

Rak ledvic

Tanja Čufer

Epidemiologija raka ledvic

Rak ledvic je tretji rak po pogostnosti med genitourinarnimi raki, sledi raku prostate in raku sečnega mehurja. Incidenca bolezni narašča, po podatkih registra raka je leta 2001 v Sloveniji znašala 11,5/100.000 moških in 6,1/100.000 žensk. Rak ledvic prizadene večinoma starejšo populacijo, pojavnost je največja med petdesetim in sedemdesetim letom življenja, nekoliko pogosteje pa za tem rakom zbolevalo moški.

Skoraj polovica rakov ledvic se še vedno odkrije v napredovali fazi bolezni, ko se je bolezen že razširila lokalno ali pa v oddaljene organe. Ob tem je večina bolnikov asimptomatskih ali pa se bolezen kaže z neznačilnimi težavami, kot so utrujenost, splošno slabo počutje, slabost in nočno potenje. Klasičen trias s trebušno maso, bolečino ledveno in hematurijo se pojavi samo pri 5–10 % bolnikov v napredovalem stadiju bolezni. Zaradi pogostejše uporabe ultrazvočnih preiskav trebuha se delež bolnikov z boleznijo, odkrito v zgodnjem, lokaliziranem stadiju, povečuje in ponekod v Evropi znaša že okoli 70 %. Kljub radikalnemu kirurškemu zdravljenju se tudi pri okoli polovici teh bolnikov čez leta pojavijo oddaljeni zasevki in bolezen postane neozdravljiva. Petletno preživetje bolnikov z omejeno boleznijo je značilno boljše od preživetja bolnikov z lokalno razširjeno ali razsejano boleznijo; po podatkih podatkovne baze SEER znaša 89 %, 61 % in 9 % (<http://www.seer.cancer.gov>). Po podatkih raziskave EUROCARE je bilo petletno preživetje bolnikov z rakom ledvic, ki so zboleli in bili zdravljeni v obdobju 1990–94, v Evropi 56 %, v Sloveniji pa 45 %.

Najpogostejši rak ledvic je karcinom ledvičnih celic, ki vznikne iz epitelija ledvičnih tubulov. Daleč najpogostejši histološki tip je svetlocelični karcinom ledvičnih celic, za katerega se je (ker je mikroskopsko podoben skorji nadledvičnice) v preteklosti uporabljal naziv hipernefrom. Med redkejšje histološke tipe karcinoma ledvičnih celic spadajo papilarni karcinom (10 %), kromofobni karcinom (5 %), karcinom Bellinijevih vodov (< 1 %) in izjemno redek medularni karcinom, v približno 5 % pa karcinoma ledvičnih celic ni mogoče natančneje klasificirati. Seveda lahko v ledvicah poleg karcinoma vzniknejo tudi drugi raki, kot so nefroblastom, sarkomi, limfomi in drugi.

Med nevarnostne dejavnike, ki nekoliko povečajo tveganje zbolevanja za rakom ledvic, spadajo kajenje, prevelika telesna teža (zlasti pri ženskah), izpostavljenost azbestu ter vnetja genitourinarnega trakta. Vendar pa nobeden od naštetih dejavnikov ne vpliva na zbolevanje toliko, da bi bilo mogoče z ukrepi primarne preventive bolezni v

pomembni meri preprečevati. Tudi zgodnje odkrivanje bolezni s presejanjem zaradi pomanjkanja preprostih in specifičnih metod odkrivanja ter razmeroma majhne incidence tega raka v populaciji za zdaj ni izvedljivo. Tako je za obvladovanje bremena tega raka edino in zelo pomembno ustrezno zdravljenje.

Napovedni dejavniki poteka bolezni

Najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni je njena razširjenost. Bolniki z lokalno napredovalo boleznijo, ki se je razširila v okolno žilje (ledvično veno ali veno kavo) in/ali v regionalne bezgavke, imajo značilno slabšo prognozo od bolnikov, pri katerih je bolezen še omejena na ledvico in njeno kapsulo. Še slabšo prognozo imajo bolniki z oddaljenimi zasevki. Razsejani rak ledvic je neozdravljiva bolezen, preživetje bolnikov je predvsem odvisno od obsega bolezni (število metastatskih lokalizacij) in lokalizacije zasevkov (bolniki z zasevki v jetrih, ČŽS ali kosteh imajo slabšo prognozo). Značilno pa na prognozo vplivajo tudi bolnikovo stanje zmogljivosti (performance status), izguba telesne teže, prosti interval bolezni ter laboratorijske značilke, kot so povečanje sedimentacije, označevalca LDH v serumu in znižanje hemoglobina. Napovedni dejavnik poteka razsejane bolezni je tudi histološka stopnja malignosti tumorja (gradus), ki je danes žal še vedno edina standardno določena biološka lastnost vsakega posameznega tumorja.

