

PREDSODKI, POSPLOŠEVANJA IN PLJUČNI RAK

Matjaž Zwitter

Je mogoče o pljučnem raku v kratkem sestavku povedati kaj novega? Je mogoče kaj povedati tako, da ne bo le ponavljanje že stokrat slišane ali pa naštevane podrobnosti, ki jih še strokovnjaki težko razumejo?

Poskusimo. Če naj bo spis berljiv in kratek, pa kljub temu brez ponavljanja že tisočkrat slišane, potem se moramo odločiti za drugačno obliko. Za izhodišče si postavimo tole hipotezo: vse, kar je dovolj veliko ali dovolj pogosto, je žrtev posploševanja. Radi rečemo: Američani so... ali Rusi so... ali Arabci so... ali Nemci so... in se pri tem ne zavedamo, koliko krivice je v naših besedah. Kajti zanesljivo niso vsi Američani, Rusi, Arabci, Kitajci enaki, med njimi najdeš dobre in slabe, suhe in debele, pridne in leni, poštene in prevarante. Posploševanja so vir nesporazumov, celo vojne lahko izbruhnejo, ko voditelji s takšnimi posplošenimi trditvami nahujskajo en narod proti drugemu. Zanimivo: malim ali oddaljenim se to ne dogaja. Američani, ki danes potujejo po svetu, začudenih spoznavajo, kako težko je biti velik: stavim, da bi se mnogi raje izdali za Slovence.

Pljučni rak je najpogostejša med vsemi rakavimi boleznimi. Morda je prav to krivo, da vsi o pljučnem raku vedo skoraj vse in da se pljučnega raka drži toliko predsodkov in neutemeljenih posploševanj. Poglejmo si pet takšnih neutemeljenih posplošenih mnenj. Pri vsakem mnenju bomo pokazali, da pod površino stvari še zdaleč niso tako preproste.

1. Pljučni rak je ena bolezen. Pljučni rak seveda ni ena bolezen. Pljučni rak je družina bolezni, ki se med seboj razlikujejo po vzroku, po mikroskopski sliki, po genetski okvari, pa seveda tudi po poteku bolezni in občutljivosti za zdravljenje.

Že dolgo vemo za štiri osnovne histopatološke tipe: ploščatocelični, žlezni, velikocelični in drobnocelični pljučni rak. Tem štirim tipom pljučnega raka pa dodajajo nove molekularne in genetske preiskave še vrsto dodatnih informacij. Spoznanja o tem, kakšna je molekularna podoba celic in katera mutacija je pripeljala do raka, pa vedno bolj vplivajo tudi na priporočeno zdravljenje. To velja že za odločitve o najprimernejši izbiri citostatske terapije, še bolj pa za zdravljenje z novimi tarčnimi zdravili. Nova zdravila namreč ne delujejo kar počez na vse celice, ki se hitro delijo, pač pa vplivajo le na rast in delitev celic, ki imajo na površini določeno tarčo, na primer receptor za epidermalni rastni faktor. Če takšne tarče ni, bo zdravljenje z novimi zdravili zanesljivo neučinkovito.

Poleg razlik v mikroskopski, molekularni in genetski zgradbi pa moramo poudariti še razlike v poteku bolezni, ki so lahko precejšnje. Izkušen zdravnik zna med mnogimi bolniki s hitro napredujočim rakom izbrati takšne, pri katerih bolezen poteka nenavadno počasi. Sam imam kar nekaj bolnikov, ki že po več let hodijo le na redne obdobje preglede in zaradi raka nimajo kakšnih pomembnih težav. Ko se torej odločamo o zdravljenju, moramo za začetek presoditi, ali bolnik zdravljenje res potrebuje. Kot osnovno vodilo naj velja: zdravljenje ne sme biti hujše od same bolezni.

Končno še nekaj besed o razlikah med spoloma. Za pljučnim rakom zbolijo približno štirikrat več moških kot žensk, vendar so pri mlajših generacijah ženske skoraj že dohitele moške. Razumljivo: kajenje je bilo nekoč skoraj izključno moška razvada, pri današnjih mladih pa med spoloma ni več razlik. Pri ženskah je tudi delež žleznega raka večji kot pri moških, najverjetneje zato, ker je med njimi več nekadilk ali pasivnih kadilk. Žlezni rak ima počasnejši, bolj kroničen potek. Domnevamo tudi, da ženske zaradi zdravstvenih težav prej poiščejo zdravniško pomoč in vsaj nekaterim zato raka odkrijejo v zgodnejšem stadiju. Vse to je morda v ozadju opažanja, da imajo ženske nekaj boljšo napoved bolezni kot moški.

2. Pljučni rak nastane zaradi kajenja. Seveda, kajenje je glavni krivec, vendar so brez dvoma pri nastanku pljučnega raka tudi drugi vzroki. Vse primere pljučnega raka pripisovati kajenju bi bilo nedopustno poenostavljanje. V Sloveniji imamo okrog 1100 novih bolnikov s pljučnim rakom in med njimi je kakšnih 200 primerov, ki niso v zvezi s kajenjem.

