.

Literatura

1. Corman ML. Colon and Rectal Surgery -second edit.- Lippincot comp.-Philadelphia, 1989.
2. Košorok P. Nega bolnika z ileo in kolostomo. - 18. podiplomski tečaj iz kirurgije, Ljubljana 1982. Zbornik predavanj 1982; 56-67.

3. Košorok P. Psihosocialni vidiki rehabilitacije bolnikov z izpeljanim črevesom. Zdr. obzor. 1988; 22: 11-15.
4. Košorok P. Živeti sproščeno - učbenik za bolnike z izpeljanim črevesom, njihove sivojce in negovalce; ILCO Slovenija, 1997

OCENA INVALIDNOSTI IN DELOVNE ZMOŽNOSTI

Aleksandra Mirtič

Izveček

Ocena invalidnosti in delovne zmožnosti pri bolnikih z rakom prebavil se v načelu ne razlikuje od ocene invalidnosti in delovne zmožnosti pri bolnikih z drugimi obolenji prebavil. Stališče, da bolnik, ki se zdravi zaradi raka, ni zmožen več za nikakršno delo, ni pravilno. Ocena invalidnosti mora biti individualna, odvisna od telesne prizadetosti in psihičnega stanja. Bolniki naj bi se vrnili na delo nekaj mesecev po končanem zdravljenju (odvisno od lokalizacije bolezni in od stopnje prizadetosti). Ocena invalidnosti in delovne zmožnosti temelji na dobrem poznavanju osnovne bolezni, poteku bolezni, načinih sodobnega zdravljenja, trajnih posledicah osnovne bolezni in zdravljenja in na poznavanju delovnega mesta bolnika. Sodobni načini zdravljenja so povečali število preživelih, pa tudi remisije so dolge.

Uvod

Po Zakonu o pokojninskem in invalidskem zavarovanju lahko pri zavarovancu govorimo o invalidnosti tedaj, ko gre za zmanjšanje ali izgubo delovne zmožnosti na delovnem mestu, na katerega je bil zavarovanec trajno razporejen pred boleznijo, zaradi trajnih sprememb zdravstvenega stanja, ki so posledica poškodbe pri delu, poklicne bolezni, poškodbe zunaj delovnega mesta ali bolezni, ki jih ni mogoče odvrniti z zdravljenjem ali z ukrepi medicinske rehabilitacije.

Delovna zmožnost je zmanjšana, če zavarovanec ni več zmožen dosegati normalnega delovnega učinka, ne da bi bilo pri tem ogroženo njegovo zdravstveno stanje, v polnem delovnem času, na delovnem mestu, na katero je trajno razporejen.

Bistveni elementi invalidnosti so:

- vzroki za njen nastanek (poškodba pri delu, poklicna bolezen, poškodba zunaj delovnega mesta, bolezen),
- trajne spremembe zdravstvenega stanja,
- zmanjšanje ali izguba delovne zmožnosti,
- vezanost ugotavljanja zmanjšanja ali izgube delovne zmožnosti za »svoje delo«, to je za delo na zavarovančevem dotedanjem delovnem mestu.

Kategorije invalidnosti:

- Po zakonu so zavarovanci, ki so postali invalidi, glede na preostalo delovno zmožnost razvrščeni v tri kategorije invalidnosti:

Prva kategorija invalidnosti pomeni, da je zavarovanec popolnoma nezmožen za delo.

Druga kategorija invalidnosti: Zavarovanec je zmožen najmanj polovico polnega delovnega časa opravljati svoje ali drugo ustrezno delo.

Tretja kategorija invalidnosti: Zavarovanec je zmožen po predhodni poklicni rehabilitaciji ali brez nje poln delovni čas opravljati drugo ustrezno delo.

Pri oceni invalidnosti in preostale delovne zmožnosti je število zavarovancev z rakom na prebavilih v primerjavi z drugimi obolenji relativno majhno. Glede na vzrok invalidnosti predstavljajo bolezni 80,43 %, od tega rak na prebavilih 1,24%.

Oceno invalidnosti podamo po končanem zdravljenju. Kdaj je zdravljenje končano, pa ocenjujemo individualno. Bolnik naj bi se vrnil na delo nekaj mesecev po končanem zdravljenju (odvisno od lokalizacije bolezni in stanja prizadetosti ter od načina zdravljenja). Delo je za bolnika najboljša rehabilitacija, ker ne misli na bolezen, hkrati pa je sposobnost opravljanja dolžnosti dokaz dobrega zdravstvenega stanja. Primerno delo ne more vplivati na pojav recidiva. Ponovno vključevanje v delo je odvisno tako od telesnih prizadetosti, ki so posledica osnovne bolezni ali aktivnega zdravljenja (stanje po radikalnih operacijah, po obsevalni ali kemični oz. kombinirani terapiji), kot tudi od psihičnega stanja. Emocionalne motnje, kot so sum, tesnoba, strah idr., so pri bolnikih z rakom močno izražene. Pogosto te težave bolnika še bolj prizadenejo kot sama bolezen.

Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti bolnikov z rakom na prebavilih moramo upoštevati:

- ali je zdravljenje končano,
- stanje stabilnosti zdravstvenega stanja oziroma ponovitev bolezni,
- stranske pojave na drugih organih, ki so lahko posledica tako osnovne bolezni kot tudi zdravljenja,
- stanje prehranjenosti in izčrpanosti,
- da delo in delovni proces ter okolje ne vplivajo na bolezen.

Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti moramo biti pozorni na morebitne fiziološke disfunkcije, ki so posledica osnovne bolezni ali pa posledica zdravljenja. Na trajno zmanjšanje delovne zmožnosti vplivajo stanja, ki povzročajo: težave pri hranjenju, motnje v odvajanju (stanja po obsežnih resekcijah črevesja, anus praeter) ter vsa stanja, ki privedejo do podhranjenosti in izčrpanosti organizma (stanja po radikalnih operativnih posegih, stanja po paliativnih posegih ter stanja po kombinirani terapiji).

Bolniki z rakom na prebavilih niso zmožni:

- za težka oziroma srednje težka fizična dela,
- za dela, kjer prihaja do povečanega intraabdominalnega tlaka,
- za dela, kjer so možne mikrotravme trebušne votline (transportni delavci, prislanjanje orodja, vibracije),
- za dela v neugodnih klimatskih pogojih, tako pri nizkih kot pri visokih temperaturah,
- za dela, kjer so izpostavljeni kroničnemu zastrupljanju (svinec, živo srebro, baker, cink, hlapi žveplovodika, žveplene, dušikove in očetne kisline),

za dela, kjer so izpostavljeni psihičnim naporom (vozniki avtobusa, delavci na vodilnih in odgovornih delovnih mestih, dela, pri katerih je ogroženo njihovo življenje ali življenje drugih),
za dela na mestih, kjer ni možnosti redne oziroma dietne prehrane ter možnosti osebne higiene,
za nočno delo.

Ocena invalidnosti in delovne zmožnosti pri bolnikih z napredovalo boleznijo je zaradi psihičnih momentov še bolj problematična, saj ocena popolne nezmožnosti za pridobitno delo lahko privede bolnika v stanje depresije.

Nekatere bolezni oziroma iznakaženost po njih otežkočajo lahko socialen kontakt; vendar pa izboljšanje pripomočkov zdaj v mnogih primerih omogoča vrnitev na delo. Bolniki s trajno stomo so še lahko zmožni za lažje delo v sedečem ali stoječem stanju, običajno pa se izkaže potreba po skrajšanem delovnem času zaradi možnosti rednih obrokov, osebne higiene ter zmanjšanju naporov, ki jih zahteva osemurno delo.

Pri oceni invalidnosti in preostale delovne zmožnosti se najpogosteje pojavljajo bolniki z rakom želodca, kolona in rektuma, redkeje tankega črevesa. Vzrok temu je predvsem starost, v kateri se določen rak pojavlja. Bolniki z rakom požiralnika in žolčnih vodov prihajajo zaradi ocene invalidnosti redkeje, ker se ta rak najčešče pojavlja v petem in šestem desetletju. Pri raku jeter ter pri raku trebušne slinavke pa žal opazujemo hitro napredovanje bolezni, tako da ti bolniki prihajajo zaradi ocene invalidnosti le izjemoma.

Zaključek

Pri oceni invalidnosti in delovne zmožnosti zaradi raka prebavil ugotavljamo, da ta zajema le majhen delež prebivalstva, vendar pa se število zaradi boljših diagnostičnih metod in večjih terapevtskih možnosti povečuje. Pri oceni moramo biti pozorni na osnovno bolezen, na njen razvoj ob pričetku zdravljenja in na način zdravljenja, na posledice bolezni in zdravljenja, ki so trajne in ki zato vplivajo na delovno zmožnost posameznika. Poleg telesne prizadetosti, funkcionalnih disfunkcij in psihičnega stanja zavarovanca mora ocena temeljiti na dobrem poznavanju dela in delovnih pogojev. Na osnovi tega ugotavljamo, ali je zavarovanec popolnoma nezmožen za pridobitno delo, ali pa je njegova delovna zmožnost spremenjena oziroma zmanjšana.

Literatura

1. Hafner M. Bolezni kolona. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 380-90.
2. Jereb J. Bolezni tankega črevesa. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 365-74.
3. Knežević S., Hadžić N., Vucelić B. Ocjenjivanje radne sposobnosti i invalidnosti kod bolesnika oboljelih od bolesti probavnog sistema. V: Čapeta R., Radna sposobnost i invalidnost 4, 1986: 3-94.

4. Križman I. Bolezni želodca in dvanajstnika. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 352-62.
5. Križman I. Bolezni trebušne slinavke. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 407-12.
6. Markovič S. Bolezni požiralnika. V: Kocijančič A. Interna medicina 1993: 345-52.
7. Markovič S. Funkcionalne bolezni prebavil. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 396-99.
8. Markovič S. Tumorji jeter. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 451-57.
9. Markovič S. Tumorji na žolčniku in žolčnih izvodilih. V: Kocijančič A., Interna medicina 1993: 469-71.
10. Prijatelj J. Pokojninsko in invalidsko zavarovanje 1996. Ljubljana: CMI, 1996: 108-15.
11. Rudan N., Maričič Ž., Roth A. Ocena radne sposobnosti kod onkoloških bolezni. V: Čapeta R., Radna sposobnost i invalidnost 4, 1986: 473-524.

SOOČANJE Z BOLEZNIJO, STRAHOM IN BOLEČINO

Marija Vegelj Pirc, Z. Kralj

Izvleček

Članek opisuje del bolnikovega doživljanja ob soočanju z boleznijo, stiske in strahove ob sporočilu diagnoze »rak« in sprejemanju zdravljenja. Posebej opozarja na nekatera stališča zdravnikov in poudarja pomembnost odnosa med bolnikom in zdravnikom. Veščino empatije je potrebno nenehno razvijati in razreševati tudi lastne stiske. Ustrezno učenje lahko poteka v Balintovih ali Monte Verita skupinah, ki jih natančneje opiše in prikaže njihov razvoj v svetu in pri nas.

Uvod

Učenje za življenje ne vsebuje »senčnih plati«. V učni snovi ne predvidevajo priprave na bolezen, na težke in nerešljive situacije. Človeka ne pripravljajo niti na možnost, da bi skrenil iz začrtanih normalnih tirnic življenja. Tudi starši si kar najbolj prizadevajo, da bi svoje otroke - celo v mislih - karseda zavarovali pred negativno platjo življenja. Zato ljudje kaj malo vedo o tem, kako obvladovati krize in težke življenjske situacije, kako prebroditi izgube v življenju in se spopasti z občutki obupa in žalosti, kako živeti z boleznijo, z omejitvami in bolečino.