Tabela 1. Klasični napovedni dejavniki raka ledvic.

Obseg bolezni (stadij po TNM)
Histološki tip tumorja s stopnjo malignosti (gradus)
Prosti interval bolezni (od prvega zdravljenja do razvoja bolezni)
Obseg in mesto zasevkov (pri razsejani bolezni)
Stanje zmogljivosti in splošno bolnikovo stanje (performans status)
Lab. parametri: SR, LDH, Hb

Zdravljenje nerazsejane bolezni

Najustreznejše in najučinkovitejše zdravljenje omejenega raka ledvic je radikalna nefrektomija. Če je bolezen omejena na ledvico, ne prerašča ledvične ovojnice in ne raste v lokalne vene in bezgavke, omogoča kirurško zdravljenje okoli 80 % možnosti za pet-, desetletno preživetje brez ponovitve bolezni, kar za veliko večino bolnikov pomeni ozdravitev, Čeprav ni povsem izključeno, se bolezen po desetih letih ali več le redko ponovi. Tudi v primeru lokalno napredovale bolezni, ki prerašča kapsulo ledvice in/ali zaseva v lokalne vene ter bezgavke, je

Tabela 2. Trenutno pričakovano 5-letno preživetje bolnikov glede na razširjenost bolezni ob diagnozi.

Omejena	Lokalno razširjena	Razsejana
Okoli 80 %	Okoli 60 %	Okoli 9 %

smiselna radikalna odstranitev ledvice in rakavega tromba iz vene ter odstranitev regionalnih bezgavk. Ta poseg daje bolnikom okoli 60 % možnosti ozdravitve. Ker je hipernefrom po navadi zelo dobro prekrvavljen tumor, pred kirurškim zdravljenjem tumorja pogosto emboliziramo, da bi tako zmanjšali tumor in možnosti za morebitne zaplete operativnega posega.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje z zdravili, s citostatiki in/ali imunomodulatorji, se za zdaj ni izkazalo za uspešno. Glede na izsledke velikih randomiziranih kliničnih raziskav to zdravljenje ne izboljša preživetja bolnikov, zdravljenih z radikalno kirurgijo. Enako velja tudi za obsevanje.

Zdravljenje razsejane bolezni

Potek razsejane bolezni je pri raku ledvic zelo različen. Pri nekaterih bolnikih bolezen zelo hitro napreduje, se ne odzove na nobeno zdravljenje in se hitro konča s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih bolezen zelo počasi ali pa sploh ne napreduje, brez specifičnega zdravljenja lahko taki bolniki več let živijo normalno, brez posebnih težav. To velja zlasti za rake nizke malignostne stopnje z zasevki v pljučih in/ali mehkih tkivih in za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti. Pri večini pa pride v nekaj letih do rasti zasevkov in kliničnih težav, ki zahtevajo zdravljenje. Rak ledvic je eden redkih rakov, kjer so opisane spontane remisije ali celo popolno izginotje bolezni brez zdravljenja, delež teh čudežnih ozdravitev naj bi znašal okoli 1 %, po nekaterih opažanjih tudi do 7 %. Razlog za te ozdravitve naj bi ležal v zelo veliki imunski odzivnosti tega raka in prav imunski mehanizmi naj bi pri teh zazdravitvah odigrali ključno vlogo. Zato ne preseneča, da se je imunoterapija do sedaj izkazala za uspešnejšo od citostatskega ali hormonskega zdravljenja raka ledvic.

Tabela 3. Nova tarčna zdravila v kliničnem preizkušanju za raka ledvic.

Zdravila usmerjena proti	Ime zdravila
Tvorbi žilja na splošno	Talidomid
Receptorju za žilni rastni dejavnik (VEGFR)	Bevacuzimab
Številnim žilnim rastnim dejavnikom	SU11248
Inhibitorji Raf-kinaze	Bay 43-9006
Inhibitorji mTOR	CCI 779

