

# REDKI RAKI

## Rare cancers

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., spec. internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

cgrasic@onko-i.si

### IZVLEČEK

Redki raki so po evropski definiciji Projekta za redke rake (RARE-CARE Project) tisti raki, ki imajo incidenco  $<6/100.000$  oseb na leto. Tej definiciji ustreza 186 vrst rakov. Med temi je 30 % rakov, ki so izjemno redki (incidenca  $<1/100.000$  oseb na leto; takih je preko 150 rakov). Seštevek incidenc redkih rakov predstavlja kar 22 % incidence vseh rakov. Petletno preživetje redkih rakov v Evropi je 47-%, kar je slabše kot je preživetje pogostih rakov (65-%). Med vzroki za slabše preživetje so pozna diagnoza, pomanjkanje učinkovitih zdravljenj in z dokazi podprtih smernic za zdravljenje. Diagnoza in zdravljenje redkih rakov bi morala biti centralizirana. Direktiva Evropske zveze o zdravilih sirotah (orphan drugs) pospešuje raziskave in razvoj zdravil za zdravljenje redkih rakov.

**Ključne besede:** incidenca raka, redek rak, zdravljenje, preživetje

### ABSTRACT

According to definition of RARE-CARE Project working group are rare cancers those with incidence  $<6/100.000$  persons per year. This criterion is fulfilled in 186 cancer types. Thirty percent of them are extremely rare (incidence  $<1/100.000$  persons; 150 cancer types). The cumulative incidence of all rare cancers is 22% of total cancer incidence. Five year relative survival of rare cancer in Europe is 47%, lower than of common cancers (65%). Lower survival is probably due to late diagnosis, lack of efficacious therapy and evidence based guidelines. Diagnosis and therapy of rare cancers should be centralized. EU Directive for Orphan drugs promotes research and development of

drugs for treating of rare cancer.

**Key words:** rare cancer, incidence, therapy, survival

## UVOD

V svetu ni enotne definicije, kateri raki spadajo med redke rake. V Evropi je do nedavno veljalo, da je rak redek, če je prevalenca  $<50/100.000$  (sklep evropskega parlamenta leta 1999), v ZDA pa, če prizadene manj kot 200.000 oseb (Akt o zdravilih sirotah). V novejših analizah redkih rakov v ZDA uporabljajo definicijo, da je rak redek, če je incidenca  $<15/100.000/\text{leto}$  (Greenlee et al., 2010). Redki raki so pogosto neustrezno diagnosticirani in neustrezno zdravljeni, saj je znanja in kliničnih izkušenj z zdravljenjem teh rakov manj.

RARE-CARE Project je evropski projekt, ki zbira epidemiološke podatke o redkih rakih iz 89 registrov raka v 21 evropskih državah. Skupno zajema 32 % vse populacije iz 27 držav Evropske zveze. Glede na zbrane podatke in podatke iz literature je delovna skupina tega projekta podala novo definicijo redkih rakov in novo listo redkih rakov. Redek rak je tisti rak, čigar incidenca je pod  $6/100.000$  oseb na leto ([www.rarecare.eu](http://www.rarecare.eu)). Tej definiciji ustreza 186 vrst rakov. Glede na to definicijo seštevek vseh redkih rakov predstavlja 22 % vseh novo odkritih rakov. To je toliko, kot znaša incidenca najpogostejšega raka pri ženskah – raka dojk. Petletno preživetje redkih rakov je v Evropi je 47-%, torej slabše kot preživetje pogostih rakov (65-%). Redki raki predstavljajo 24 % celotne prevalence raka (vseh živih bolnikov z rakom) (Gatta et al., 2011).

Projekt RARE-CARE je nastal s sodelovanjem več specialnosti: patologov, klinikov (internistov onkologov, radioterapevtov, hematologov) in epidemiologov. Tako so sestavili listo redkih rakov, ki bi bila klinično smiselna in združuje tako patološko klasifikacijo kot kriterije WHO (Svetovna zdravstvena organizacija).

Tako je lista redkih rakov razdeljena v tri nivoje ([www.rarecare.eu](http://www.rarecare.eu)):

1. nivo: družina tumorja (npr. epitelijski tumor analnega kanala),
2. nivo: kategorije raka, ki po oceni klinikov potrebujejo podobno klinično obravnavo (po mnenju klinikov ena bolezen); npr. ploščatocelični rak analnega kanala,
3. nivo: poimenovanje entitete raka (patologija + molekularna genetika) po WHO in ustrezna šifra ICD-O-3 (Mednarodna klasifikacija bolezni – onko-

logija) (npr. verukozni karcinom, nediferenciran karcinom, bazaloidni karcinom).