Ko nenadoma nastopi bolezen, je človek praviloma nepripravljen. Za izhod iz krize ni enostavnega »recepta« in vsakdo mora najti svojo pot. Pri tem pa potrebuje pomoč svojih najbližjih in pomoč svojega zdravnika. Vendar je tudi zdravnik večkrat nepripravljen za tovrstno pomoč. Tudi on se v procesu izobraževanja uči predvsem o bolezni, o njenih simptomih in telesnih težavah ter o metodah in tehnikah zdravljenja. Ko pa se pri delu sooči z bolnikom, dobi vse poprejšnje znanje novo razsežnost. Pretrese ga spoznanje: »Saj to se lahko kadarkoli zgodi tudi meni.« Zato se počuti dostikrat nemočnega, vzbudil se mu je strah pred lastno boleznijo in smrtjo.

Rak je bolezen, ki s svojo grožnjo življenju vzbudi številne strahove in postavlja različna vprašanja, tudi o smislu življenja. Za spopad z različnimi strahovi in za iskanje odgovorov na številna težka vprašanja potrebuje bolnik sogovornika. Zdravnik in bolnik morata biti zaveznika v boju z boleznijo. Zato sta pri delu z bolnikom enako pomembna tako strokovna obravnava kot primeren čustveni odnos. Tak odnos daje bolniku varnost, mu vzbuja zaupanje do posegov in zdravljenja ter ščiti njegovo, z boleznijo ogroženo, samozavest. (1)

V nadaljevanju bomo opisali del bolnikovega doživljanja in zdravnikovih stisk, kot tudi model skupinskega učenja za pridobivanje vpogleda v lastna doživljanja. Različne izkustvene skupine so marsikje po svetu že postale sestavni del strokovnega dela.

SPOROČILO DIAGNOZE

Sporočilo diagnoze »rak« je obremenjujoče za bolnika in zdravnika. Pogosto zdravnik odlaša z odkritim pogovorom o tem, ali pa prelaga svojo dolžnost na naslednjega specialista, s katerim se bo bolnik v procesu ugotavljanja bolezni ali zdravljenja še moral srečati. Številnim preiskavam, ki potekajo največkrat ambulantno, se bolnik nemočen prepusti. Čakalna doba utruja in jemlje energijo; bolj ko je dolga, bolj ga obhajajo občutki strahu, negotovosti, nemoči, jeze. Veliko ga sprašujejo, malo mu odgovarjajo, dajejo navodila, a premalo informacij. Komunikacija je zožena le na najnujnejše. Zdravnik ohranja varnostno razdaljo in največkrat bolnik sliši odgovor: »Nimamo še vseh izvidov.«

Sporočilo o diagnozi pride tako do bolnika na različne načine, posredno ali neposredno in vsakdo se na svoj način odzove. Uporabi načine, ki so njemu lastni in že uporabljeni v različnih prejšnjih situacijah ob slabih sporočilih ali kritičnih dogodkih. Lahko bo instinktivno izbral pravo pot, ali pa bo začel delati napake, ki jih bo kasneje popravljal, če jih bo spoznal. Nekateri se trudijo, kljub strahu, obdržati razum in razsodnost, drugi pa se najprej umaknejo, da se izjokajo in prebolijo prvi šok. Šele nato so sposobni sprejemati informacije in se začeti aktivno spopadati z boleznijo.

Pri tem želimo opozoriti predvsem na nujnost odkritega pogovora med zdravnikom in bolnikom, ki je osnova za nadaljnje aktivno bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju. Temu se zdravnik ne bi smel izogniti s prenačljeno oceno, češ da bolnika ne sme prizadet, da ga mora vnaprej zavarovati. Ob takih odločitvah bi moral preveriti tudi svoje občutke. Morda želi s tem zavarovati sebe pred bolnikovimi »nenormalnimi reakcijami«. Spet drugi se drži pravila, da bo povedal le toliko, kot bolnik sam želi vedeti ali vprašati. Nekateri pa informirajo le svoje.

Res je, da ne moremo nikoli vnaprej vedeti, kako bo bolnik reagiral, vendar se moramo zavedati, da gre za dinamičen proces in bolnikova zmožnost za soočanje in sprejemanje bolezni se spreminja in postopno razvija. Zato sporočilo diagnoze ne pomeni le enkratnega dejanja, temveč proces empatičnega razumevanja bolnikovega stanja in odgovarjanja na njegove občutke ter določanje korakov, ki so bolniku potrebni, da doseže cilje na poti ozdravitve.

ZDRAVLJENJE V BOLNIŠNICI

Po ugotovitvi diagnoze običajno hitro sledi prvo zdravljenje, ki je v večini primerov najprej kirurško. Bolnik je, ločen od doma, v tujem brezosebem okolju bolnišnice, še dodatno prizadet. Obiski mu predstavljajo edini stik z zunanjim svetom. Življenje in delo v bolnišnici potekata po točno določenem programu. Bolnika neguje in zdravi cel tim, srečuje se z različnimi ljudmi, od katerih ima vsak svoje, s pravili določene pristojnosti. Zdravljenje doživlja kot tehniko, kjer gre za srečanje aktivnega terapevta in pasivnega bolnika.

Bolnik se težko znajde in ne ve, kdo je tisti, ki bi mu lahko potožil o svojih strahovih, mu zaupal skrbi zaradi bolezni in zdravljenja ter svoje bodočnosti. Tudi o diagnostičnih in terapevtskih postopkih neha spraševati, ker večkrat dobi odgovor: »Prepustite te skrbi zdravnikom in nam zaupajte.« Vendar pri tem ne gre za vprašanje zaupanja, temveč za klic po človeški pomoči. Zato je

potreben celostni pristop k bolniku. Odnos terapevt - bolnik je že po svojem bistvu naravnani na sodelovanje. Če postane enosmeren, tako da je prvi subjekt in drugi objekt, je to obema v bistvu tuje in nehumano (2).

V času bivanja v bolnišnici se lahko prej odrinjeni strahovi povrnejo in pojavljajo novi. Če je po začetnem zdravljenju in končni določitvi stadija potrebno še dodatno zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapijo, mnogi bolniki doživljajo to kot slab znak. Sopojavi zdravljenja se lahko močno okrepijo. Pogovori z zdravniki, osebjem in sobolniki bolniku lahko pomagajo pretrgati anonimnost bolnišničnega okolja in predelovati lastne strahove. Vendar pa je najvažnejši individualni pogovor z njegovim zdravnikom, v katerem lahko razjasni svoja osebna vprašanja. V odkritem pogovoru ne pride le do olajšanja in sprostitve, temveč se odnos in s tem tudi zaupanje okrepi.

V bolnišnici bolniki zelo pogosto tožijo zaradi nespečnosti in zdravniki jim predpisujejo različna uspavala in pomirjevala. Če je bolnik ponoči vznemirjen in zaskrbljen, pokliče dežurno sestro, ta pa gre vprašat zdravnika, kakšno zdravilo naj mu da, nato pa bolnik spet ostane sam. Če prvo zdravilo ne pomaga, dobi drugo, močnejše. V takih in podobnih primerih, ko na primer tudi zdravilo proti bolečini ne pomaga, bi vedno morali najprej ponuditi »besedo«, se z bolnikom pogovoriti, mu dati možnost, da z nekom podeli svoje strahove in pot za razrešitev problema se nato lahko pokaže kar sama.

Nekaj opisanega razmišljanja bomo v nadaljevanju prikazali z opisom pogovora z 49-letno ginekološko bolnico. Z že ugotovljeno diagnozo v drugi bolnišnici je bila sprejeta za zdravljenje na Onkološki inštitut.

»Mislila sem, da bo šlo, da bom zmogla sama. Sedaj pa sploh ne morem več spati, kljub zdravilom. V prsih me tišči in v grlu me stiska, nemirna postajam. Pa ne mislim na nič slabega. Kar naprej si govorim, da bo pri meni še vse dobro. Tudi domači mi tako govorijo. Ampak v bolnišnici je vseeno hudo. Ko bi bila bliže, da bi hodila od doma na obsevanje. Saj nimam posebnih težav. Bolezen je prišla kot strela z jasnega, upam, da bo tako tudi minila. Sama ne vem, kaj je to sedaj z mano. Tudi doma na prostem izhodu mi ni bilo nič laže, čeprav mi družina zelo stoji ob strani in me vsi vzpodbujajo. Tudi na oddelku so vsi zelo prijazni in se trudijo.«

Dolgo je govorila, kot da bi želela preglasiti strah v sebi. Celotno telo je bilo napeto in oči so s strahom iskale potrditev, da ima prav, da bo še vse dobro. Besede rak se je izogibala. Vendar se človek lahko le začasno zavaruje z zanikanjem, trajno pa ne more utišati potlačenih strahov, ker ga začno izdajati in opozarjati na to telesni znaki. Diagnoze rak ni mogoče kar tako zaobiti. Bolnik se v začetku rad prepusti zaščitniškemu okolju, vendar želi nato tudi sam kaj prispevati. Prvi korak v tej smeri je, da čim bolj spozna svojo bolezen. Povprašana o prvih znakih bolezni in nadaljnjih postopkih je bolnica nadaljevala:

»Ob rednem ginekološkem pregledu sem nenadoma pričela krvaveti in morala sem takoj v bolnišnico na nadaljnje preiskave. Po enem tednu so mi rekli, da moram na zdravljenje v Ljubljano. Tukaj pa so samo rekli, da je potrebno najprej obsevanje, potem bodo pa že še videli, kaj bo. Sama nisem nič spraševala, rekla sem si, da bo še vse dobro. Sedaj pa me vse bolj skrbi

ta negotovost in tudi pogovori s sobolnicami me vse bolj vznemirjajo. Nisem želela z njimi govoriti o svoji bolezni, pa so me same začele spraševati, kako in kaj. Rekla sem jim, da je z mano vse v redu, samo obsevati me morajo zaradi nenadne krvavitve. Pa je ena bolnica kar ostro okarala mojo nevednost, saj bi vendar že lahko vedela, da kadar se odločijo za obsevanje, gre zagotovo za raka in najbrž je že napredoval, ker se niso odločili za operacijo. Te besede me kar naprej spremljajo, čeprav si skušam dopovedati, da nima prav, saj ne ve ničesar o meni in rakov je tudi najbrž več vrst in bolezen poteka pri vsakem človeku drugače.»

V pogovoru sva nato še večkrat izrekli besedo rak in tudi njej je šla vse laže z jezika. Skušali smo jo motivirati, da zbere pogum in zaprosi zdravnico za pogovor ali sobno sestro, da posreduje zanjo. Ob koncu pogovora je bila že veliko bolj umirjena in sproščena ter odločena za realno soočenje.

»Pa bom res zaprosila zdravnico za pogovor. Kar rekla ji bom, da se do sedaj nisem še z nikomer zares pogovorila o svoji bolezni in da me to vse bolj preganja in mi ne da spati. Prihodnji teden me bo spet pregledala. Med obsevanjem imam redne preglede. V ordinaciji bova za nekaj časa sami in takrat bo priložnost, da jo bom prosila za pogovor. Pa saj mi je že sedaj veliko laže.»

Posebno obravnavo bi zahtevalo delo s svojci, tudi z njimi bolnik dostikrat ne vzpostavlja pristnega odnosa in odkrit pogovor je velikokrat zaradi različnih vzrokov oviran (3). Svojci so v posebno težkem položaju, če prvi zvedo za diagnozo. V mnogih bolnišnicah se, žal, kaže tendenca, da svojce popolno informirajo, bolnike pa nepopolno. Mogoče mislijo, da svojci zaradi večjega zaupanja najbolj vedo, kako bodo bolniku posredovali diagnozo in nujne informacije o zdravljenju. Ali pa zdravnik zastopa mnenje, da je še najbolje, če bolnika ne informira. To še posebej velja za težje primere bolezni. Toda, ali ni to le beg pred realnostjo? Milčinski (3) takole razmišlja: »Ali imamo pravico pacientu kratiiti resnico o prognozi njegove bolezni, ali je vsebina načela »aegroti salus suprema lex«, res ta, da bolnika z zavezanimi očmi pripeljemo na prag smrti? Ali naše ravnanje, ki gre večinoma v tej smeri, ni stranpot? Ali ga ne narekuje naš odpor proti izgubljanju časa z »infaustnimi primeri«, ko bi svoje sposobnosti lahko plodneje naložili v oskrbovanje ozdravljivih bolnikov? Morda je zaverovanost v lastno vsemogočnost tista, ki nam brani, da bi skromno priznali meje naših možnosti, in bi pacientu, ki stopa proti smrti kot drugemu, poleg rojstva najbolj fiziološkemu dogodku v svojem življenju, posvetili nekaj našega časa in naše ne brez vzroka slavljene humanosti«.