V nasprotju s številnimi drugimi raki, kjer citostatsko zdravljenje omogoča ozdravitev ali pa vsaj dolgotrajno zazdravitev, se citostatiki niso izkazali za učinkovita zdravila pri raku ledvic. Razlog je verjetno v veliki izraženosti p-glikoproteina, beljakovine, zadolžene za črpanje strupenih lipofilnih substanc iz celic, na membrani normalnih in rakavih celic ledvičnih tubulov. Po pričakovanju so določeno stopnjo učinkovitosti pokazali citostatiki, ki niso substrat za p-glikoprotein, kot so vinblastin, 5-fluorouracil in gemcitabin. Zlasti kombinacija gemcitabina in 5-fluorouracila omogoča razmeroma velik, okoli 30 % delež remisij s približno 12-mesečnim srednjim

preživetjem bolnikov. Tudi peroralni citostatik kapecitabin, ki se šele v tumorju spremeni v aktiven citostatik 5-fluorouracil, ima, kot kažejo prvi izsledki faze II klinične raziskave, primerljivo učinkovitost ob manjši toksičnosti. Klinične raziskave učinkovitosti in varnosti posameznih citostatikov in/ali njihovih kombinacij ter kombinacij z drugimi vrstami imunoterapije še vedno potekajo. Vendar ostaja dejstvo, da je rak ledvic bolezen, ki je dokaj neodzivna na citostike.

Rak ledvic ima pogosto izražene hormonske receptorje, zato se je v preteklosti občasno uporabljalo tudi hormonsko zdravljenje. Čeprav so posamezne raziskave faze II pokazale določeno učinkovitost hormonskega zdravljenja, pa se glede na to, da so citokini učinkovitejši, danes ne priporoča več.

Veliko obetavnejše od citostatskega in hormonskega zdravljenja je pri raku ledvic zdravljenje s citokini in novimi tarčnimi biološkimi zdravili. Najpomembnejši biološki zdravili, na katerih še vedno temelji zdravljenje razsejanega raka ledvic, sta citokina interferon-alfa (INF- α) in inetrlevkin-2.

Interferon-alfa je najbolj raziskan in najučinkovitejši interferon za zdravljenje raka ledvic. Deluje tako, da poveča razpoznavnost rakavih celic za T-limfocite in celično imunost. Dajemo ga lahko podkožno, v mišico ali v veno. Razlik v učinkovitosti zdravila glede na pot injiciranja ni. Priporočeni odmerki so od 20 do 40 x 10⁶ enot na teden, v vsakodnevnih ali redkejših odmerkih. S tem zdravljenjem dosegamo popolno ali delno izginotje zasevkov (remisijo bolezni) pri okoli 30 % bolnikov, remisije v povprečju trajajo okoli 10 mesecev, srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z interferonom, pa je okoli 13 mesecev. Preživetja bolnikov s popolnim izginotjem zasevkov so v povprečju daljša od leta dni in priporočljivo je – če neželeni učinki to dopuščajo – z zdravljenjem nadaljevati, dokler je učinkovito. Zdravljenje zazdravi predvsem bolezen v pljučih, manj v bezgavkah, pri zasevkih v osrednjem živčevju pa ni učinkovito.

Zdravljenje z interferonom spremljajo takojšnji in pozni neželeni učinki. Med takojšnjimi so zelo pogosti zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol in splošno slabo počutje, med kroničnimi pa utrujenost, slabost in neješčnost. Velika večina bolnikov ima ob začetku zdravljenja z interferonom nekaj ur po aplikaciji zdravila zmerno do močno izraženo mrzlico, zvišano telesno temperaturo, potenje in slabo počutje. Težave je moč znatno omiliti z redno uporabo paracetamola na dan aplikacije interferona. Stopnja in teža takojšnjih neželenih učinkov se pri večini bolnikov med zdravljenjem postopoma zmanjšujeta, medtem ko se kronični neželeni učinki stopnjujejo.

Interlevkin-2 je citokin iz skupine interlevkinov, ki deluje prek aktivacije T-limfocitov in celic ubijalk. Interlevkin, apliciran intravenozno v bolusu, se je v raziskavi faze II, ki jo je leta 1985 objavil Rosenberg s sodelavci, izkazal za praktično enako učinkovitega kot interferon. Delež zazdravitev je prav tako okoli 30 %, pri okoli tretjini bolnikov je mogoče doseči dolgo popolno remisijo. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih z interlevkinom-2 (IL-2), je

bilo v kliničnih raziskavah okoli 12 mesecev. Z velikimi odmerki IL-2 je mogoče doseči večji delež remisij bolezni kot s standardnimi, a to ne vodi v daljše preživetje. Glede na pogoste in močno izražene neželene učinke velikih odmerkov IL-2 se takšno zdravljenje za zdaj ne priporoča. Ob takojšnjih neželenih učinkih, ki so podobni kot pri zdravljenju z interferonom, pa je zdravljenje z IL-2 pogosto povezano z dodatnimi hudimi neželenimi učinki, kot so sindrom povečane žilne propustnosti, hipotenzija in kardiovaskularna odpoved. Učinkovito in varno pa je zdravljenje z IL-2 v obliki podkožnih injekcij.