Hudo narobe je, da je zaradi splošno znane povezave pljučnega raka s kajenjem zapostavljeno raziskovanje drugih vzrokov za to bolezen. Le kot primer naj napišem, da nadpovprečno pogosto za pljučnim rakom zbolijo delavci, ki delajo pri obdelavi kovin. Res je, da mnogi od njih kadijo, vendar kljub temu ostaja vtis, da je vzrok njihove bolezni v obojem, v kajenju in v onesnaženju poklicnega okolja. Napisal sem besedo »vtis«: res je, le vtis je to, kajti izsledkov natančnih epidemioloških študij je zelo malo. Pa bi jih morali imeti.

Posebna zgodba je žlezni pljučni rak pri mladih, še posebej pri mladih ženskah, ki niso nikoli kadile. Spet gre le za vtis, da gre za drugačno, precej agresivnejšo obliko pljučnega raka. Kaj je krivo, da tridesetletna dotlej popolnoma zdrava ženska, nekadilka, zbolijo za pljučnim rakom? Teh bolnic je res zelo malo in z običajnim epidemiološkim raziskovanjem bomo vprašanju o vzrokih pljučnega raka pri mladih nekadilkah težko prišli blizu. Morali bomo poseči širše v evropski prostor in poiskati način, kako bi prišli do osebnih podatkov o bolnicah kljub danes tako strogemu varovanju zasebnosti.

3. Kirurško zdravljenje je edino, ki lahko prinese ozdravitev

Zmota, ki pripelje do napačnih odločitev. Še vedno se prepogosto dogaja, da preiskave za zamejitev bolezni kažejo, da z operacijo pljučnega raka ne bo mogoče v celoti odstraniti. Kirurg se ob tem vendarle odloči za operacijo, pač v prepričanju, da je to za bolnika edina možnost ozdravitve. V veliki večini primerov se pri operaciji res pokaže, da tumorja ne morejo odstraniti.

Vedeti moramo, da je eksplorativna torakotomija resen poseg, ki bolniku prinaša pomembne dodatne težave – bolečine, vrsto možnih zapletov in znatno poslabšanje splošne kondicije. Mnogi tudi mislimo, da proces celjenja po operaciji sproži izločanje rastnih faktorjev, ki pospešijo ne le celjenje, pač pa tudi rast tumorja. Poleg tega pomeni nepotrebna operacija vsaj pet tednov odloga z drugim zdravljenjem: izgubili smo najmanj dva tedna, ko je bolnik čakal na operacijo in najmanj tri tedne, ko je okreval po njej.

Vedeti moramo, da lahko bolnike z inoperabilnim pljučnim rakom dobro zdravimo tudi s kemoterapijo in z obsevanjem. Izboljšanje (remisijo) dosežemo pri večini bolnikov. Ozdravitev je manj verjetna, vendar ni nemogoča. V članku, ki smo ga nedavno objavili v *Journal of Thoracic Oncology*, smo predstavili 28 bolnikov, ki smo jih tako zdravili v letih 2001 in 2002. Med njimi je 6 takih, ki so bili še po 4 letih brez znakov ponovitve bolezni.

Vsi vemo, kako pomembno je dobro kirurško zdravljenje. Kot bomo videli v naslednjem poglavju, z novimi načini zdravljenja kirurgija pridobiva celo nove indikacije. Še enkrat pa: izsiljena in neuspešna operacija pomeni le hudo breme in bolniku škoduje, saj poslabša bolnikovo splošno kondicijo, sproži pospešeno rast tumorja in pomeni izgubo več kot mesec dni časa. Pri mnogih bolnikih se po eksplorativni torakotomiji bolezen prevesi v stanje, ko intenzivno zdravljenje s kemoterapijo in z obsevanjem z namenom ozdravitve ni več mogoče in ko je na mestu le paliativno zdravljenje.

4. Metastatski pljučni rak je neozdravljiv

Malo prej smo spodbijali mnenje, da je pri vsakem primeru lokalno napredovalega raka na mestu poskus operacije, saj naj bi brez tega bolnik ne imel nikakršnih možnosti ozdravitve. Tokrat pa gre za drugačno, seveda spet neutemeljeno posplošitev: pogosto slišimo, da pri bolniku z oddaljenimi zasevki intenzivno kirurško ali obsevalno zdravljenje nima smisla, ker da gre za razširjeno in zato neozdravljivo bolezen.

Vsi poznamo razdelitev rakavih bolezni na stadije in vsi vemo, kako pomembna je točna opredelitev stadija TNM (tumor – bezgavke – oddaljeni zasevki) bolezni za odločitev o zdravljenju, pa tudi za pripravo zbirnih podatkov v poročilih kliničnih raziskav. Brez jasno opredeljenih stadijev bolezni bi bili kot trgovci brez tehtnice. In vendar: stadiji bolezni so tudi vir neutemelje-

nih posploševanj. Pri oddaljenih zasevkih govorimo o najvišjem, četrtem stadiju bolezni. Res je, velika večina bolnikov s tem stadijem pljučnega raka umre. To pa nas ne sme odvrniti od tega, da med njimi poiščemo takšne, ki imajo možnost ozdravitve.