Spremljanje bolnika se začenja brez inštrumentov, v smislu srečanja, ko dopustimo srečanje tudi z njegovim trpljenjem, strahom in bolečino, da ne zbežimo pred njegovim doživljanjem bolezni. Pripravljenost, da človek dopusti, da ga to prizadene, pa je že začetek spremljanja. Bolnik bo začutil to pripravljenost.

54-letna bolnica je zbolela zaradi raka na dojki in preživela 4 leta. Ob koncu so ji pljučne metastaze delale vedno več težav. Želela je točno vedeti, pri čem je in natačno se je seznanjala z vsakim novim izvidom. Ohranjala je vero in optimizem do konca. Nekajkrat je tudi sodelovala na seminarjih za specializante splošne medicine. V pogovorih je odkrito spregovorila o vseh svojih stiskah ob

prvem soočanju z boleznijo, o strahu in obupu ob ugotovitvi metastaz v pljučih, o trenutnih težavah, premišljevanjih o življenjskih vprašanjih in o svojih gledanjih nanje. Na enem od srečanj je skupina zelo močno podoživljala njeno pripoved in naslednji dan je bolnica takole pripovedovala:

»Morala sem priti, kar ne morem pozabiti včerajšnje skupine. Ali ste tudi vi opazili, kako je nekatere moja pripoved prizadela? Ena zdravnica je celo zapustila prostor, da ne bi jaz opazila, da je imela solze v očeh. Pa saj nisem povedala nič takega in tudi še kar dobro izgledam. Nikoli si nisem mislila, da je tudi zdravnike strah. O tem spoznanju sem takoj včeraj morala govoriti tudi z možem. Sedaj bolje razumem tudi svojega zdravnika in mi je žal, da sem bila včasih jezna nanj. Bolj mu moram pomagati, če hočem, da bo tudi on lahko meni. Kar takoj ga želim obiskati v ambulanti in mu odnesti nekaj naše literature in revijo Okno, da nas bo bolje poznal in lažje razumel«.

O svojem zdravniku je nato vedno govorila z velikim zaupanjem in hvaležnostjo. In on jo je spremljal do konca.

Zaradi enkratnosti vsakega odnosa, ki ga predstavlja prepletanje bolnikovih in naših razmišljanj ter čustev, je potrebno večino empatije ves čas razvijati. To pomeni, da se učimo spoznavati zakonitosti človekovega psihičnega življenja in da stalno prepoznavamo svoje čustvene stiske ter jih ustrezno preoblikujemo (1).

MODEL ASCONA - OD BALINTOVIH DO MONTE VERITA SKUPIN

Razvoj programa v svetu

Michael Balint (1896-1970) je bil psihoanalitik, vsesplošno pa tudi priznan po svojem delu s področja splošne medicine in vzgoje študentov. Z Madžarske je prišel v Anglijo leta 1939. Splošni zdravniki so tedaj tožili, da so slabo pripravljene za delo, da se niso naučili, kako ravnati s čustvenimi težavami svojih bolnikov. Leta 1950 je pričel s seminarji, katerih namen je bil raziskati čustveni del odnosa med zdravnikom in njegovim bolnikom. Skupina naj bi zdravniku omogočila opazovanje samega sebe, razmišljanje in izmenjavo izkušenj. Preizkušali so nove oblike pogovora z bolnikom. Zdravnik je prišel do svojega lastnega sklepanja in odnos z bolnikom razvijal naprej (5).

Balintove skupine so se po svetu hitro širile. O dobrih izkušnjah niso poročali le v skupinah s splošnimi zdravniki, ampak tudi na različnih bolnišničnih oddelkih, pri delu z umirajočimi in drugimi. Učenje v Balintovih skupinah temelji torej na spoznanju, da zdravnikova lastna osebnost, občutki in reakcije sestavljajo pomemben diagnostični in terapevtski inštrument. Poudarek pri delu v skupini je na izkušnjah sodelujočih, razvijali pa naj bi sposobnost za razumevanje odnosa zdravnik - bolnik (6, 7, 8). Zdravnik mora v sebi najti sposobnost, da odkrije o svojih bolnikih stvari, ki jih je sicer težko izraziti z besedami. Zato mora pričeti s »prisluškovanjem« jeziku znotraj samega sebe. Ko v skupini predstavlja primer, ga oživi, zave se mnogih čustev in reakcij v odnosu do bolnika, čeprav so mu le-te v odnosu z bolnikom ušle (9). Zavedati se mora svojih lastnih vzorcev vedenja in svojega lastnega vpliva kot »zdravila« (10).

Pokazalo se je, da so Balintove skupine praktično edina uspešna pot posredovanja psihoterapevtskega načina mišljenja somatsko orientiranim zdravnikom. A ne le zdravnikom, tudi medicinskim sestram, socialnim delavcem, psihologom, učiteljem in drugim, saj je učenje o čustvenem zanemarjeno, a nujno potrebno pri vseh poklicih, ki delajo z ljudmi.

Balintove skupine so se po svetu povezovala v državna združenja in v skupno Mednarodno združenje Balintovih skupin, ki je v Asconi prirejalo redna letna srečanja.

Leta 1968 so v Asconi na Monte Verita (Gori Resnice) pričeli z mednarodnimi seminarji za zdravnike in študente medicine. Priporočila jih je Svetovna zdravstvena organizacija in naj bi vplivali na medicinsko izobraževanje predvsem z učenjem o odnosu zdravnik - bolnik v Balintovih skupinah. Tako se je razvil »Model Ascona« (11).

Leta 1985 pa so uvedli novo obliko skupinskih srečanj. V želji da bi izboljšali odnos med bolnikom in zdravnikom, se člani skupine niso učili tega odnosa več sami, niso govorili le o bolniku, temveč z bolnikom; skupaj z njim so se učili odnosa in medsebojnega razumevanja. V skupino so se tako vključevali tudi bolniki, lahko pa tudi svojci ali ležeči zdravnik in/ali medicinska sestra. Vsi imajo možnost aktivno sodelovati v pogovoru. Cilj takih skupin je skupno učenje iz osebnih težav, upov in strahov vseh članov skupine. Taka srečanja lahko postanejo nepozabni dogodki za vsakega udeleženca. Delitev vlog na strokovnjake in bolnike hitro izgine in vsak postane hkrati oboje - strokovnjak in bolnik. To daje možnost za čustveno in kognitivno učenje. Te nove skupine so se poimenovala Skupine Monte Verita.

Razvoj programa v Sloveniji

Prva Balintova skupina je bila oblikovana leta 1982 v Ljubljani. Sprva je bila študentska skupina, ki je kasneje prerasla v mešano skupino študentov in zdravnikov. Bolnike so obiskovali po različnih bolnišničnih oddelkih (12). Izkušnje študentske Balintove skupine so še zelo žive in jih v nadaljevanju na kratko povzemamo.

Ne gre za visoko specializirano psihiatrično znanje. Vprašanje je, kako doživljamo bolnika, kako on doživlja nas in kako to vpliva na zdravljenje. V času študija poslušamo, da je bolnik bio-psiho-socialna enota, v praksi pa zdravljenja v skladu s tem konceptom ne doživimo. V Balintovi skupini so študentje prvič izkusili interakcijo telesnega in duševnega. Poleg študenta, ki poroča o bolniku, se uči tudi skupina. To je kooperativno učenje; drugi se spomnijo svojih izkušenj, jih ponovijo in predelajo na novo.

Pogovori s študentom nudijo bolniku čustveno katarzo, oporo, pomagajo mu reševati probleme, ki nastajajo v zvezi z boleznijo, slabo napovedjo itn. Kadar se je skupine udeležilo tudi medicinsko osebje z bolnikovega oddelka, je bilo to še posebej dobrodošlo.

Skupina je študentom pomagala formulirati svoje strahove in prepoznati obrambno vedenje medicinskega osebja ob umirajočem bolniku.

V skupini imajo študentje možnost učiti se spontanega in demokratičnega dialoga. V zaupni atmosferi lahko vsak pove svoje mnenje ter posluša in upošteva mnenja drugih. V rednem študiju take možnosti ni.

Ob primerih bolnikov je skupina načela nekatera splošna vprašanja, kot: kakšen je dober zdravnik, kako poteka dobra komunikacija, kakšen je položaj ženske zdravnice itn.

Skupina je spoznala, ne le razumsko, ampak tudi izkustveno, da imata zdravilen ali škodljiv učinek ne le tableta in kirurški nož, ampak tudi zdravnikova beseda in vedenje.

Veščine odnosa z bolnikom ter pozornosti za njegove in lastne čustvene potrebe se lahko učimo vse od začetka študija, zato za vključitev v Balintonovo skupino ni bistveno, v katerem letniku je študent.

Naše tesno sodelovanje z Ascono se je pričelo leta 1983. Od takrat naprej se redno udeležujemo tamkajšnjih seminarjev ter srečanj drugod po svetu. Po svojem celovitem pristopu k bolniku je kot učitelj in voditelj skupin še posebej znan dr. Luban Plozza, s katerim zelo tesno sodelujemo in je vodil tudi Prve slovenske Balintove dneve v Ljubljani leta 1992.

Balintove skupine so od leta 1989 po zaslugi dr. Miklavža Petelina postale izbirni predmet v okviru predmeta psihiatrija. Kasneje so bile uvedene tudi za specializante splošne medicine, patronažne sestre, socialne in pedagoške delavce ter za zaposlene v zaporih.

S prvo skupino Monte Verita smo pričeli spomladi 1996. Sedaj nadaljujemo z redno skupino, ki ima srečanja na tri tedne po 90 minut. Z bolniki se srečujemo zdravniki različnih usmeritev, študentje medicine, socialni delavec in psiholog. Večinoma smo se srečevali z onkološkimi bolniki pa tudi z bolniki po srčnem infarktu. Vsako srečanje odpira nova spoznanja in doživetja ter prispeva k upoštevanju življenjske modrosti ob uporabi strokovnega znanja.

Zaključek

Opisano doživljanje ob soočanju z boleznijo in njenim zdravljenjem kaže, da le celostni pristop k bolniku zagotavlja optimalne možnosti in znatno prispeva h kakovosti življenja in odnosov. Zdravnik mora pri tem znati reševati tudi lastne stiske in zadrege. Izkušnje kažejo, da je najbolj učinkovit način za to izkustveno učenje v skupini. Zato bi morali vzpodbuditi zdravnike za delo v Balintovih in Monte Verita skupinah, da bi tako le-te postale sestavni del strokovnega dela.

Literatura

1. Vegelj Pirc M., Radonjič Miholič V. Psihoonkologija in rehabilitacija. In: Zbornik predavanj s področja onkologije za višje medicinske sestre. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1993: 158-69.
2. Mayer-Scheu J., Kautzky R. Od zdravljenja k ozdravljenju. Ljubljana: Župnijski urad Dravlje, 1995.