Kombinirano zdravljenje z interferonom in IL-2 sicer poveča delež remisij bolezni, vendar pa ob povečani toksičnosti bolnikom ne podaljša preživetja, zato se v standardnem zdravljenju ne priporoča. V okviru kliničnih raziskav se preučujejo tudi kombinacije citokinov in citostatskega zdravljenja. Zlasti obetavna je kombinacija interferona, IL-2 in citostatika 5-fluorouracila, katere učinkovitost in varnost v primerjavi s standardnim zdravljenjem z interferonom v okviru velike klinične raziskave preučuje Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (EORTC).

Glede na to, da je metastatski rak ledvic neozdravljiva bolezen, se je treba pri zdravljenju ves čas zavedati, da je ob podaljševanju življenja zelo pomembna tudi kakovost bolnikovega življenja. Zato je kombinirano zdravljenje, ki ga pogosto spremljajo hudi neželeni učinki, za zdaj rezervirano za izbrane bolnike v dobrem telesnem stanju in brez spremljajočih bolezni, pri katerih ni pričakovati težjih neželenih učinkov.

Rak ledvic je eden redkih rakov, kjer je tudi pri razsejani bolezni smiseln razmislek o odstranitvi primarnega tumorja in/ali oddaljenih zasevkov. Pri bolnikih v dobrem telesnem stanju in z omejenim obsegom zasevkov so po kirurški odstranitvi primarnega tumorja in zasevkov opazovali dolgotrajno zazdravitev ali celo ozdravitev. Veliko bolnikov po odstranitvi primarnega tumorja in solitarnega zasevka preživi pet, deset let brez ponovitve bolezni.

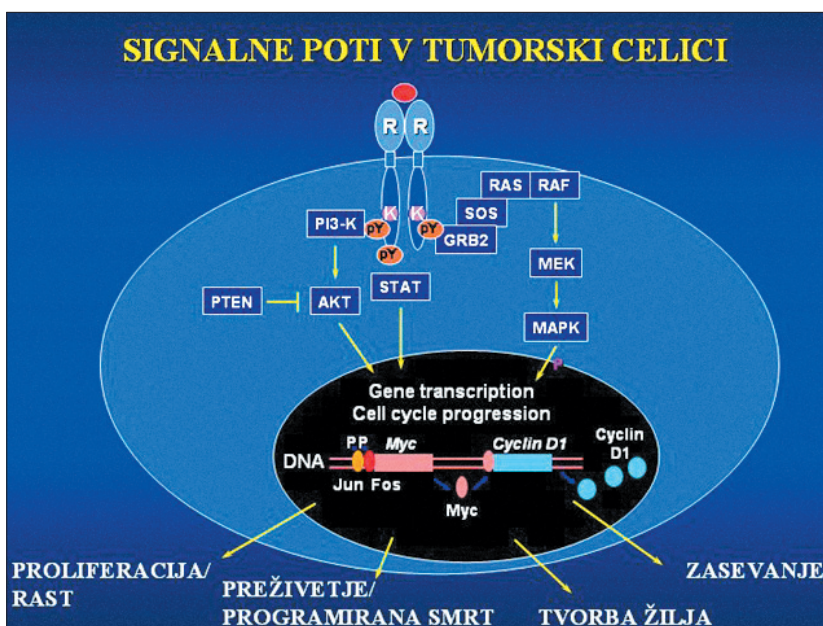
Nova biološka zdravila

Rak ledvic je eden najbolj prekravljenih tumorjev. Zato ne preseneča, da so pri tem raku zelo učinkovita prav zdravila, usmerjena proti rastju žilja v tumorju in njegovi okolici. Zdravilo talidomid, ki se je pred desetletji uporabljalo pri nosečnicah in je bilo zaradi teratogenosti prepovedano za uporabo, so pred leti znova začeli preučevati v onkologiji. Zdravilo deluje proti tvorbi novega žilja in pri bolnikih z napredovalim rakom ledvic, kot kažejo raziskave, ustavi rast zasevkov pri okoli 10 % bolnikov, že zdravljenih z interferonom.