Redke rake tako razdelimo v naslednje 'družine' tumorjev (Gatta et al., 2011):

- redki KOŽNI RAKI in NEKOŽNI MALIGNI MELANOM (sluznični, uvealni)
- redki TORAKALNI RAKI (mezoteliom, timom, redki pljučni raki (velikocelični, bronhioloalveolarni...), redki raki dojke (metaplastični, Pagetova bolezen dojke, moški rak dojke))
- redki UROGENITALNI RAKI (ploščatocelični rak ledvic, raki mehurja, raki uretre, ureterijev)
- redki raki ŽENSKIH GENITALIJ (rak cerviksa in raki jacevoda, jajčnikov)
- redki raki MOŠKIH GENITALIJ (redki raki prostate (razen adenokarcinoma), rak testisov)
- raki ENDOKRINIH ORGANOV (rak nadledvične žleze, ščitnice, obščitnic)
- redki raki CENTRALNEGA ŽIVČEVJA (vsi raki: glialni, neglialni, meningeomi), tumorji perifernega in avtonomnega živčevja
- SARKOMI
- redki RAKI PREBAVIL (vsi raki požiralnika, raki želodca (razen adenokarcinomov) in rak tankega črevesja, kolorektalni rak (razen adenokarcinoma) in vsi raki anusa, raki jeter, žolčnika, intra- in ekstrahepatičnih žolčevodov, raki trebušne slinavke (razen adenokarcinoma))
- redki raki GLAVE IN VRATU (praktično vsi raki: epiteljski tumorji nazofarinksa, orofarinksa, hipofarinksa, larinksa, ustne votline in ustnic, nosne votline, sinusov in tumorji velikih in malih žlez slinavk)
- redki HEMATOLOŠKI RAKI (limfomi, levkemije, mielodisplastične in mieloproliferativne motnje/neoplazme)
- OTROŠKI solidni raki.

Groba incidenca vseh redkih rakov v 27 državah Evropske zveze v letih 1995-2002 je bila 108/100.000/leto, kar predstavlja 22 % incidence vseh rakov (Gatta et al., 2011). Redki raki do 40. leta predstavljajo več kot polovico vse incidence, nato pa večino predstavljajo pogosti raki. Preživetje redkih rakov v starosti 0-19 let je enako kot pri pogostih rakih, nato pa je pri redkih rakih predvsem 3- in 5-letno preživetje bistveno slabše. Vzrok je verjetno pozna diagnoza, pomanjkanje učinkovitih zdravljenj in z dokazi podprtih smernic za zdravljenje. Pri redkih rakih jih je 30 % takih, ki so izjemno redki (incidenca

<1/100.000; takih je >150 rakov) (Gatta et al, 2011). Direktiva EU o zdravilih sirotah (orphan drugs) pospešuje raziskave in razvoj zdravil za zdravljenje redkih rakov. Diagnoza in zdravljenje redkih rakov bi morala biti centralizirana. Vendar pa je tudi v velikih centrih malo izkušenj z nekaterimi še posebej redkimi raki. Pri nekaterih redkih rakih je s pomočjo velikih nacionalnih ali mednarodnih raziskav prišlo do bistvenega napredka pri zdravljenju (otroški raki, gastrointestinalni stromalni rak, analni rak). Poročilo o redkih rakih z incidenco <2/100.000 v Evropi v letih 1983-1994 je pokazalo, da je najslabše 5-letno preživetje pri angiosarkomu jeter (6,4-%) in pri mezoteliomu (4,7-%). Sledil je ploščatocelični rak mehurja (20,4-%), karcinom skorje nadledvičnice (32,7-%) in sarkom uterusa (43,5-%). Preko 50-% relativno preživetje so imeli ploščatocelični karcinom anusa, endokrini raki prebavil, medularni rak ščitnice, adenokarcinom materničnega vratu, sarkomi udov, rak testisa po 65. letu, karcinoid pljuč, ovarijski germinalni rak, največje pa placentalni horiokarcinom (85,4-%); (Gatta et al., 2006).

V nadaljevanju sledi pregled izbranih redkih rakov.