3. Freudenberg E. Der Krebskranke und seine Familie. Stuttgart: Georg Thime Verlag, 1990
4. Milčinski J. Medicinska etika in deontologija. Ljubljana: Dopolna delavska univerza Univerzum, 1982: 84-9.
5. Balint E. Michael Balint: Mensch und Werk. Therapiewoche 1977; 27: 6909-16.
6. Luban Plozza B., Pozzi U. I gruppi Balint. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A., 1986.
7. Hopkins Ph. Patient Centred Medicine. London: Regional doctor publications limited, 1972.
8. Gruden V. Psihoterapija. Zagreb: Medicinska naklada, 1992.
9. Elder A., Samuel O. While I am doctor. London, New York: Tavistock, Routledge, 1989.
10. Luban Plozza B., Knaak L., Dickhaut H. Der Arzt als Arznei. Koeln: Deutscher Aerzte Verlag, 1990.
11. Luban Plozza B., Poeldinger W., Kroeger F. Psihosomatski bolnik v splošni ambulanti in njegovo zdravljenje. Ljubljana: DZS, 1993.
12. Kralj Z. Balintove skupine-učenje o čustvenem. Zdrav. Vestn. 1984; 53: 209-10.

KAPANOL - NOVA MOČ V ZDRAVLJENJUBOLEČINE

Nuška Čakš-Jager

Kapanol je zdravilo morfinijevega sulfata s podaljšanim sproščanjem in pomembno novost v zdravljenju kronične bolečine. Vsebuje ugodno kombinacijo peroralnega jemanja zdravila in enkratnega sistema podaljšanega sproščanja, kar omogoča kontinuirano in enakomerno kontrolo kronične bolečine.

Aktivna učinkovina Kapanola je morfin, ki je narkotični analgetik. Podobno kot pri drugih opioidnih analgetikih doseže Kapanol analgetični učinek z agonističnim delovanjem na opioidne receptorje.

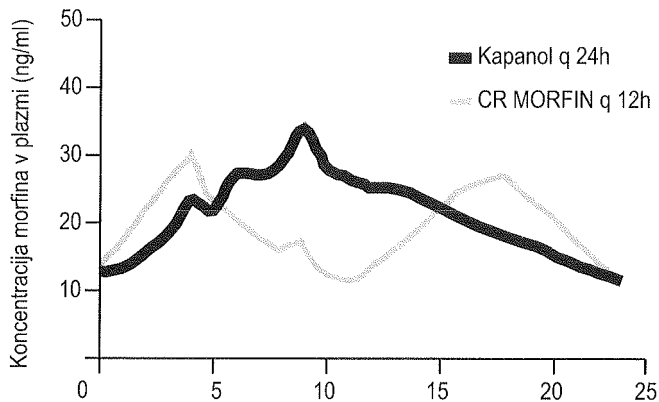
Posebnost Kapanola, ki omogoča njegove dobre farmakokinetične lastnosti, je sestava kapsule. Želatinasta kapsula se hitro razgradi v želodcu, kjer sprosti številne, s polimernim plaščem ovite pelete. V 100-miligramski kapsuli je na primer prek 300 pelet s premerom okrog 1,4 mm. Ta velikost jim omogoča neoviran prehod skozi ustje pilorusa iz želodca v dvanajstnik. Sproščanje morfinijevega sulfata iz pelet je odvisno od pH okolja, zato se v želodcu ne sprošča ob nizkih pH vrednostih. S prehodom v tanko črevo se ob višjih vrednostih pH pelete ne razgradijo takoj in popolnoma. V plašču pelet nastanejo mikropore, ki omogočajo počasno sproščanje morfinijevega sulfata in tako zagotavljajo enakomerno koncentracijo morfina v krvi 12 do 24 ur.

FARMAKOKINETIČNI PARAMETRI ZA KAPANOL (24 ur)
in za CR MORFIN (12 ur).

Parameter	KAPANOL 24 UR	CR MORFIN 12 UR
C_{max} (ng/mL) ^a	37,3	36,9
C_{ave} (ng/mL) ^a	20,9	19,1
C_{min} (ng/mL) ^a	9,9*	7,6
T_{max} (h)	10,3*	4,4
AUC (ng.h/mL) ^a	501	457
$t_{0.75 C_{max}}$ (h)	6,0*	4,8
FLUKTUACIJA	1,4*	1,6

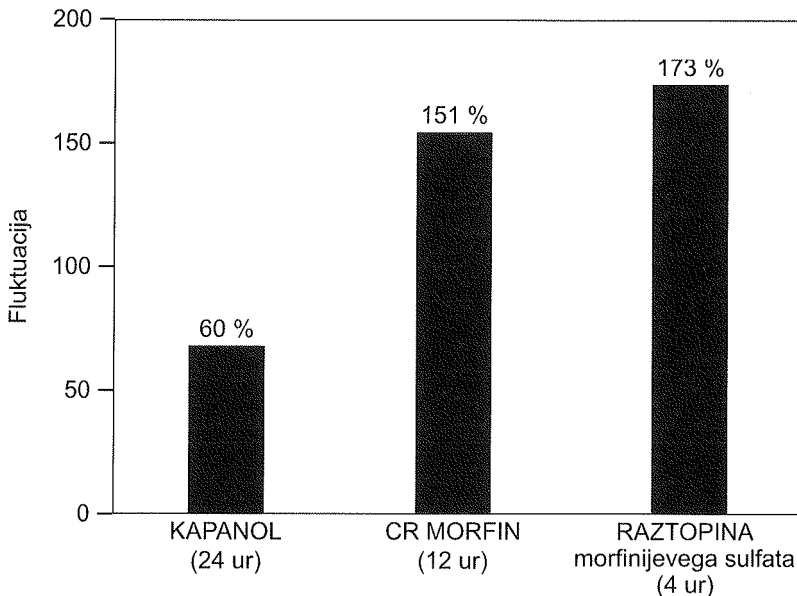
Kapanol z enkrat dnevnim odmerjanjem kaže v stanju stabilizacije bolj enakomeren farmakokinetični profil kot 12 ur delujoči CR Morfin.

Povprečna koncentracija morfina v plazmi (ng/ml) kot funkcija časa (h) po 1000-urnem odmerku ob stabilizaciji (7. dan). Povzeto po Gourlay, G. K. in sod. (1954).



Čas po 1000-urnem odmerku ob stabilizaciji (7. dan).

Ugodne farmakokinetične lastnosti Kapanola so izrazite v primerjavi s fluktuacijami morfijskih koncentracij v plazmi med Kapanolom, CR Morfinom in raztopino morfinijevega sulfata.

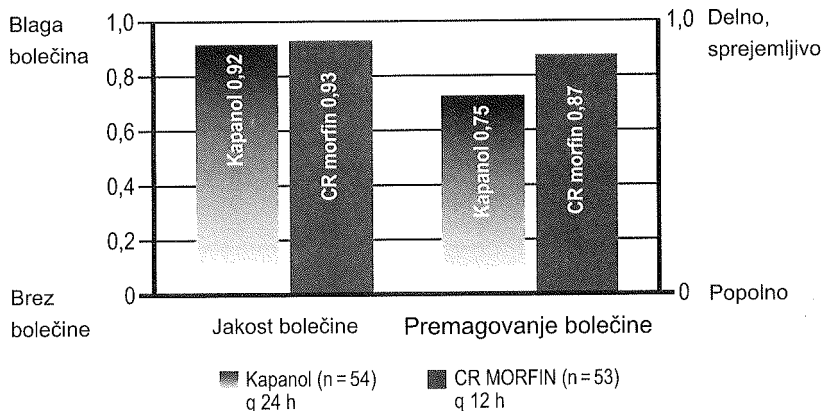


Morfin se dobro razporedi po telesu, prehaja skozi placento, najdemo ga tudi v mleku doječih mater. Se ne nabira v tkivih, če ga dajemo v normalnih odmerkih. Sorazmerno nizek odstotek (30 do 35 %) morfina v krvi se veže na plazemske proteine.

Razpolovni čas morfina je 2 do 4 ure, zato podaljšano sproščanje morfinijevega sulfata iz kapsul Kapanola zagotavlja enakomerno plazemsko koncentracijo morfina in uspešno zdravljenje bolečine z enkrat dnevnim odmerkom. Podobno kot pri drugih opiatnih receptorjih poteka glavna pot razgradnje Kapanola prav tako v jetrih s konjugacijo z D-glukuronsko kislino, pri čemer nastaneta glavna metabolita morfin-3-glukuronid in morfin-6-glukuronid.

Morfin se primarno izloča skozi ledvice.

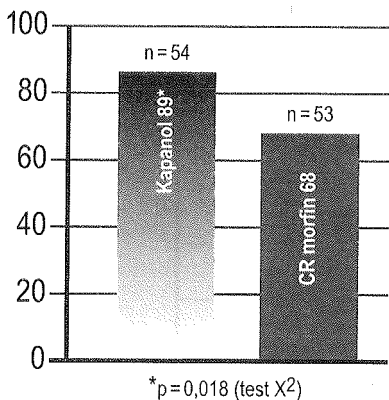
KAPANOL je primeren za lajšanje zmerne do močne kronične bolečine. Z enkrat dnevnim odmerkom premaguje bolečino enako učinkovito kot morfin z 12-urnim nadzorovanim izločanjem. To so potrdili tudi bolniki v dnevni (ustni) oceni jakosti bolečine in učinkovitosti analgezije v obeh opazovanih skupinah.



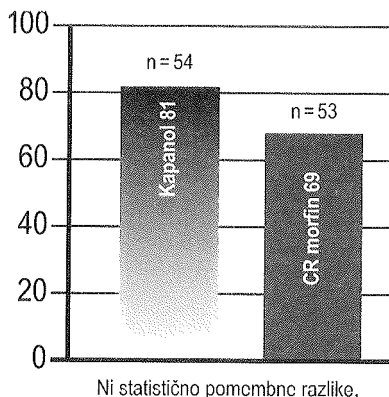
Povzeto po Broomheadu in sod. (1995)²

Prav tako je izredno pomembna bolnikova splošna ocena uspešnosti premagovanja bolečine in kvalitete spanja. Statistično večje število bolnikov je dalo prednost Kapanolu s 24-urnim delovanjem pred morfinom CR z 12-urnim delovanjem.

Bolnikova splošna ocena uspešnosti premagovanja bolečine
(odstotek tistih, ki so ocenili zdravljenje za zelo uspešno ali uspešno)



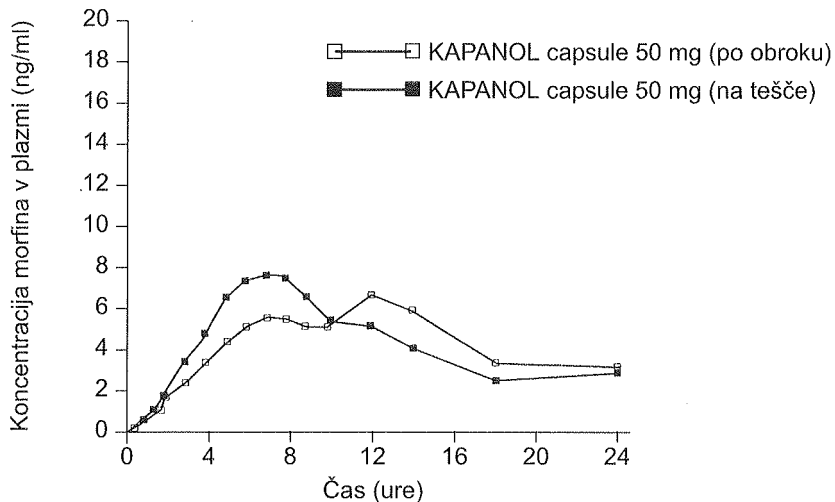
Kvaliteta spanja
(odstotek tistih, ki so spanje ocenili za zelo dobro ali kar dobro)



Povzeto po Broomheadu in sod. (1995)

Pri Kapanolu opažajo podobne stranske učinke, kot jih povzročata CR morfin. Najpogosteje se pojavijo: težave z zaprtjem, slabost in bruhanje, sedacija, disforija in eforija. Za Kapanol veljajo enake kontraindikacije kot pri vseh morfijskih pripravkih (preobčutljivost za morfine, akutna bronhialna astma, respiratorna depresija, zapora v prebavilih, biliarne kolike, sočasno jemanje monaminooksidaznih zaviralcev).

