

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA LEDVIC

Breda Škrbinc

POVZETEK

Rak ledvic sicer sodi med redke vrste raka, vendar je inoperabilne ter razsejane oblike bolezni še vedno precej – v več kot 50 % primerov. Zaradi neodzivnosti raka ledvic na sistemsko citostatsko in na hormonsko zdravljenje napredovale bolezni do nedavnega nismo mogli uspešno obvladovati. Na voljo smo imeli le imunomodulacijsko zdravljenje, ki pa je bilo učinkovito le pri slabi desetini bolnikov. Napredek v poznavanju biologije raka ledvic je v zadnjem desetletju privedel do odkritja učinkovitih tarčnih zdravil za sistemsko zdravljenje napredovelega raka ledvic, ki danes omogočajo učinkovito zdravljenje večine bolnikov z napredovalo boleznijo in tudi doseganje zadovoljive kakovosti njihovega življenja. Bolnike z napredovalim rakom ledvic tako danes že zdravimo individualno prilagojeno, kar pomeni kar najbolj ustrezno tarčno zdravljenje glede na kombinacijo bolnikovih posebnosti, naravo njihove metastatske bolezni in posebnosti posamičnega tarčnega zdravila.

UVOD

Rak ledvic sodi med redke vrste raka. Pogostost te bolezni pri odraslih je 2–3 % vseh primerov raka. Približno 35 % bolnikov z rakom ledvic ima ob postavitvi diagnoze inoperabilno, lokalno napredovalo bolezen (15 %) oziroma razsejano bolezen (25 %). Pri kar 50 % bolnikov s sprva lokalno omejeno boleznijo se kljub uspešnemu kirurškemu zdravljenju razvije razsejana oblika bolezni, pri veliki večini (85 %) v prvih treh letih po operaciji primarnega tumorja. Po podatkih Registra raka je v Sloveniji v letu 2007 za rakom ledvic na novo zbolelo 270 bolnikov, od njih okrog 35 % z lokalno napredovalo oziroma z razsejano obliko bolezni (1).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIC

Rak ledvic je praktično neobčutljiv na kemoterapijo pa tudi na hormonsko zdravljenje. Pri bolnikih z lokalno napredovalim in razsejanim rakom ledvic smo tako desetletja imeli zelo omejene možnosti sistemskega zdravljenja. Na podlagi kliničnih opažanj o spontani regresiji zasevkov pri 1–6 % bolnikov

z manjšim obsegom metastatske bolezni in pa na podlagi sicer neprepričljivih rezultatov nekaj kliničnih raziskav je sistemsko zdravljenje bolnikov z rakom ledvic več kot dve desetletji slonelo na imunomodulacijskem zdravljenju. Osnovno imunomodulacijsko zdravljenje je potekalo v obliki večkrat tedenskih podkožnih aplikacij interferona alfa in je bilo učinkovito le pri 10–20 % zdravljenih. V nekaterih centrih so potekale tudi raziskave imunomodulacijskega zdravljenja s precej bolj toksičnim interleukinom II, ki je pri skrbno izbrani skupini bolnikov dosegal bistveno boljše preživetje brez napredovanja bolezni kot interferon alfa.

Tarčno zdravljenje

Boljše poznavanje biologije ledvičnega raka je v zadnjih letih privedlo do razvoja učinkovitih tarčnih zdravil. V prvi vrsti ga je omogočilo odkritje biološke vloge onkogenega von Hippel-Lindau (VHL), ki je pri večini bolnikov s sporadično obliko raka ledvic mutiran oz. zaradi epigenetskih modifikacij zavrt. Proteinski produkt gena VHL je sicer eden ključnih dejavnikov uravnavanja odziva ledvičnega parenhima na stanje tkivne oksigenacije. V razmerah normoksemije proteinski kompleks VHL inhibira sistem transkriptorskih proteinov za številne rastne dejavnike, ki med drugim spodbujajo tudi tkivno proliferacijo in angiogenezo (žilni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), iz trombocitov izhajajoči rastni dejavnik (PDGF), transformirajoči rastni dejavnik alfa (TGF α), eritropoetin...). V hipoksiji inhibicijsko delovanje proteinskega kompleksa VHL popusti, spodbujeni rastni dejavniki pa omogočijo prilagoditev ledvičnega parenhima hipoksičnemu okolju. Enak učinek, torej stimulacijo številnih rastnih dejavnikov, ima ob pojavu raka ledvic tudi zaradi mutacije inaktivirani gen VHL, le da v tem primeru ni uravnalnega mehanizma, ki bi zamejil nenadzorovano spodbujanje rastnih dejavnikov, kar končno privede do nastanka raka ledvic (2).

Za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim in metastatskim rakom ledvic imamo trenutno na voljo zdravila iz skupine tirozinkinaznih inhibitorjev (sunitinib, sorafenib, pazopanib), zdravila iz skupine inhibitorjev mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – torisel in everolimus – ter monoklonsko protitelo bevacizumab, ki ga uporabljamo v kombinaciji z interferonom alfa.

Tirozinkinazni inhibitorji so peroralna zdravila, ki zavirajo delovanje tirozinkinaznih receptorjev (VEGFR, PDGFR, TGF α), pomnoženih na površini tumorskih celic. Zaviralci tirozinkinaze delujejo na tumor pretežno citostatsko, in sicer neposredno z zavoro celične rasti in razmnoževanja, in pa posredno z zaviranjem tumorske angiogeneze, kar je pri raku ledvic, ki je izrazito dobro ožiljen malignom, zelo pomemben tarčni mehanizem. Sunitinib in pazopanib sta indicirana v prvi liniji zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom ledvic z dobro in srednje dobro prognozo, sorafenib pa v drugi liniji

po poprejšnjem imunomodulacijskem zdravljenju z IF α oziroma z IL-II. V izbranih primerih je sorafenib indiciran tudi kot alternativa v prvi liniji zdravljenja bolnikov z dobro in srednje dobro prognozo (3–6).