## RAKI TESTISOV

Rak testisov predstavlja 1 % vseh rakov pri moškem. Njegova incidenca narašča. 98 % predstavljajo gonadni tumorji, 2 % izvengonadni. 55 % je seminomov, 38 % pa neseminomov. Rak testisov je najpogostejši rak pri moških v starostni skupini 15-35 let. Tramma et al.(2012) poroča, da je za rak testisov, diagnosticiran v EU-27 v letih 1995-2002, petletno preživetje 96-%, za izvengonadne tumorje pa 69-%. Ocenjujejo, da je 95 % bolnikov trajno ozdravljenih. Najboljše je preživetje pri seminomih. Preživetje raka testisa je slabše pri starejših od 65 let. Razlike so tudi v regijah EU-27; najnižje preživetje je v vzhodni Evropi (Poljska, Slovaška). Kljub visoki ozdravitvi pa bolniki z rakom testisa potrebujejo dolgotrajno spremljanje, saj jih ogrožajo sekundarni raki in srčnožilne bolezni.

## REDKI TORAKALNI RAKI

Siesling et al. (2012) v članku obdelajo redke rake: rak traheje, timusa in mezoteliom (vključen je tudi mezoteliom peritoneja). Zajeti so bolniki, diagnosticirani v letih 1978 do 2002. Najpogostejši je mezoteliom (incidenca 1,9/100.000), rak timusa in traheje sta zelo redka (0,17/100.000 in 0,13/100.000). Najboljšo prognozo imajo bolniki z rakom timusa (petletno preživetje 66-%), sledi rak

traheje (14-%) in mezoteliom (5-%).

## REDKI EMBRIONALNI RAKI

Incidenca je 0,4/100.000 na leto. Mednje spadajo neuroblastom, nefroblastom in retinoblastom. Po poročilu Gatta et al. (2012) je bilo petletno preživetje 80-%. Preživetje pri embrionalnih rakih pri otrocih, mlajših od 15 let, je bistveno boljše kot pri adolescentih in odraslih.

## REDKI ENDOKRINI RAKI

Van den Zwan et al. (2012) poročajo o izidu bolnikov z endokrinimi raki, diagnosticiranih med leti 1978 in 2002. Rak ščitnice je najpogostejši rak endokrinih žlez (incidenca 4/100.000 na leto), sledi rak nadledvične žleze (0,2/100.000 oseb). Najvišje petletno preživetje ima rak ščitnice (90,5-%), najslabše pa rak nadledvičnice (36,3-%).

## REDKI TUMORJI CENTRALNEGA ŽIVČEVJA

Razdelimo jih na glialne (astroцитomi predstavljajo 86 % (incidenca 4/100.000), oligodendriomi 6,4 %, ependimomi 3,6 %) in neglialne (embrionalni tumorji 4,1 % in tumorji horoidnega pleksusa 0,1%). Crocetti et al. (2012) navajajo, da je petletno preživetje v EU-27 14,5-% za astroцитome, 54,5-% za oligodendriome 74,2-% za ependimome in 56,8-% za embrionalne tumorje.

## REDKI RAKI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA

Sem prištevamo epiteljske rake tankega črevesja, analnega kanala, žolčnika in zunajhepatičnih žolčevodov. Največja razlika v incidenci je za rak žolčnika. Incidenca je v vzhodni Evropi sedemkrat višja kot v Veliki Britaniji in na Irskem. Tudi petletno preživetje se med regijami Evrope zelo razlikuje. Najboljše je za karcinom analnega kanala (66-% v osrednji Evropi, 44-% v vzhodni Evropi), za ostale rake je preživetje slabo: rak tankega črevesja (33-% oz. 20-%), rak ekstrahepatičnih vodov (17-% oz. 12-%) ter rak žolčnika (13-% oz. 10-%) (Faivre et al., 2012).

## SARKOMI

Sarkomi predstavljajo zelo heterogeno skupino malignih tumorjev, ki vzniknejo iz mezenhimske celice. Nastanejo lahko na kateremkoli anatomskem mestu. Celotna groba incidenca v Evropski uniji je 5,6/100.000. Od tega je 84 % sarkomov mehkih tkiv, 14 % pa sarkomov kosti. Ocena incidence za gastrointestinalne stromalne tumorje je 1,5/100.000. Glede na poročilo Stilerja et al. (2013) je petletno relativno preživetje za sarkome mehkih tkiv, ki so bili diagnosticirani v letih 1995–2002, 58-%, za sarkome kosti pa 62-%.