Kapsule Kapanola so v treh različnih jakostih po 20, 50 in 100 mg. Zdravilo je brez okusa. Bolniki naj kapsule po možnosti pogoltnejo cele, lahko pa jih odprejo in pelete stresejo v kozarec vode ali na kašasto hrano. Lahko jih dajemo tudi po želodčni sondi (16 French). Kapsule Kapanol dajemo na tešče ali po obroku, kar ne vpliva na koncentracijo morfina v plazmi.



Sklep

Kapanol je primeren za lajšanje zmerne do močne kronične bolečine. S podaljšanim sproščanjem omogoča zelo prilagodljivo odmerjanje in način jemanja. Enkrat do dvakrat dnevno odmerjanje Kapanola zagotavlja enakomerno plazemsko koncentracijo morfina in učinkovito, preprosto ter varno celodnevno premagovanje bolečine.

Literatura

1. Maccarrone C, West RJ, Broomhead AF, et al. Single dose pharmacokinetics of Kapanol, a new oral sustained-release morphine formulation. *Drug Investigation* 7 (5): 262-274, 1994
2. Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, et al. A Comparison of Kapanol™ (a new sustained release morphine formulation), MST Continus® and morphine solution in can-

cer patients: pharmacokinetic aspects. [Abstract 998] IASP, 7th World Congress on Pain, Paris, August 22-27, 1993 [Data on file, Glaxo Wellcome Australia, F.H. Faulding]

3. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover study comparing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Kapanol™ capsules given every 24 hours with MS Continus® tablets given every 12 hours in the management of patients with moderate to severe chronic cancer pain. [Data on file, Glaxo Wellcome Australia, F.H. Faulding]
4. Cherry DA, Gourlay GK, Plummer JL, et al. A comparison of Kapanol™ (a new sustained release morphine formulation), MST Continus® and morphine solution in cancer patients: morphine metabolite profiles and renal function. [Abstract 999] IASP, 7th World Congress on Pain, Paris, August 22-27, 1993. [Data on file, Glaxo Wellcome Australia, F.H. Faulding]
5. Cherry DA, Gourlay GK, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty four hourly Kapanol compared to twelve hourly MS Contin in the treatment of severe cancer Pain, Pain Management unit, Flinders Medical Centre.

TABLETE OPIATNIH ANALGETIKOV S PODALJŠANIM UČINKOVANJEM

Drago Ažman

Izvleček

Za uspešno protibolečinsko zdravljenje rakavega bolnika z bolečino, posebno še v terminalni fazi bolezni, pomenijo pripravki tablet opiatnih analgetikov s podaljšanim učinkovanjem v času 12 - 24 ur izjemno pomembno farmakološko obliko za uspešno in enostavno obvladovanje bolnikove bolečine.

Uvod

Bolečina pri rakavi bolezni nastaja iz dveh poglavitnih vzrokov:

Najpogostejši vzrok za bolečino je razraščanje primarne bule v okolišno tkivo in zasevki v mehke dele, kosti in notranje organe. Bolnikov s tako bolečino je največ, pri tej bolečini so prizadeti periferni živčni končiči - govorimo o *n o c i - c e p t i v n i* bolečini. Ta oblika bolečine je običajno tudi najbolj močna in spremenljiva v svoji jakosti, posebno če bolezen napreduje. To vrsto bolečine najbolj obvladujemo ravno z opiatnimi analgetiki.

Drugi vzrok za bolečino pri rakavem bolniku je bolečina, ki ostane kot posledica specifičnega zdravljenja, posebno še obsevalnega in kemičnega. Pri tej obliki bolečine so prizadeti predvsem posamični živci, živčni pleteži ali deli centralnega živčevja - govorimo o *n e v r o p a t s k i* bolečini, ki jo obvladujemo z drugačnimi načini zdravljenja kot nociceptivno bolečino. Pri tem tipu bolečine so opiatni analgetiki slabo učinkoviti.

Opiatni analgetiki so za srednje močno in močno nociceptivno bolečino analgetiki izbire. Slaba lastnost tako sintetičnih kot naravnih opiatov je, da en odmerek zdravila učinkuje le 4 - 6 ur, odvisno od sestave zdravila.

Vsi opiatni analgetiki povzročajo tudi neprijetne stranske učinke, posebno še v začetku zdravljenja. Najpogostejši so slabost, bruhanje, glavoboli, omotice, alergični pojavi, motnje pri praznjenju mehurja. Zaprtost je najpogostejši dolgotrajni stranski učinek. Previsoki enkratni odmerki analgetika pa lahko v določenih prilikah povzročijo tudi centralne toksične pojave z depresijo dihanja, zmedenost in tudi smrt bolnika.

Mehanizem delovanja oziroma učinkovanja opiatnih analgetikov je znan. Vežejo se na opiatne receptorje v centralnem živčevju in tam sprožijo mehanizem, ki zmanjšuje percepcijo in dovajanje bolečinskih dražljajev v centralno živčevje.

Opiatni receptorji se nahajajo tudi zunaj centralnega živčevja, posebno še v prebavnem traktu in po drugih telesnih tkivih. Danes velja ugotovitev, da ravno vezava opiatnih zdravil na te receptorje zunaj centralnega živčevja povzroča neprijetne stranske pojave.

Iz farmakoloških raziskav kinetike opiatnih zdravil vemo, da hitro spreminjanje serumske koncentracije povzroča največ stranskih pojavov. Ker se pri jemanju hitro učinkujočih odmerkov to pogosto dogaja, povzročajo te oblike dajanja zdravil največ težav

Govorimo o visokem odstotku fluktuacije zdravila.

Če pa je serumska koncentracija opiata dokaj stabilna, to pomeni, da so razlike med najvišjo in najnižjo serumsko koncentracijo razmeroma majhne, govorimo o nizkem odstotku fluktuacije, pri čemer je stranskih učinkov znatno manj.

Slaba stran tega, da mora bolnik použiti zdravilo vsake 4 ure, je tudi v tem, da sta njegovo spanje in počitek močno motena.

Pred dobrimi 10 leti se je na tržišču pojavila nova oblika morfina - počasi topne tablete morfina, imenovane MST tablete, v različnih koncentracijah.

Bistvena značilnost te tablete je, da je učinkovina vezana na nosilca, običajno so to hidroksietil- in metilhidroksipropil- celuloza in polividon ter aktivna učinkovina, ki se sprošča enakomerno v času 12 ur, potrebno učinkovito serumsko koncentracijo pa doseže po 2 - 3 urah. Kinetika učinkovine je dokaj stabilna, odstotek fluktuacije pa nižji kot pri hitro učinkujoči obliki zdravila. Prav zaradi te stabilne serumske koncentracije je tudi stranskih učinkov razmeroma malo.

Retardna tableta je zelo hitro dobila svoje mesto v paleti protibolečinskih zdravil za zdravljenje srednje in hude bolečine. Terapija terminalnega bolnika je dobila povsem nove razsežnosti, zdravljenje na domu je postalo veliko enostavnejše, posebno za tiste bolnike, ki so potrebovali stalno pomoč domačega zdravnika in patronažne sestre, saj retardna tableta v veliki meri nadomesti pogosto dajanje injekcij analgetikov.

V ekonomskem smislu je zdravljenje s takšno obliko zdravil tudi bistveno cenejše. Za bolnika pomeni veliko olajšanje, saj mu omogoča dokaj normalen življenjski ritem in normalno spanje ter zmanjšuje njegovo odvisnost od tuje pomoči.

V zadnjih letih smo dobili v uporabo že celo vrsto opiatnih analgetikov v retardni obliki.

Določanje odmerka retardne oblike analgetika

Vodilo za učinkovito zdravljenje bolečine pri rakavem bolniku je, da bolnik redno prejema tolikšne odmerke zdravila, da živi brez bolečin. Odmerke mora prejemati redno, časovno odvisno od presnove posameznega zdravila. To velja tudi za zdravila s podaljšanim učinkovanjem.

Če imamo bolnika, še nenavajenega opiatov, lahko poskušamo z najnižjimi odmerki retardne oblike na 12 ur in jih potem postopno višamo do zadostnega analgetičnega učinka.

Drugi, običajno zelo uporaben način uvajanja retardne oblike pa je začetno zdravljenje s hitro učinkujočimi kapljicami, tabletami ali kapsulami. Ko po takšnem nekajdnevem zdravljenju ugotovimo, kolikšen odmerek zdravila bolnik potrebuje za 24 ur, ta odmerek delimo z 2 in dobimo potrebno količino za 12 ur. Včasih ta matematični izračun ne drži popolnoma, zato bolniku naročimo, naj vzame med dvema odmerkoma retardne terapije po potrebi še kapljice. Iz do-

datne porabe kapljic potem ob naslednji kontroli lahko popravimo 12 urni odmerek retardne tablete. Pomembno je tudi vedeti, da se serumska koncentracija učinkovine ustali po 1 - 2 dneh uporabe retardnih oblik zdravil.

Važno je tudi, da bolnik prične z retardno obliko zdravila zvečer in da hkrati vzame še do tedaj predpisane kapljice ali hitro učinkujočo tableto.

V praksi pogosto naletimo na primer, da zdravnik bolniku odredi, naj jemlje retard tableto trikrat ali večkrat dnevno. To je povsem narobe, posebno še s stališča kinetike zdravila, ker na ta način dosegamo nepotrebne konice serumske koncentracije in v večji meri sprožamo stranske učinke.

Če je učinkovanje prvotnega odmerka zdravila prešibko, moramo bolniku povečati jutranji in večerni odmerek.

Ker je osnovni cilj protibolečinskega zdravljenja, da bolniku omogočimo mirno spanje in počitek brez bolečin, moramo odmerke analgetičnega zdravila naravnati predvsem na ta cilj.

Drugi cilj protibolečinskega zdravljenja, da bolniku omogočimo opravljanje vsakodnevnih potreb, pa tudi poklica, dosežemo tako, da povečamo odmerek retardne oblike, včasih pa zadošča tudi samo dodatek hitro učinkujoče oblike, posebno kadar ima bolnik zahtevnejše obremenitve.

Pomembno je vedeti, da počasi topna tableta učinkuje predviden čas s a m o, če jo bolnik zaužije celo; če jo razgrize, učinkuje kot navadna tableta in pri visokih odmerkih lahko pride zaradi hitre reabsorpcije učinkovine do toksičnih pojavov, učinek pa je kratkotrajen. Praktični problemi nastajajo predvsem pri bolnikih s hranilno sondo ali gastrostomo. Če bolnik ne more zaužiti cele tablete, mu jo lahko damo tudi rektalno, učinek pa naj bi bil enako dober. Pri tem moramo upoštevati veliko spremenljivih dejavnikov v rektalni ampuli, saj je ta lahko polna, ali pa ima premalo vlage, da bi se raztopila tableta v njej, kar vse lahko moti normalno reabsorpcijo in ne zagotavlja potrebnega učinka.

V zadnjem času je za takšne bolnike na razpolago posebna oblika retardne oblike morfina, v obliki mikropelet v kapsuli. Peleta vsebuje neaktivno nosilno jedro, okoli katerega je nanešena učinkovina, t. j. morfin, ki je pokrit s polimerno membrano; ta počasi oddaja v črevesu učinkovino naslednjih 12 ur. Pelete omogočajo v primerjavi z retardno tableto še stabilnejšo kinetiko učinkovine, tako da jih lahko apliciramo namesto v običajnem 12-urnem intervalu tudi samo enkrat v 24 urah, v dvojnem odmerku.

