

Institutul Oncologic, Cluj-Napoca

AGRESIVITATE ȘI MODERAȚIE ÎN TRATAMENTELE ONCOLOGICE

S. Bologa

Invazia tumorală directă prin creșterea și progresiunea tumorii din aproape în aproape și anihilarea funcțională consecutivă a unor organe, alături de procesul de metastazare sînt principalii factori ai eșecului terapeutic în fața bolnavului canceros. Oncologia clinică a căutat de la începuturile dezvoltării sale să pună stavilă procesului distructiv, opunînd acestuia un element mecanic, îndepărtarea tumorii din organism. Așa a început să se dezvolte chirurgia de exereză a tumorilor, cu rezultate modeste la început. Pe măsură însă ce s-au adîncit cercetările în acest sens și știința a pătruns tot mai adînc în cunoașterea istoriei naturale a cancerului, pe lîngă dezvoltarea tehnicilor chirurgicale de exereză, s-a conturat necesitatea aplicării și a altor mijloace de combatere a cancerului. Descoperirea razelor X a deschis noi căi, nu numai în ceea ce privește diagnosticul, ci mai ales în ceea ce privește tratamentul cancerului. Asocierea radiochirurgicală a ajuns curînd să fie principalul concept terapeutic. Între timp s-au făcut noi evaluări ale rezultatelor obținute, dăr ele erau departe de a fi mulțumitoare. Secolul al 19-lea a adus cu sine o dezvoltare impetuoasă a tehnicilor chirurgicale datorită în primul rînd perfecționării anesteziei, introducerii în practica chirurgicală a transfuziei de sînge și mai, la urmă, a antibioticelor. Resuscitarea intra- și postoperatorie, pusă pe baze noi, biologice, a permis lărgirea considerabilă a exerezelor chirurgicale și deschiderea de noi direcții de activitate chirurgilor. Este firesc ca oncologia clinică să fi fost prima care să beneficieze de pe urma dobîndirii acestor noi elemente de cunoaștere. Conceptul unei chirurgii largi, de organ, apoi de teritoriu nu a întîrziat să se impună. Către jumătatea acestui secol s-a impus la un moment dat gastrectomia totală „de principiu” în cancer, pancreatoduodenectomiile, pelvectomiile în cancerele genitale sau rectale, pneumonectomiile în cancerul pulmonar, hepatotomiile largi în tumorile ficatului și așa mai departe. Timpul a arătat însă că rezultatele obținute au fost și de data aceasta departe de speranțe. Descoperirea și introducerea în terapeutică a citostaticelelor a dezvelit o nouă orientare în tratamentul cancerului. Chimioterapia antitlastică s-a bazat de la început pe cunoașterea unor elemente de biologie celulară, găsindu-și imediat fundamentarea biologică. Dar practica clinică a arătat că ea își are limitele ei, eșecurile ei. Adîncirea permanentă a cunoașterii comportamentului celulei canceroase, studiile pe culturi de țesuturi și cele de cancer

experimental pe animale, descifrarea heterogenității populațiilor celulare canceroase și a mecanismelor intime ale procesului de metastazare, au favorizat și au permis explicarea pe baze biologice a limitelor tratamentului chimioterapic. S-au descoperit noi citostatice, s-a văzut beneficiul asocierii lor în cure precis stipulate ca doză și ritm de administrare, precum și momentul asocierii lor cu celelalte procedee de tratament. Rezultatele, dar și limitele și eșecurile nu au întârziat să se facă văzute și știute.

Imunologiei îi revine meritul de a fi arătat că organismul se apără și singur contra invaziei tumorale. S-au descifrat și se descifrează tot mai mult mecanismele și etapele de apărare imunologică antitumorală și s-au deschis și în acest sens noi perspective terapeutice. Dar, s-a văzut totodată că principalii factori de tratament în cancer se interferează cu reacțiile imunologice ale organismului. Actul operator, iradierea și chimioterapia antiblastică sînt toate cu efecte imuno-depresive. Iată deci pe de o parte beneficiul, aparent direct proporțional cu amplexarea gestului terapeutic, iar pe de altă parte efectele sale negative și nedorite, sigur și ele direct proporționale cu intensitatea gestului terapeutic.