Osnovno zdravljenje bolnikov z razširjenim pljučnim rakom je kemoterapija. Zdravljenje je uspešnejše, če je breme rakave bolezni sorazmerno majhno. Remisija bolezni je torej malo verjetna pri bolniku, ki mu je rak prizadel velik del pljuč ali jeter, dosežemo pa jo pri večini bolnikov, ki imajo le en ali dva zasevka zunaj prsnega koša. Ko je takšen bolnik v remisiji, poskušamo prepričati kirurga, naj odstrani ostanek metastaze ali pa se ostanka lotimo z lokalnim obsevanjem.

Bolnikov z oddaljenimi zasevki, ki smo jih kljub razširjeni bolezni ozdravili, je res malo, pa so zato toliko bolj dragoceni. Dokazujejo nam, da uspešno sistemsko zdravljenje s citostatiki ni konkurenca lokalnemu kirurškemu ali obsevalnemu zdravljenju, pač pa se z njim dopolnjuje. In kažejo nam luč na koncu tunela.

5. Vse kombinacije citostatikov so enako učinkovite

V zadnjem desetletju so za zdravljenje bolnikov z napredovalim pljučnim rakom preskušali več kot deset različnih kombinacij citostatikov. Po vrsti primerjalnih študij so prišli do zaključka, da so si po učinkovitosti povsem enake vse kombinacije citostatikov, ki vključujejo eno od zdravil na osnovi platine (cisplatin ali karboplatin) ter enega od novejših citostatikov (gemcitabin, vinorelbin, docetaksel ali paklitaksel) ali pa kombinacijo dveh novejših zdravil brez platine.

Zanimivo je, da to posplošeno trditev sprejemajo mnogi, ki so se pri svojem poklicnem delu v celoti posvetili pljučnemu raku in ki jim nikakor ne moremo očitati, da govorijo na pamet. Zdi se tudi, da imajo trdno znanstveno osnovo: primerjalne študije pri bolnikih z napredovalim pljučnim rakom so pokazale, da se krivulje preživetja bolnikov lepo prekrivajo. Ni pomembno, za katero kombinacijo zdravil se odločimo: srednje preživetje bo okrog 10 mesecev, eno leto pa preživi približno 40 % bolnikov.

Kot večni dvomljivec pa se vendarle vprašam: kako je mogoče, da bi zelo različna zdravila imela popolnoma enak učinek? Je res, da so vsa zdravila pri pobijanju rakavih celic popolnoma enako učinkovita?

Odgovor na to vprašanje se skriva v premisleku o tem, kaj se z rakom dogaja v času po zaključku zdravljenja.

Povedali smo že, da so do sklepa o enaki učinkovitosti različnih kombinacij zdravil prišli na osnovi izkušenj pri zdravljenju bolnikov z napredovalim

pljučnim rakom. Kako poteka tako zdravljenje? Zdravljenje traja tri do največ štiri mesece, nato pa zdravljenje s kemoterapijo končamo. Raka nismo ozdravili, to vemo po izkušnji, da se bo – verjetno že v nekaj mesecih – bolezen ponovila. Ostanek raka torej ponovno raste. In ta ostanek ne raste enakomerno, pač pa hitreje, če ga je ostalo manj in nekoliko počasneje, če je večji. Manjši ostanek rakavih celic ima namreč več hrane, več žilja, več kisika, več prostora in zato boljše možnosti, da hitreje napreduje. Prav pospešena rast majhnega ostanka raka je kriva za to, da je v perspektivi enega leta skoraj popolnoma vseeno, koliko raka je ostalo v tistem trenutku pred več meseci, ko smo zdravljenje s kemoterapijo zaključili.

Nekateri torej verjamemo, da enako preživetje bolnikov z napredovalim rakom še ni dokaz za enako učinkovitost različnih kombinacij zdravil. Tak razmislek pa je nadvse pomemben takrat, kadar zdravljenje uporabimo z namenom ozdravitve, torej kot dopolnilno zdravljenje ob kirurškem ali obsevalnem zdravljenju omejenih stadijev pljučnega raka. Pri teh bolnikih je seveda ključno, kolikšnemu odstotnemu deležu bolnikov bomo preostanek raka resnično uničili ali, natančneje povedano, pri kolikšnem deležu bo preživelih rakavih celic tako malo, da jih bo organizem lahko sam obvladal.

Primerjalne študije pri napredovali bolezni torej niso vedno edino vodilo za zdravljenje bolnikov v zgodnjih stadijih raka. Nujno potrebujemo primerjalne študije različnih zdravil tudi pri bolnikih, ki jim učinkovita terapija kot dopolnilo ob operaciji ali obsevanju lahko prinese ozdravitev.

ZAKLJUČEK

Pljučni rak je kot velika, raznolika in v veliki meri še neraziskana pokrajina. Ne pustimo se zapeljati neutemeljenim predsodkom in posploševanjem. Bodimo kot otroci, ki srkajo vase vsako novo izkušnjo in jo vgradijo v novo mrežo spoznanj.