Pri bolnikih s sondo ali gastrostomo lahko vsebino kapsule odpremo in pomešamo s tekočino ter jo vlijemo v cevko. Pri tem moramo biti pozorni, da izpraznimo vso vsebino pelet, najbolje je, da posodo s tekočino, v kateri smo pomešali vsebino kapsule, ponovno speremo z enako količino tekočine.

Če bolnik ne more zaužiti cele kapsule, prav tako lahko vsebino kapsule pomeša v tekočini in popije, pelet pa ne sme žvečiti, ampak jih mora zaužiti cele. Tudi pri takšnem načinu je potrebno posodo izprati z dodatno tekočino, to pa popiti.

Pregled zdravil, ki so ali bodo v najkrajšem času dosegljiva na slovenskem tržišču:

A) srednje močni opiat:

Tramal®100 mg tablete: Bayerpharma Ljubljana

DHC® continus tablete 60, 90, 120 mg: Mundipharma, zastop. za Slovenijo Medis, Ljubljana

B) močni opiat:

MST® tablete : 10, 30, 60, 100 mg Mundipharma, zastop. za Slovenijo Medis, Ljubljana

Doltard® srt tableta : 10, 30, 60, 100 mg, Nycomed DAK A/S Copenhagen, zastop. za Slovenijo Higiea d.o.o. Trzin

Kapanol™ caps : 20, 50, 100 mg, Glaxo Avstralija, zastop. za Slovenijo Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana

Pregled nekaterih pomembnih farmakoloških lastnosti posameznih preparatov

Tramal R 100 mg tableta

Absolutna biorazpoložljivost retardne tablete 100 mg je 70,4 %, srednji absorpcijski čas znaša $4,7 \pm 0,9$ (h), v primerjavi s kapsulo, ki znaša $1,09 \pm 0,56$ (h). Fluktuacija serumskega nivoja se pri retardni tableti, v primerjavi s kapsulami zmanjša za polovico. Serumske vrednosti retard tablete so v primerjavi s 100 mg kapsulo za polovico nižje. Eliminacija tramadola in M 1 metabolita sta pri hitri in retardni obliki skoraj identični.

Pri bolnikih, ki potrebujejo manj kot 100 mg Tramala v 12 urah, retardnih tablet ne priporočamo.

DHC continus tableta

Biorazpoložljivost kodeinske retardne tablete je okoli 53 % v primerjavi s parenteralno aplikacijo. Maksimalno plazemsko koncentracijo DHC contin doseže v 3,3 urah. Manjše razlike glede hitrosti absorpcije nastanejo tudi, če je zdravilo zaužito na tešče ali po zajtrku. Kodein se metabolizira v morfin in norkodein, ki se izločata v urinu kot glukoridin-kodein in glukoridirani morfin.

Če bolnik rabi manj kot 90 mg kodeina v 24 urah, tablet DHC cont. ne priporočamo.

Morfinska retardna tableta in mikropoleta

Ne glede na farmacevtsko obliko, to je, ali gre za hitro učinkujočo obliko morfina, ali za različne retardne oblike, tablete ali pelete, se metabolizem in stranski učinki bistveno ne razlikujejo, razlikujejo pa se po značilni kinetiki za posamično retardno obliko.

MST tableta služi kot referenčna tableta za primerjave posamičnih preparatov. Biorazpoložljivost pri tabletah s podaljšanim delovanjem in mikropoletami je praktično ekvivalentna in znaša 22,4 %, v primerjavi z morfinsko raztopino, ki

daje nekoliko višje vrednosti. Fluktuacija morfina je pri mikropoletah 2,5 krat manjša kot pri tabletah, kar pomeni, prekašajoč serumski profil v primerjavi s tableto s podaljšanim delovanjem.

Morfin se izloča pretežno preko ledvic v glukoridni obliki kot 3M-glukorinid in 6M -glukorinid. Za 6 M-glukorinid je znano, da spada med aktivne metabolite z visoko analgetično močjo. M-6 in M-3 -glukorinida se med seboj izključujeta, največ je M -3 glukorinida. Del morfina se izloča preko biliarnega trakta, del pa nespremenjen preko ledvic.

Nekaj primerjalnih vrednosti:

	Mo kapljice 30 mg	MST 30 mg tabl.	Doltard 30 mg tabl.
C_{max}	24,90 ng/ml	8,7 ± 3,4 ng/ml	9,2 ± 3,6 ng/ml
T_{max}	1,0 ± 0,3 ure	2,5 ± 1,0 ure	2,5 ± 1,6 ure

	Mo kapljice 25 mg	Kapanol caps. 50 mg	MST 60 tab.
C_{max}	29,6 ng/ml	7,3 ng/ml (tešč) 6,9 ng/ml)po jedi)	14,5 ng/ml
T_{max}	1,0 ± 0,3 ure	8,5 ± 4,5 h 10,1 ± 3,4 h	2,5 ± 1,6 ure

C_{max} : maksimalna serumska koncentracija, T_{max} : maksimalni čas najvišje ser. konc.

Razlike med posameznimi tabletami so zanemarljive, Doltard tableta kaže nekoliko višje serumske koncentracije, vendar to v kliniki ni pomembno, ker je količina potrebna za posameznega bolnika individualno različna.

Mikropelete omogočajo zaradi zelo stabilnega serumskega profila enkrat dnevno medikacijo v dvojnem odmerku.

Zaključek

Oblike pripravkov s podaljšanim delovanjem morfina pomenijo velik napredek v zdravljenju kronične bolečine pri bolniku z rakom. Učinkovito zdravljenje lahko pri večini bolnikov izvajamo v domači negi. Tudi s stališča ekonomike zdravljenja je tak način zdravljenja najcenejši.

Pomisleki, da bi pri teh bolnikih prišlo do pogostejših zasvojitvev z opiatnimi analgetiki, so odveč, ker se učinkovina sprošča počasi.

Redno opazovanje in merjenje bolnikove bolečine je pogoj za njeno uspešno obvladovanje z zdravili s podaljšanim učinkovanjem.

Literatura

1. Grünental: interna dokumentacija WIS-AL. -TRA 02
2. Purdue Pharma Inc.: Guidelines to the successful use of Codeine Contin® tablets
3. Maccarone C, West R, Broomhead A et al. Single dose pharmacokinetics of Kapa-nol®, a new oral sustained-release morphine formulation. Drug Invest 1994;7(5):262-274
4. Combined expert Report on toxicological/pharmacological and clinical data Abridged Application for a marketing Authorisation in the United Kingdom Morphine Rhotard 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg.
5. D. Ažman: Kronična bolečina pri bolniku z rakavo boleznijo: 9. Onkološki vikend, 1996: 136-142.

PARENTERALNI NAČINI LAJŠANJA KRONIČNE BOLEČINE

Olga Mavrič

Bolečina je neobhoden spremljevalec življenja, stara kot človeški rod. Prav toliko časa trajajo tudi prizadevanja za njeno lajšanje. So osnovna naloga zdravstvenih delavcev. Danes bolečina ni več metafizično zlo, ki ga povzročajo zli duhovi in ki ga vrači odganjajo z zaklinjanji in amuleti. Danes vemo, da kolikor je bil ta način učinkovit, je bil zato, ker je spodbujal bolnikov organizem k sproščanju lastnih protibolečinskih substanc. Današnje alternativne metode imajo enak učinek. Tudi drug način zdravljenja bolečine se začelja v pradedavnini: z uporabo drog. Pridobivali so jih iz vrbine skorje, beladone, opija in konoplje, pripravljali alkoholne zvarke in drugo. Predhodnike današnjih analgetikov uporabljamo še danes kot zaviralce nastanka bolečin ali zaradi ojačanja analgetičnega učinka. Na primer: acetilsalicilna kislina preprečuje na živčnih končičih nastanek (vznik) bolečine v poškodovanem tkivu. Morfin z zasedbo receptorjev v osrednjem živčevju omili že nastalo bolečino.

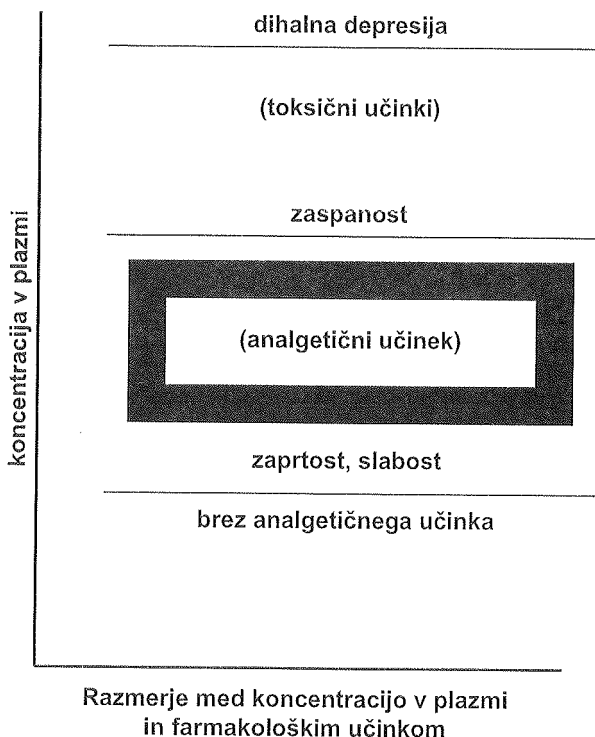
Bolečina je najmočnejša življenjska izkušnja in tudi najbolj zapletena. Še danes ne zmoremo izmeriti, koliko je bolečina močna zaradi poškodbe tkiva in koliko k njeni jakosti prispevajo strah, zaskrbljenost, nevednost, prejšnje izkušnje z bolečinami ali želja spodbuditi pozornost.

Pri bolečini je zelo pomemben dejavnik tudi okolje, v katerem je bolnik z, na primer, rakavim obolenjem oskrbovan, velikega pomena pa je tudi razumevanje družbe za potrebe zdravljenja bolečin. Danes je fizično bolečino moč obvladati. Nemočni smo le ob trpljenju, ki spremlja veliko bolnikov zaradi osamljenosti in iznakaženosti (1). Morda zagovorniki evtanazije mislijo na te primere ob svoji zahtevi po zagotavljanju smrti z medicinsko pomočjo. O etiki pri zdravljenju bolečin ni dokončnih odločitev (2). Najbolj verjetno je odločitev prepuščena socialno-ekonomskemu položaju družbe in njenemu razumevanju: ali ravnodušno prenaša probleme bolečine pri rakavih bolnikih ali sledi novim spoznanjem o patofiziologiji bolečine in napredku na tem področju, novi tehnologiji pri iskanju novih pripomočkov: obližev za počasno sproščanje analgetikov preko kože, sistemov za neposredno vnašanje zdravil v spinalni prostor, podkožje in možganske ventrikle, črpalke za samonadzorovano analgezijo. Svetovna zdravstvena organizacija in IASP (Združenje za študije obvladovanja bolečine) ugotavljata, da imajo le malo vpliva na klinično prakso. V IASP smo sedaj vključeni tudi pri nas preko Združenja za zdravljenje bolečine pri anesteziološki sekciji.