## RAZPRAVA

Nova definicija redkega raka temelji na incidenci. Za vse ostale bolezni temelji definicija na prevalenci. Pri raku je pred nekaj leti definicija tudi temeljila na prevalenci, vendar se ni izkazala za najbolj merodajno. Prevalenca je namreč odvisna tako od incidence kot od preživetja, zato bi nekatere rake z visoko incidenco in kratkim preživetjem šteli med redke (npr. rak trebušne slinavke) in obratno, rake z nizko incidenco in dolgim preživetjem (npr. rak testisov) bi šteli med pogoste rake.

Z novo definicijo spadajo med redke rake tisti raki, za katerimi zbolijo letno manj kot šest oseb na 100.000 prebivalcev (torej v Sloveniji do 120 letno). Nova je tudi razdelitev raka v tri nivoje. Med redkimi raki potrebujejo posebno pozornost izredno redki raki z incidenco pod 1 na 100.000. Pri teh rakih je najmanj vedenja o patogenezi in zdravljenju. Za redke rake velja tudi centralna registracija novih zdravil (Orphan drugs act), tako da farmacevtskim družbam ni treba vlagati prošnje za uvrstitev na listo pri zavarovalnicah v posamezni državi. To je pomemben element, saj bi visoki stroški postopka in predvideno nizko število bolnikov farmacevtske družbe odvrčali od teh postopkov v majhnih državah, kot je Slovenija. Z novejšimi pristopi zdravljenja (ugotavljanje molekularnih tarč in tarčno terapijo) obstaja več možnosti za uspešno zdravljenje tudi pri redkih rakih.

## ZAKLJUČEK

Bolniki z redkimi raki sploh niso tako redki, saj vsi skupaj predstavljajo petino vseh bolnikov z rakom. Zdravljenje teh rakov mora biti centralizirano v centrih, kjer imajo izkušnje z zdravljenjem teh rakov. Čim več bolnikom z redkimi raki je treba ponuditi možnost vključitve v klinične raziskave.

## LITERATURA

Crocetti, E., Trama, A., Stiller, C., Caldarella, A., Soffietti, R., Jaal, J., et al., 2012. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 1532-1542.

Van Dijk, B.A.C., Gatta, G., Capocaccia, R., Pierannunzio, D., Strojan, P., Licitra, L. et al., 2012. Rare cancers of the head and neck area in Europe. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 783-796.

Gatta, G., Ciccollallo, L., Kunkler, I., Capocaccia, R., Berrino, F., Coleman, M.P., et al, 2006. Survival from rare cancers in adults: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 7, pp. 132-140.

Gatta, G., Van den Zwan, J.M., Casali, P.G., Siesling, S., Dei Tos, A.P., Kunkler, I., et al, 2011. Rare cancers are not so rare. *European Journal of Cancer*, 47, pp. 2493-2511.

Gatta, G., Ferrari, A., Stiller, C.A., Pastore, G., Bisogno, G., Trama, A., et al., 2012. Embryonal cancers in Europe. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 1425-1433.

Faivre, J., Trama, A., De Angelis, R., Elferink, M., Siesling, S., Audisio, R., et al., 2012., Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995-2002. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 1417-1424.

Greenlee, R.T., Goodman, M.T., Lynch, C.F., Platz, C.E., Havener, L.A. & Howe, H.L., 2010. The Occurrence of Rare Cancers in U.S. Adults, 1995–2004. *Public Health Reports* / January–February, 125, pp. 28-43.

REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*, 22. 1. 2000.

Siesling, S., Van der Zwan, J.M., Izarzugaza, I., Jaal, J., Treasure, T., Foschi, R., et al., 2012. Rare thoracic cancers, including peritoneum mesothelioma. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 949-960.

Stiller, C.A., Trama, A., Serraino, D., Rossi, S., Navarro, C., Chirlaque, M.D., et al, 2013. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE

project. *European Journal of Cancer*, 49, 684-695.

Trama, A., Mallone, S., Nicolai, N., Necchi, A., Schaapveld, M., Gietema, J., et al., Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe, 2012. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 159-169.

Van der Zwan, J.M., Mallone, S., Van Dijk, B., Bielska Lasota, M., Otter, R., Foschi, R., et al., 2012. Carcinoma of endocrine organs: Results of the RARECARE project. *European Journal of Cancer*, 48, pp. 1923-1931.