Naslednja skupina tarčnih zdravil za bolnike z napredujočim rakom ledvic so inhibitorji mTOR, znotrajcelični tirozinkinazni inhibitorji, ki delujejo na ravni prevajanja signalov tirozinkinaznih receptorjev s celične površine. Temsirolimus je indiciran v prvi liniji zdravljenja bolnikov s slabo prognozo, everolimus pa v drugi liniji po poprejšnjem zdravljenju s tirozinkinaznimi inhibitorji ali kombinacijo bevacizumaba in IF α . Zdravilo temsirolimus je na voljo le v parenteralni obliki, everolimus pa je peroralno zdravilo (7, 8).

Bevacizumab je še eno tarčno zdravilo iz skupine zaviralcev angiogeneze, ki je indicirano v prvi liniji sistemskega zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom ledvic z dobro in srednje dobro prognozo. Gre za rekombinantno humanizirano protitelo, ki veže cirkulirajoči protein VEGF in s tem prepreči njegovo vezavo na receptorje (VEGFR), s tem pa v nadaljnjem zavre signalne celične poti, ki jih uravnava VEGF. Tudi to zdravilo je v parenteralni obliki, kombiniramo pa ga s podkožnimi injekcijami interferona alfa (3–6).

Zdravljenje napredujočega raka ledvic s tarčnimi zdravili, ki je praviloma kronično, pri večini bolnikov vsaj občasno povzroči tudi neželene učinke. Ti so resda večinoma blagi do zmerni, pogosteje prej neprijetni kot nevarni, občasno pa vseeno pomembno poslabšajo, v izjemno redkih primerih pa tudi ogrozijo življenje. Največkrat gre za poslabšanje splošnega počutja (utrujenost, nemoč, spremembe razpoloženja, motnje spanja), za motnje delovanja prebavil (spremembe okusa, ustna sluznica postane občutljiva, inapetenca, slabost, bruhanje, meteorizem, driske/zaprtje), za motnje delovanja krvožilnega sistema (arterijska hipertenzija, srčno popuščanje, tromboembolični dogodki, pogostejše krvavitve), za spremembe na koži in na lasišču (kožni izpuščaji, suha/srbeča in občutljiva koža, hiperkeratoza, kožne diskoloracije, palmoplantarna dizestezijska), za hormonske (hipotireoza) in še nekatere druge motnje. Pogosto povzročijo tudi patološke laboratorijske izvide, kot so anemija, nevtropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperurikemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, zvečane vrednosti amilaze in lipaze in še nekatere druge, ki pa v zdravljenju z inhibitorji tirozinkinaznih receptorjev pretežno nimajo večjega kliničnega pomena, so pa pogosto klinično pomembni v okviru zdravljenja z inhibitorji mTOR, kar večinoma terjajo tudi dodatno medikamentno ukrepanje (9).

Z naštetimi vrstami tarčnega zdravljenja, pogosto tudi z zaporednim tarčnim zdravljenjem, številnim bolnikom, ki bi bili pred ero tarčnih zdravil zdravljeni zgolj podporno, danes pomembno izboljšamo preživetje in jim kljub mnogim potencialnim neželenim učinkom zdravljenja zagotovimo tudi dobro življenje. Kljub vsemu pa optimalnega zdravila oziroma kombinacije ali zaporedja

zdravil za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom ledvic še ni. Strokovna vprašanja, na katera še iščemo odgovore v aktualno potekajočih kliničnih raziskavah, so kako, v kakšnem zaporedju ali tudi v kakšnih kombinacijah čim bolj učinkovito uporabiti obstoječa in prihajajoča tarčna zdravila in pa kdaj začeti tarčno zdravljenje – kakšna je pri bolnikih s karcinomom ledvic vloga dopolnilnega tarčnega zdravljenja. Ker gre pri vseh oblikah sodobnega sistemskega zdravljenja bolnikov z napredovalim rakom ledvic za dolgotrajno zdravljenje (več mesecev do več let), sta posebnega pomena pri tem tudi obseg in stopnja izraženosti neželenih učinkov zdravljenja. Že sedaj v okviru obstoječega, relativno ozkega spektra tarčnih zdravil izbiramo vrsto zdravljenja, ki je kar najbolj prilagojeno bolniku. Upoštevamo stanje bolnikove maligne bolezni, bolnikove spremljajoče bolezni in jemanje drugih zdravil ter iz tega izhajajoče možne medikamentne interakcije ter pričakovane neželene učinke tarčnih zdravil. Predvidevamo, da bo mogoče že v bližnji prihodnosti z razvojem novih generacij tarčnih zdravil načelo bolniku prilagojenega zdravljenja še bistveno izpopolniti (10).

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 185–7.
3. Samlowski WE, Vogelzang NJ. Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Opin Emerg Dr* 2007; 12 (4): 605–18.
4. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: Current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67 (9): 1257–64.
5. Di Lorenzo G, Autorino R, Sternberg CN. Metastatic renal cell carcinoma: Recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009; 56 (6): 959–71.
6. Gore MA. Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 9): ix87–8.
7. Motzer JR, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116 (18): 4256–65.
8. Schmidinger M, Zielinski CC. Novel agents for renal carcinoma require novel selection paradigms to optimise first-line therapy. *Cancer Treatment Rev* 2009; 35: 289–96.
9. Rini BJ. Metastatic renal cell carcinoma: Many treatment options, one patient. *Clin Oncol* 2009; 27: 3225–34.
10. Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: Integrating new guidelines and recommendations. *BJU Int* 2009; 103 (5): 572–7.