Terapevti, ki poznamo metode obvladovanja bolečine, se sprašujemo, zakaj je razmak med tem, kar bi lahko naredili, in tem, kar je v resnici storjenega, tako velik. Mnogo tega že vemo o mehanizmu bolečine in o načinih, kako vplivati nanjo. WHO je izdelala shemo zdravljenja s 3-stopensko lestvico (3). Pri blagi bolečini naj bi bolnik jemal analgetike s pretežno perifernim delovanjem, pri najmočnejši bolečini pa dodatno opioide (4). Avtorji te sheme so upoštevali

tudi zvrsti bolečine, na katere imajo opisani analgetiki malo vpliva. To so, npr., mišični spazmi, visceralne kolike, zapore črevesja, hiperkalcemije, poškodbe živčevja in psihične motnje. V teh primerih dodajamo analgetikom spazmolitike, kortikosteroide, lokalne anestetike, bifosfonate, antikonvulziva, antidepressiva ipd. Izbrati moramo tudi pot vnosa, ki bolniku ustreza. Zlasti pomembno je spremeniti način predpisovanja, ko je dajanje po peroralni poti otežkočeno zaradi bolezenskih procesov v prebavnem sistemu. Pri vsakem predpisovanju zdravil moramo upoštevati vrsto bolečine, farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti analgetikov ter pripravljenost bolnika, da bo ta zdravila jemal v določenih odmerkih in določenih časovnih razdobjih. Bolniki se v mnogih primerih branijo jemati zdravila za bolečine, zlasti opioide, ker so prepričani, da je to znak konca zdravljenja njihove bolezni. (SHEMA 1). Obvladovanje nenehne bolečine po predloženi shemi pomaga le, če je v serumu nenehno prisotna tolikšna količina analgetika, ki pri posameznem bolniku zadošča za prijetno počutje (5). Tudi domači in zdravstveno osebje so v dvomih, ali je bolniku res potrebna predpisana doza vsake 4 ure.

Shema 1



Danes je ta problem lažje rešljiv, ker imamo že analgetike v retardni (podaljšani) obliki delovanja in jih bolniki jemljejo samo na 12 ali celo na 24 ur. Na žalost pri nas še niso dostopni obliži z 72-urnim delovanjem.

Algologi želimo, da je preprečevanje bolečine vključeno v rehabilitacijski program v času vse bolezní, ne samo v terminalni fazi, in tudi takrat, ko se pojavi bolečina zaradi posledic zdravljenja. Na tak način bolnika pritegnemo k sodelovanju in dosežemo, da se lažje odloča o načinu zdravljenja, tudi alternativnega.

V šestdesetih in sedemdesetih letih je med zdravstvenimi delavci prevladovalo mnenje, da je treba opioide čim manj uporabljati (6). Verjetno je bila to posledica raziskav in sintez novih analgetikov antagonistov opioidov, ki naj bi te zamenjali. V uporabo so prišli analgetiki srednje jakosti in s precej neprijetnimi stranskimi učinki. To je bil pri nas poznani pentazocin Fortral, butorpanol Moradol pa na zahodu tudi buprenorfin Temgesic in še nek drug analgetik. Ker se ti preparati niso izkazali za varne in učinkovite analgetike, so v osemdesetih letih spet raje uporabljali opioide, zlasti morfin v obliki sirupa.

Poleg tega so tedaj ugotovili, da so protivnetni analgetiki (Aspirin) učinkoviti tudi pri bolečinah, ki jih povzročajo tumorji in osteolitične metastaze. Kljub številnim novim učinkovinam iz različnih kemičnih skupin, zlasti derivatov propionske kisline (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen), z odličnimi analgetičnimi lastnostmi, ni do danes uspelo sintetizirati takega zdravila, ki ne bi imel škodljivega vpliva na sluznico prebavnega trakta, ledvic in na strjevanje krvi. Vendar pa preparate, ki jih imamo na razpolago uporabljamo kljub temu, ker so pač nepogrešljivi pri zniževanju vzburljivosti živčnih končičev v tumorju in, po zadnjih dognanjih, tudi v hrbtnjači. Danes iščejo nove analgetike molekularni biologiji (7). Snovi, ki se vežejo v osrednjem živčevju na receptorje, imajo analgetični učinek (tramadol, fentanil, sufentanil). Fentanil in sufentanil sta močna analgetika, vendar s kratkotrajnim delovanjem. Zaradi zavirajočega vpliva na dihanje se uporabljata kot narkotika tudi za kratkotrajne posege. Danes imamo možnost, s pomočjo pretočnih črpalk dovajati te analgetike nenehno, v količini, ko ne vplivajo na dihanje. Analgetičen učinek je zadosten, ob pravilni določitvi dnevnega odmerka. Analgetika z maksimalno jakostjo in minimalnimi stranskimi učinki nimamo. Uporabljamo kombinacijo zdravil, ki niso analgetiki, vendar vplivajo na bolečino..

Veliko je storjenega na področju lokalnih anestetikov (8). Ob kombinaciji le-teh z opiodi je moč doseči boljši analgetični učinek, kot če uporabimo vsakega zase. Z biofarmaceutsko manipulacijo so skrajšali latentno dobo do začetka učinkovanja zdravila in daljši čas delovanja. Poleg tega novi lokalni anestetik vpliva samo na senzibilno in nič na motorično nitje. Idealen je za regionalno analgezijo pri tumorjih. Lokalne anestetike dajemo sedaj tudi sistemsko: v tabletah, podkožno in v krvni obtok.

Bolečino upamo olajšati tudi v primerih, ko velja za neobvladljivo - »intractable pain« (9). Nekatere od teh primerov navajam: kavzalgije, postherpetične in druge nevralgije, nevropatije, iatrogeno izzvane po operativnih posegih in obsevanju, ali take, ki jih povzroča vrašćanje malignega tkiva v živčevje. To je tista bolečina, ki ne poneha tudi po višjih dozah zaužitih opioidov in drugih

analgetikov. Kot dodatna sredstva smo predpisovali antidepresorje (Tryptizol), antikonvulzive (Tegretol, Rivotril) in kortikosteroide z negotovimi in premalo uspešnimi rezultati.

Nevropatska bolečina je nenehna, neprijetno pekoča; na trenutke prešine oboleni del glave, trupa ali okončine kot strela ostra bolečina (10). Bolnika močneje zabolí brez vidnega vzroka. Ob pregledu ne najdemo poškodovanega tkiva, pač pa na koži ob operativnih brazgotinah ali na mestu herpetičnih izpuščajev ali tudi na nespremenjeni koži najdemo predel, kjer je koža preobčutljiva na dotik, hlad ali brez razloga. Je posledica funkcionalnih motenj prenosa bolečine v hrbtenjači in pomanjlljivega zaviranja aferentnih živčnih dražljajev. Poleg običajnega prenosa po A delta in C nitju prenaša bolečino izjemoma tudi A beta nitje. Tako nastane stanje preobčutljivosti živčnega sistema, ki vzdržuje bolečino tudi tedaj, ko ni vzdraženja iz periferije. V takih primerih menimo, da je bolnik postal preobčutljiv ali da se je razvila toleranca na morfinske preparate. Povzročitelje tega stanja so odkrili v vzdražnih beljakovinah - glutamatih, ki z vezavo na membranske receptorje NMDA vzburijo stanje osrednje preobčutljivosti. V zadnjih letih so odkrili že več substanc, ki se vežejo na NMDA receptorje in s tem zavrejo delovanje excitatornih substanc (11). Za sedaj nam je dostopen ketamin (Ketanest), ki ga tudi uporabljamo po obsežnih operacijah, kjer je bilo prekinjeno ali poškodovano živčno tkivo. Pomemben je zlasti pri nevzdržnih bolečinah zaradi razširjene maligne bolezni, kjer vrašča v tumorsko tkivo in poškoduje periferno ali centralno živčevje, pa tudi pri hudih vnetnih procesih. Uporaba je omejena, ker je možna uporaba samo v parenteralni obliki in tudi zaradi psihomimetičnih stranskih učinkov. Peroralna oblika bo indikacije razširila na mnogo kroničnih bolečinskih sindromov, kot je npr. fantomska bolečina. Zanimivo je in delno tudi razložljivo, da ta zdravila analgetično delujejo v povezavi z opioidi. Zanimiv je tudi članek, ki prikazuje rezultate raziskave o istočasnem jemanju dextrometorfana (Phagosan, preparat Leka, ki ga ni na tržišču) in opioidov. Ta naj bi zaviral tolerance, ne pa tudi odvisnost (12).

Zakaj prihaja do preobčutljivosti osrednjega živčnega sistema s težiščem v hrbtenjači, ne vemo. Mediator naj bi bil imunski sistem. Če je njegovo delovanje zavrtó, se vzpostavi proces pojačane sinteze algogenih snovi. To so tiste snovi, ki so posredniki in prenašalci nastajanja bolečine. Učinkovito zdravljenje bolečine je odvisno tudi od tega, kaj mislijo bolniki, okolica in terapevt o nujni preprečevanja bolečine in od njihovih izkušenj, pa tudi od tega, ali ima bolnik možnost dostopa do specialista-algologa in njegovih metod zdravljenja. Poleg algologa pa sta za zdravljenje pomembna še vsaj psihoterapevt in fiziater, ki posreduje bolniku fizikalne metode razgibavanja.

Ne najmanj važen je tudi način vnosa izbrane terapije. Bolnik se mora s predloženim načinom strinjati in mora sodelovati. Najprej bi omenila benigne neobvladljive bolečine, pri katerih analgetiki ne zadoščajo. Nova sredstva, ki jih uporabljamo, obstajajo samo v obliki raztopin za injiciranje. V Onkološkem inštitutu se soočamo z bolečinami, ki so posledica zdravljenja: kronični bolečinski sindrom po operaciji dojke, po amputaciji in po drugih operativnih posegih, kjer je bilo zaradi vraščanja tumorja resecirano ali poškodovano živčevje. Zaradi oslabiljenega imunskega sistema, zlasti po kemoterapiji, bolniki z rakom

nik-laik sam vbrizgava zdravilo. Pogoste so tehnične težave s pogostimi izpadi katetra in neprehodnost dure, npr. po obsevanju v območju hrbtenice.

Analgetike kot so tramadol, morfin, metadon, fentanil in ketamin, ki jih dajemo podkožno, lahko kombiniramo z lokalnim anestetikom; po potrebi dajemo antiemetike metoklopramid in haloperidol, ki je tudi antipsihotik. Kadar predpišemo ketamin, mora biti v kombinaciji nujno tudi anksiolitik midazolam, zaradi nevarnosti nemira in halucinacij ter kot antikonvulziv.

Podkožna analgezija pa ni možna, zlasti v domači oskrbi, brez tehničnega pripomočka za dovajanje. Odločili smo se za Baxterjev sistem perfuzorjev iz elastomera, ki je črpalka brez dodatnega pogona. To se pravi, da se izpraznjuje sama od sebe. Po vrsti koliko količinsko moramo dovajati na uro: 0,5 ml, če je potreben samo analgetik ali 2 ml na uro, če dodajamo hkrati več učinkovin. 2 ml na uro podkožno je tista količina, ki jo podkožno tkivo v večini primerov prenese brez draženja. Prednost za bolnika, zdravstveno oseboje v bolnišnici in na domu je v tem, da traja eno polnjenje pet dni. Če ni nepredvidenih zapletov, zadošča obisk pri terapevtu ali njegov obisk na domu vsakih 5 dni za zamenjavo raztopine ali tudi črpalke. Podkožno iglico zamenja medicinska sestra, ker je to enostaven, nenevaren poseg.

Menim, da mora ta način zdravljenja vsakogar spodbuditi k razmišljanju, kako organizirati zdravstveno službo, da bodo nova zdravila in načini zdravljenja dostopni čim večjemu številu pomoči potrebnih.

Literatura

1. Parris WCV. Controversies in pain management. In: Abstracts. 7th International symposium The Pain Clinic, Istanbul. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 249-51
2. Wilson PR. Ethics of analgesia. Clin J Pain 1993; 9: 157-8.
3. Swerdlow M. The WHO concept of cancer pain relief. Schmerz Pain Douleur 1989; 10:130-3.
4. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, de Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 1987; 59:850-6.
5. Yokokawa N, Hiraga K, Oguma T, Konishi M. Relationship between plasma concentration of morphine and analgesic effectiveness. Postgrad Med J 1991;67 (Suppl 2): S50-4.
6. Mather LE. New horizons in analgesics. In: Abstracts. 7th International symposium The Pain Clinic, Istanbul. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 244-6.
7. Alexander JI. Pharmacological aspects of pain therapy. In: Perel A, ed. Refresher course lectures. 9th European congress of anaesthesiology, 1995:149-57.
8. Devor M. Use of systemic local anesthetics and anticonvulsants in pain control. Abstracts. 7th International symposium The Pain Clinic, Istanbul. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 127-8.

