

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA LEDVIC

Tomaž Milanez

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Karcinom ledvic (KL) predstavlja 3–5 % vseh na novo odkritih malignomov v odrasli populaciji.

Večina bolnikov nima znanih dejavnikov tveganja za nastanek KL, debelost in hipertenzija pa sta dejavnika, ki pomembno vplivata na nastanek bolezni. Pri 2–3 % bolnikov je bolezen dedna. Histologija je nujna pri postavitvi diagnoze. Svetlocelični karcinom (SK) je najpogostejša podskupina KL. S slikovnimi in morfološki preiskavami ugotavljamo razširjenost bolezni in učinkovitost zdravljenja.

Prognostični dejavniki so pomembni pri oceni tveganja za razširitev bolezni ter za oceno preživetja in pomembno vplivajo na izbiro sistemskega zdravljenja metastatske bolezni KL. Lokalizirano bolezen zdravimo večinoma operativno. Dokazov za dobrobit dopolnilnega in/ali preoperativnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih s KL ni. Metastatsko obliko bolezni večinoma zdravimo sistemsko, s tarčnimi zdravili, ki preko različnih signalnih poti v celici vplivajo na zaviranje angiogeneze, ter z imunomodulatorji. Poleg tarčnega/immunomodulatornega sistemskega zdravljenja izbrane bolnike z metastatsko boleznijo zdravimo tudi operativno in z obsevanjem. Cilj zdravljenja metastatske bolezni je podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

Epidemiologija

Karcinom ledvic (KL) je šesti najpogostejši rak pri odraslih moških in osmi najpogostejši rak odraslih žensk. Skupaj predstavlja 3–5 % vseh na novo odkritih malignomov v odrasli populaciji.

KL je večinoma multifaktorialno pogojena bolezen, kjer se kot dejavniki tveganja za razvoj bolezni prepletajo tisti, na katere lahko vplivamo, in dejavniki, na katere nimamo vpliva. Večina bolnikov s KL nima znanih dejavnikov tveganja za KL.

Kajenje predstavlja pomemben neodvisen dejavnik tveganja za KL. Prekomerno kajenje naj bi bilo povezano s povečanim tveganjem za napredovanje bolezni, prenehanje kajenja pa z zmanjšanjem tveganja za nastanek KL.

Debelost pri moških in ženskah je pomemben in znan dejavnik tveganja za nastanek KL. Arterijska hipertenzija ali morda celo antihipertenzivi (diuretiki) naj bi predstavljali dejavnik tveganja za KL, prav tako z nastankom bolezni

povezujemo zdravilo Acetaminofen. Večja pogostnost KL je bila opisana pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, s pridobljeno cistično boleznijo ledvic in pri bolnikih s tuberozno sklerozo.

Med dejavniki tveganja, na katere ne moremo vplivati, so genetska predispozicija posameznika in dedne oblike bolezni. Pri 2–3 % bolnikov s KL je bolezen dedna.

Najpogostejša dedna oblika je sindrom Von Hippel-Lindau (VHL), ki je posledica mutacije v genu za VHL in se prenaša avtosomno dominantno. Za ta sindrom so klinično značilni multipli žilni tumorji (svetlocelični karcinom ledvic), hemangioblastom centralnega živčnega sistema in feokromocitom.

V zadnjih letih je pozornost raziskovalcev usmerjena v iskanje povezav mutacij in polimorfizmov v genih, ki so vpleteni v celične mehanizme regulacije, angiogeneze in proliferacije, z nastankom RL in z odgovorom na zdravljenje s tarčnimi zdravili.

Diagnostika in ocena razširjenosti raka ledvic

Simptomi, klinični znaki, klinični pregled

Večinoma se simptomi in klinični znaki pojavijo, ko je bolezen napredovala. Klasičen klinični trias znakov: ledvena bolečina, makrohematurija, tipna tumorska masa v trebuhu, je pri bolnikih s KL redko prisoten (6–10 %) in je najpogosteje posledica hitro napredovale, agresivne bolezni. V več kot 50 % je bolezen odkrita pri preiskavah, ki so opravljene zaradi nespecifičnih znakov in simptomov v trebuhu. Paraneoplastični sindrom je prisoten pri okoli 30 % bolnikov z napredovalo boleznijo.

Laboratorijski testi

Serumska koncentracija kalcija, koncentracija hemoglobina v krvi, število levkocitov in trombocitov v krvi so laboratorijski prognostični kazalci pri sistemsko razširjenem svetloceličnem karcinomu ledvic (SKL). Od laboratorijskih testov pri diagnostiki in zdravljenju KL imajo lahko praktično uporabno vrednost: določanje koncentracije serumskega kreatinina, določitev vrednosti glomerulne filtracije iz 24-urnega urina, serumske koncentracije jetrnih encimov, serumske koncentracija alkalne fosfataze in serumske vrednosti koncentracije C- reaktivnega proteina. Ugotavljanje malignih celic v enkratnem urinu je pri diagnostiki karcinoma ledvic zaradi nizke občutljivosti testa malo uporabna metoda.