Dar, în preocupările de oncologie clinică a mai apărut încă un element nou. Este vorba de preocupările legate nu numai de ameliorarea timpului de supraviețuire a bolnavului tratat, ci și de condițiile acestei supraviețuiri, de care depind în mare parte reinsertia familială și socială a bolnavilor. S-a conturat tot mai mult, atît din partea medicilor cît și a bolnavilor, noțiunea de „calitate“ a vieții, iar pentru unii „calitatea vieții“ a devenit un element mai important chiar decît acela al prelungirii timpului de supraviețuire. Or, sechelele mari și inerente ale unei intervenții chirurgicale lărgite sau supralărgite, ca de pildă tripla evidare ganglionară în cazul cancerelor mamare, purtarea unui anus contra-naturii definitiv în cancerele rectale, agastia cu toate fenomenele de digestie și de metabolism pe care le atrage cu sine, atiroidia după cancerele tiroidiene operate radical, sau radionecrozele și radiodistofiile cutanate după iradieri prea agresive, tulburările hematologice severe și imunodepresia gravă după curele intense cu citostatice, toate împreună au făcut ca noțiunea de „calitate a vieții“ pacientului canceros tratat să se contureze din ce în ce mai bine și să apară tot mai mult în prim plan. Or, tocmai acest fapt a făcut ca ideea agresivității terapeutice în cancer să fie trecută sub lupa unei evaluări mult mai precise și mult mai critice, iar pentru unele localizări să sufere modificări substanțiale, care apoi să ducă la o moderație terapeutică, fără ca să altereze semnificativ rezultatele în timp. Ne-am propus discutarea antitezei agresivitate-moderată terapeutică în cancer, cu speranța că experiența proprie dobîndită pînă acuma va putea contribui la formularea unor prime concluzii de atitudine mai fermă în fața bolnavului neoplazic.

Bolnavii canceroși pe care îi recepționăm în serviciile de specialitate se impart în 3 mari categorii, corespunzătoare în mare evoluției bolii canceroase. Ei se prezintă fie cu:

a) *Cancere localizate*, adesea greșit etichetate ca și *cancere în faze timpurii de evoluție*;

b) *Cancere evaluate loco-regionale*, cînd tumoarea a depășit organul gazdă, invadînd stațiile limfatice primare, sau invadînd direct organe de vecinătate prin penetrația tumorii primare;

c) *Cancerle metastazate*, cu evidență clinică a diseminării la distanță a tumorii primare.

Trecerea dintr-o formă în cealaltă este totdeauna premergătoare actului terapeutic, dar manifestarea clinică nu este totdeauna evidentă în momentul diagnosticării bolii. De aceea, mai ales la această categorie a cancerelor metastazate, un bilanț atent preterapeutic poate releva situația reală. Alteori, metastazele devin clinic evidente la diferite intervale de timp după tratamentul inițial al bolnavului, fapt care are atît o semnificație prognostică, cit și profunde implicații și explicații biologice, legate de diversitatea fazelor mecanismelor de metastazare. Or, aceste două ultime aspecte sub care ni se înfățișează bolnavii cu cancer metastazate, excluzîndu-i eficienței factorilor terapeutici pe cei care se prezintă de la început cu metastazele clinic manifeste, sînt cele care se pretează discuției dacă asupra lor trebuie focalizat un program terapeutic agresiv, înțelegînd prin aceasta atît agresivitatea locală a actului chirurgical, cit și pe cea a asocierii multimodale, sau dimpotrivă, obținem rezultate cu un plan terapeutic moderat, mult mai compatibil cu dezideratul menținerii „calității vieții” în perioada de supraviețuire după tratament.

În ceea ce privește *cancerle localizate* (grupa a) tratamentul local, de îndepărtare sau de distrugere a tumorii (cancerle viscerale, cancerle cutanate, mucoasa bucală și buze) ocupă locul primordial în planul terapeutic. Prin obținerea de relații suplimentare după examinarea histopatologică a piesei extirpate, stabilirea tipului histologic, gradul tumorilor, aspectul ganglionilor extirpați, evidențierea eventualei invazii tumorale vasculare, limfatice și tisulare peritumorale și la distanță de ea (exemplu, invazia mamelonului în cancerul mamar), determinarea receptorilor hormonal și celulari, vîrsta și condiția generală fizică a bolnavilor, mai ales asocierea cu alte stări patologice sau chiar fiziologice (concomitența sarcinei la femeile tinere), vor fi factorii determinanți în introducerea în planul terapeutic a unor tratamente adjuvante. Discuția referitoare la „agresivitate sau moderație” în tratamentele oncologice se pretează foarte bine și acestei categorii de bolnavi.