9. Bennett GJ. Chronic pain due to peripheral nerve damage: an overview. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Seattle: IASP Press 1994: 51-9.
10. Price D, Mao J, Mayer DJ. Central neural mechanisms of normal and abnormal pain states. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Seattle: IASP Press 1994: 61-84.
11. Meynadier J. Pharmacological approaches, new sights on neuropathic pain. In: Abstracts. 7th International symposium The Pain Clinic, Istanbul. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 237-9.
12. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ. Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. Pain 1996; 67: 79-88.
13. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. Pain 1996; 67: 443-9.
14. Tawfik MO. The administration of opioides/II- other routes of administration. In: Abstracts. 7th International symposium The Pain Clinic, Istanbul. Bologna: Monduzzi Editore, 1996: 271-3.
15. Goeke H, Herbst M. Ambulante kontinuierliche subkutane Opioidanalgesie als PCAO (Patient controlled analgesia in outpatients) bei schweren Tumorschmerzen. Der Schmerz 1993; 7: 31-9.

**Avtorji prispevkov za zbornik
11. ONKOLOŠKEGA VIKENDA**

prim. **DRAGO AŽMAN**, dr. med., spec. anesteziolog
Onkološki inštitut Ljubljana

mag. **TOMAŽ BENULIČ**, dr. med., spec. radioterapevt
Onkološki inštitut Ljubljana

NUŠA ČAKŠ-JAGER, dr. med.
Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana

as. **JANEZ ERŽEN**, dr. med., spec. kirurg
Klinika za torakalno kirurgijo, Klinični center Ljubljana

prof. dr. **ELDAR M. GADŽIJEV**, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

prof. dr. **RASTKO GOLOUH**, dr. med., spec. patolog
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. **FRANC JELENC**, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

mag. **ROBERT JUVAN**, dr. med.
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

doc. dr. **PAVLE KOŠOROK**, dr. med., spec. kirurg, zasebnik

ZLATA KRALJ, dr. med., spec. splošne medicine
Zdravstveni dom Fužine, Ljubljana

doc. dr. **SAŠA MARKOVIČ**, dr. med., spec. internist
Onkološki inštitut Ljubljana

OLGA MAVRIČ, dr. med., spec. anesteziolog
Onkološki inštitut Ljubljana

ALEKSANDRA MIRTič, dr. med., spec. kirurg
Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije

dr. **MIRKO OMEJC**, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

prof. dr. **VLADISLAV PEGAN**, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

prof. dr. **VERA POMPE-KIRN**, dr. med., spec. soc. medicine
Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. **MAJA PRIMIC-ŽAKELJ**, dr. med., spec. epidemiolog
Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. **STANE REPŠE**, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

doc. dr. **BORUT ŠTABUC**, dr. med., spec. internist
Onkološki inštitut Ljubljana

ZDRAVKO ŠTOR, dr. med., spec. kirurg
Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana

prim. **MARIJA VEGELJ-PIRC**, dr. med., spec. nevropsihiater
Onkološki inštitut Ljubljana

DESET ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK
6. IN 7. MAREC 1992

II.

RAK MATERNIČNEGA TELESA
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.

MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE
HODGKINOVA BOLEZEN
2. IN 3. APRIL 1993

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK
ZDRAVLJENJE BOLEČINE
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

NE-HODGKINOV LIMFOM
MALIGNI TUMORJI NA MODIH
8. IN 9. APRIL 1994

VI.

* KOLOREKTALNI RAK
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.

Okrogli mizi
DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE
12. IN 13. APRIL 1996

X.

MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI
25. IN 26. OKTOBER 1996

SPONZORJI

XI. onkološki vikend so gmotno podprli:

poleg pokroviteljev

FONDACIJA "DOCENT DR. J. CHOLEWA"
GLAXO WELLCOME EXPORT LTD.

še

BAXTER in VPD d.o.o.

BAYER PHARMA d.o.o.

BRISTOL-MYERS-SQUIBB d.o.o.

ELI LILLY (Suisse) S.A.

ERBE Elektromedicina d.o.o.

GRAND HOTEL TOPLICE

HOFFMANN-LA ROCHE LTD.

JANSSEN-CILAG

JOHNSON & JOHNSON S.E.

KEMOFARMACIJA d.d.

LEK

MEDIAS INTERNATIONAL, d.o.o.

MEDIS

MIKRO + POLO

PHARMACIA & UPJOHN

PLIVA LJUBLJANA, d.o.o.

SALUS LJUBLJANA d.d.

SANDOZ PHARMA SERVICES LTD.BASEL

SANOLABOR

SCHERING-PLOUGH

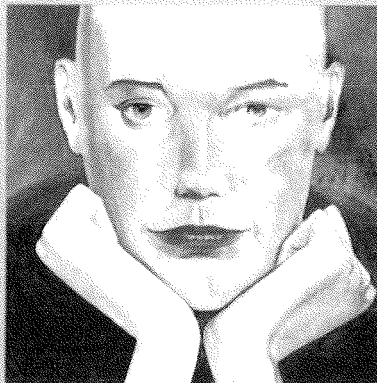
SIMPS'S d.o.o.

TOSAMA d.d.

ZENECA INT. LTD

ZZZS Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

**SLABOST IN BRUHANJE STA NAJHUJŠA
STRANSKA UČINKA KEMOTERAPIJE IN
RADIOTERAPIJE**



ZOFRAN

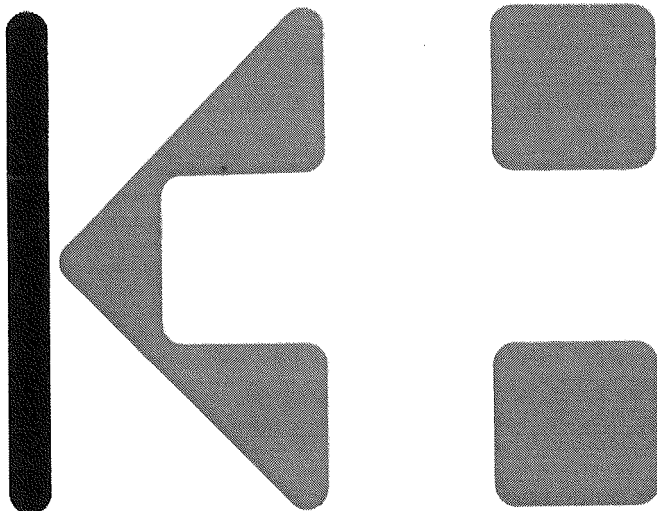
O N D A N S E T R O N

**Visokoselektivni antagonist 5-HT₃ receptorjev
odgovornih za povzročitev bruhanja**

- Preprečuje stranske pojave, ki se jih bolniki najbolj bojijo
- Učinkovitejši je od metoklopramida
- Učinkovitejše preprečevanje bruhanja omogoča aplikacijo agresivnejše kemoterapije
- Dobro se prenaša

GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana, Cesta v Mestni log 55, 1001 Ljubljana

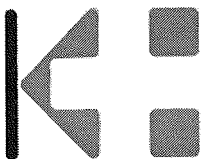


KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi
in veterinarske ustanove večino svojih
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših
kupcev.

KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



KEMOFARMACIJA

Vetelrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362

11. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

B. Štabuc, M. Budihna, J. Lindtner, F. Marolt, J. Škrk, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdali:

Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva in Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Založil:

Glaxo Wellcome, Export Ltd.,
Cesta v Mestni log 55, Ljubljana

Lektorici:

Ksenija Kosem
Mira Šekoranja

Naklada:

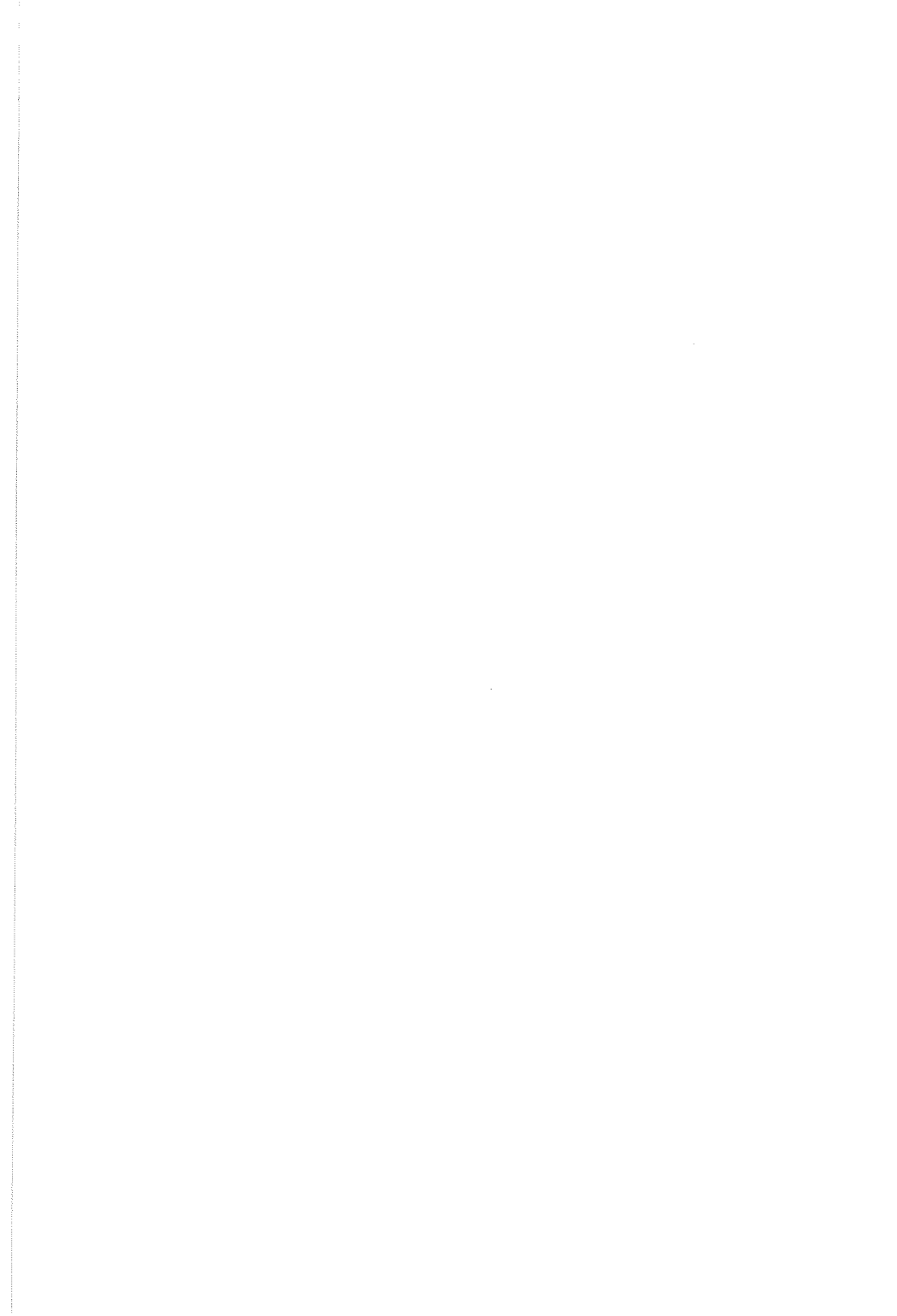
400 izvodov

Računalniški prelom:

Studio Špela

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, april 1997



GlaxoWellcome

Moč,

ki premaguje

bolečino

dan in noč...



PODALJŠANO SPROŠČANJE

Kapanol[®]

MORFINIJEV SULFAT