Za zelo učinkovite se glede na prve izsledke kažejo zdravila, ki delujejo na za žilni endotelijski rastni dejavnik VEGF (vascular endothelial growth factor) ali

njegov receptor, ga zavrejo in tako preprečijo rast žilja in zasevanje tumorskih celic. Bevacuzimab je protitelo proti VEGF in prepreči aktivacijo številnih encimskih poti, ki vodijo v proliferacijo žilja, migracijo celic ter rast in zasevanje tumorskih celic. V klinični raziskavi je to zdravilo pri bolnikih z napredovalim rakom ledvic v primerjavi s placebom vodilo v podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni, razlik v celokupnem preživetju pa do sedaj še niso dokazali.

Ob zdravilih, usmerjenih na žilne rastne dejavnike, pa prvi izsledki kažejo, da so pri raku ledvic zelo učinkovita tudi druga biološka zdravila. Velik delež remisij in zazdravitev je, kot kažejo prvi izsledki, pri tej bolezni mogoče doseči tudi z zdravljenjem s protitelesi ali tirozin kinaznimi inhibitorji, usmerjenimi proti številnim rastnim dejavnikom, kot so dejavniki iz družine VEGFR, EGFR (epidermalni rastni dejavniki), in z zdravili, ki zavrejo celične poti, vezane na Raf-kinazo, mTOR in druge. S posameznimi zdravili in/ali kombinacijami trenutno potekajo številne klinične raziskave. Dosedanji izsledki kažejo na veliko učinkovitost zlasti dveh zdravil, SU 011248 in BAY 43-9006 (sorafenib). Obe zdravili sta mali molekuli, inhibitorja tirozin kinaze, ki delujeta proti rasti žilja tako, da zavirata delovanje rastnih dejavnikov za rast žilja. Sorafenib dodatno tudi zavre tki. Raf signalno pot v rakavih celicah, ki je odgovorna za nekontrolirano rast rakavih celic samih. Na največjem letnem svetovnem kongresu klinične onkologije, ASCO 2005, so bili predstavljeni prvi izsledki dveh velik randomiziranih kliničnih raziskav s tema zdraviloma, ki kažejo na izjemno učinkovitost obeh zdravil. Z obema zdravili je mogoče doseči popolno ali delno izginotje zasevkov pri kar tretjini bolnikov, pri tretjini pa stagnacija bolezni, čas zazdravitev pa traja okoli 8 mesecev. Nobeno do sedaj uporabljano zdravilo še ni bilo tako učinkovito pri raku ledvic. Izsledki velike randomizirane raziskave faze III, ki je primerjala učinkovitost sorafeniba s placebom kažejo na značilno, tri mesečno podaljšanje preživetja brez



progrsa bolezni in trend k boljšemu celokupnemu preživetju bolnikov, ki so prejeli sorafenib po progresu of predhodnem zdravljenju z interferonom. V teku je tudi pomembna randomizirana klinična raziskava, ki bo odgovorila na vprašanje ali vodi takojšnje, prvo zdravljenje z biološkim zdravilom, SU 011248 v primerjavi z interferonom, k boljšemu preživetju bolnikom z napredovalim rakom ledvic. Za dokončno sodbo o učinkovitosti in varnosti novih bioloških zdravil za rak ledvic je treba počakati na končne izsledke teh raziskav, do takrat pa je etično in smiselno ta zdravila še vedno uporabljati samo v okviru nadzorovanih kliničnih raziskav.

Sklep

Dejstvo je, da prihajajo nova učinkovita zdravila, ki bodo napredovali rak ledvic iz praktično neozdravljive bolezni spremenila v zazdravljivo bolezen. Upravičeno je pričakovati, da se bo rak ledvic priključil skupini rakov, ki jih je tudi v napredovali fazi mogoče zazdraviti ali celo ozdraviti, kot so rak dojke, rak debelega črevesa in še nekateri drugi. Pri dobri učinkovitosti tega zdravljenja je pomembno razpoznati biološke lastnosti vsakega posameznega raka. Na tem področju prav tako potekajo

številne bazične in tudi že klinične raziskave, ki bodo omogočile boljšo razpoznavo molekularnih označevalcev raka ledvic in temu prilagojeno, na določeno tarčo usmerjeno zdravljenje.

Priporočeni viri:

1. Linehan WM, Shipley WU, Parkinson DR. Cancer of the kidney and ureter. In: DeVita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997: 1541–616.
2. Sternberg CN. Cancers of the genitourinary tract. V: Cavall F, Hansen HH, Kaye SB (eds). Textbook of Medical Oncology. 2nd ed. London: Martin Dunitz 2000: 309–345.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetja bolnikov z rakom v Slovenij. 1983–1997. Onkološki inštitut Ljubljana; 2003.
4. De Mulder PHM, van Herpen CML, Mulders PAF. Current treatment of renal cell carcinoma. Ann Oncol 2004; 15: 319–328.