Din păcate însă, diagnosticarea bolnavilor în această fază lasă mult de dorit. Luată global, pe toate localizările, cancerle localizate ocupă un prea mic procent în rîndul bolnavilor canceroși. Este suficient să exemplificăm prin cancerul mamar, care în majoritatea statisticilor apare ca localizat în nu mai mult decît 40 % a cazurilor operabile cu tumori pînă la 4 cm diametru. Dar, cancerul gastric ne oferă relații mult mai proaste. Din totalitatea celor operabile, abia 10 % sînt localizate. Iată un indicator care ne explică de ce rezultatele terapeutice în timp sînt atît de slabe la 5 și 10 ani. Adîncirea cunoașterii procesului de metastazare ne dă explicații suficiente pentru a înțelege azi, de ce avem un procent relativ mare de diseminări în cancer aflate cu adevărat în stadii precoce în momentul diagnosticului. Stabilirea unui bilanț preterapeutic cit mai amănunțit și mai exact este absolut necesar pentru o încadrare stădială corectă a cazului și pentru stabilirea unui plan terapeutic adec-

vat. Diversitatea schemelor de stadializare pentru unele localizări arată că aceasta nu este chiar atât de ușor de realizat și că ea este adeseori deficitară. Dacă tratamentul trebuie individualizat fiecărui caz în parte, iar prognosticul urmează să se formuleze în funcție de o multitudine de factori, atunci apare evident faptul că identificarea unor elemente de risc sporit pentru recurența locală și diseminarea la distanță a bolii este obligatorie. Or, pentru realizarea acestui deziderat, trebuie corelate toate datele examenului clinic, ale examinărilor imagistica, morfologice, biochimice și imunologice. După instituirea tratamentului și consumarea primei secvențe terapeutice, se va face de fiecare dată o nouă reevaluare a rezultatelor obținute, aducându-se corelațiile necesare schemei terapeutice inițiale. Doar în felul acesta putem decide în final și la fiecare caz în parte, până unde trebuie să împingem agresivitatea tratamentului și unde trebuie să renunțăm la moderație.

În cancerele localizate și în cele loco-regionale, chirurgiei îi revine locul central în schema terapeutică. În corelație însă cu momentul, amploarea și rezultatele intervenției chirurgicale, se vor începe și celelalte tratamente asociate. *Care sînt cerințele chirurgiei oncologice?*

În primul rînd, chirurgia nu mai este de mult unicul factor de tratament al cancerului. În decursul deceniilor de mijloc ale secolului nostru și mai ales în ultimii 20—25 de ani, aspectele tratamentului chirurgical s-au schimbat mult. Întreaga strategie a tratamentului în cancer s-a schimbat datorită dezvoltării terapiei alternante, multi-modale. Ca și o consecință a diversificării controlului evoluției bolii canceroase, amploarea și extensia actului chirurgical au putut fi restrînsse. În unele localizări, cum este de exemplu cancerul mamar, după o perioadă de agresivitate crescută chirurgicală, cînd s-a recurs la dubla și tripla evidare ganglionară, rezultatele obținute au fost reevaluate și agresivitatea actului operator a fost restrînsă. S-a renunțat la tripla și chiar la dubla evidare, ajungîndu-se în final la intervențiile conservatoare de organ. Dar aceasta nu a fost posibil decît datorită familiarizării chirurgului cu istoria naturală a cancerului și fundamentarea intervenției chirurgicale pe baze biologice. Asocierile cu terapia iradiantă, hormono-terapia și chimioterapia au permis dezvoltarea acestor noi tendințe. S-a văzut că în cazul terapiei conservatoare de organ în cancerul mamar, atunci cînd sînt respectate strict indicațiile acestei operații, iradierea postoperatorie se focalizează asupra sînului operat, iar doza optimă și eficiență este de 50 Gy. Cu acest procedeu, boala localizată poate fi bine stăpînită, iar cerința de „calitate a vieții“ este respectată prin păstrarea integrității cosmetice a sînului operat fără alterarea în timp a rezultatelor oncologice. În aceeași măsură au apărut tendințe noi de restrîngere a agresivității chirurgicale în cancerele rectale datorită în primul rînd perfecționării mijloacelor de explorare. Tot mai multe cercetări insistă asupra reducerii limitate subumorale de rezecție, permițînd restabilirea tranzitului intestinal pe cale naturală, evitînd anusul contra naturii la tumorile rectului mijlociu. Dar, aceasta obligă la diagnosticarea lor în faze timpurii, de mici dimensiuni ale tumorii, atunc cînd infiltrația tumorală parietală nu a depășit încă prea mult zona perilezională. În mod asemănător se pun azi probleme și în cancerul tiroidian și în parte în cel gonital la femei și cel testicular la bărbați.

Alegerea tipului de operație și a extensiei acesteia se face în primul rând în funcție de gradul de întindere a tumorii, a diseminării regionale sau le distanță a ei, necesitatea restabilirii unei funcții întrerupte, a suprimării durerii sau în simplul scop de reducere a masei tumorale pentru a o face mai accesibilă terapiei adjuvante. După Steven A. Rosenberg rolul chirurgiei în tratamentul bolnavului canceros se orientează azi în 6 direcții:

1. *Chirurgia radicală* a cancerului primar cu selectarea amplorii agresivității actului operator și integrarea operației în celelalte modalități de tratament.

2. *Chirurgia reduțională* de masă tumorală, cu adresabilitate electrică cancerului de ovar și sarcomului Burkitt, favorizând terapia adjuvantă.

3. *Ablația metastazelor unice*, cu intenție curativă, se adresează cancerelor diseminate, dar care prezintă condiția favorabilă a extirpării radicale a focarului secundar. Desigur că, pentru diseminarea subclinică existentă în marea majoritate a acestor cazuri se impune asocierea unei terapii adjuvante. Iată un exemplu de agresivitate terapeutică oncologică sporită, urmată adesea de rezultate de durată.

4. *Chirurgia pentru tratamentul unor urgente* de cauză oncologică ca: ocluzii intestinale prin compresiuni tumorale, hemoragii etc. Aici, chiar în condițiile unor degradări biologice ale organismului, consecutiv evoluției îndelungate a bolii de fond și a apariției complicației, agresivitatea terapeutică bine dozată și individualizată de la caz la caz, poate fi salvatoare pentru viața bolnavului.

5. *Chirurgia paliativă*, cu efect decompresiv sau cu efect clinic de încetinire a evoluției bolii sau de ameliorare a stării generale și de preîntâmpinare a unor complicații mecanice, ca de exemplu rezecția de rect tip Hartmann în cancerul rectal stenozant la vîrstnici sau cu metastaze hepatice mici.

6. *Chirurgia reparatoare și reconstructivă*, care cu prețul unor agresiuni chirurgicale repetate pot îndepărta sechelele terapiei multimodale, ca de exemplu radiodistrofiile și radionecrozele sau repunerea anusului contra-naturii cu refacerea continuității digestive în cazul rezecțiilor Hartmann.

Chirurg oncolog se va putea numi numai acela care, dobîndind cunoștințele necesare de cinetică și de biologie moleculară a celulei canceroase, va înțelege întregul mecanism al procesului de metastazare și va cunoaște principiile generale ale acțiunii antiblastice a radiațiilor, efectele secundare ale acestora precum și ale medicației citostatice. El va ști să aleagă între cele 3 alternative care-i stau în față:

1. Selectarea bolnavilor care vor beneficia numai de actul chirurgical;

2. Alegerea tratamentelor locale care induc un echilibru optim între cura locală a tumorii și efectele morbide, sechelare ale actului chirurgical asupra calității vieții pacientului;

3. Va ști să colaboreze cu ceilalți specialiști în vederea formulării unui program terapeutic multimodal, care să exercite asupra bolnavului un control optim atât asupra tumorii primare, cât și asupra diseminării ei la distanță.

John Hunter — strălucitul chirurg al secolului XVIII spunea: „Chirurgia este ca un sălbatic înarmat care încearcă să realizeze prin forță ceea ce un om civilizată ar realiza prin stratagemă“. Stratagama civilizației contemporane în boala canceroasă vine de la cercetările de biologie moleculară și de cancer experimental, vine din laboratoarele de biochimie care au pus în evidență markerii tumorali, deschizători de noi perspective, mai ales în urmărirea postterapeutică a bolnavilor canceroși, vine din laboratoarele de hormonologie și din cele de imunologie, care ne oferă noi posibilități de tratament în viitor. Anatomia patologică rămâne însă în continuare principalul asociat al clinicianului și, în funcție de rezultatele acestuia, se va orienta în mare parte tratamentul complex postoperator cu agresivități crescute sau a unei moderații terapeutice, fără alterarea sau cu îmbunătățirea rezultatelor la distanță. Despre factorii generali care orientează tratamentul multimodal, mai ales al cancerelor localizate și regional diseminate, dar și al cancerelor cu metastaze apărute în perioada de urmărire postterapeutică, factori generali rezultați din cercetările fundamentale de biologie și de istorie naturală a cancerelor, vor trebui să vorbească, la rîndul lor, diverșii specialiști, activi atît în clinică, cît și în cercetarea oncologică.