Slikovna diagnostika

Računalniška tomografija (RT) trebuha in ultrazvok (UZ) trebuha sta najpogosteje uporabljeni slikovni metodi pri diagnostiki solidnih tumorjev ledvic. Z RT

trebuha potrdimo sum na soliden tumor ledvic, poleg tega pa nam preiskava poda informacije o lokalni invazivnosti, razširjenosti in/ali metastatski bolezni. Za dovolj točno oceno razširjenosti malignoma ledvic je nujen RT trebuha in prsnega koša. Z magnetno resonanco (MR) lahko pridobimo dodatne morfološke/anatomske informacije o tumorju, indicirana pa je pri bolnikih z alergijo na kontrastna sredstva pri RT. Preiskavi ali RT MR možganov sta indicirani samo pri klinično utemeljenem sumu na možganske metastaze. Funkcionalne preiskave, kot so pozitronska emisijska tomografija (PET) in druge scintigrafske preiskave, niso standardne pri postavljanju diagnoze in oceni razširjenosti solidnih tumorjev ledvic.

Biopsija ledvic

Za dokončno potrditev malignosti in opredelitve histološkega tipa bolezni je potrebna biopsija tumorja. Nujno je treba opraviti perkutano biopsijo tumorja ledvic pri bolnikih, kjer se odločimo za lokalno zdravljenje malignoma z ablacijo in pri bolnikih z metastatsko boleznijo, pred uvedbo sistemskega onkološkega zdravljenja brez predhodnega histološkega izvida.

Histološka diagnoza

Najpogostejše histološke podskupine KL po WHO (European) klasifikaciji bolezni so:

- svetlocelični karcinom ledvic (SKL) (80–90 %)
- papilarni karcinom (PKL) (tip I, tip II; 10–15 %)
- kromofobni karcinom (KKL) (4–5 %).

Za posamezne podskupine so značilne različne morfološke histološke in genske karakteristike. Različne signalne poti v celice povezujejo z nastankom različnih podskupin KL, kar naj bi omogočalo tudi različno izbiro tarčnega zdravljenja. Hipoksična in mTOR signalna pot naj bi bila pomembno povezana s SKL in PKL tip II, c-kit-RAF-MEK-ERK pot pa s kromofobnim tipom KL.

Ocena razširjenosti in tveganja

Za oceno razširjenosti KL uporabljamo razvrstitev UICC TNM 2009. Pri lokalizirani obliki bolezni uporabljamo za oceno tveganja napredovanja bolezni dva sistema, SSIGN (the stage size grade necrosis) in UISS (UCLA Integrated Staging Sytem). Pri bolnikih z napredovalo obliko KL, torej metastatsko boleznijo, pa bolnike glede na prisotnost rizičnih dejavnikov (MSKCC točkovni sistem) delimo na ugodno, srednje ugodno in neugodno prognozično skupino. Glede na to, v katero prognozično skupino bolnik spada, lahko pri bolniku ocenimo srednje preživetje in pripomoremo k določitvi vrste tarčnega zdravljenja.

Zdravljenje raka ledvic

Zdravljenje lokalizirane bolezni

Pri bolnikih s tumorjem T1 v velikosti manj kot 7 cm je večinoma priporočeno operativno zdravljenje, v posameznih primerih radiofrekvenčna ali krioblacija. Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi, s kratko pričakovano življenjsko dobo in/ali s solidnim tumorjem velikosti manj kot 4 cm je sledenje alternativna možnost (ESMO).

Pri lokalno napredovali bolezni (T3 in T4) je večinoma indicirana radikalna nefrektomija z/brez adrenaletomijo in razširjeno limfadenektomijo (glede na cTNM). Kliničnih dokazov za dobrobit dopolnilnega/predoperativnega sistemskega zdravljenja ni. Klinične študije potekajo.

Zdravljenje metastatske bolezni

Sistemsko zdravljenje

Priporočila za sistemsko zdravljenje metastatske bolezni KL so v večji meri izdelana na osnovi kliničnih raziskav, opravljenih pri bolnikih s histološko podskupino SKL.

Večino metastatskih bolnikov s KL zdravimo s tarčnimi zdravili, ki zavirajo angiogenezo; transkinaznimi zaviralci (TKI), zaviralci mTOR ter zaviralci VEGF (vascular endothelial growth factor) receptorjev (VEGFR) v kombinaciji z imunomodulatorji.

Namen sistemskega tarčnega zdravljenja je podaljšati preživetje bolnikov in izboljšati kakovost življenja. Za optimalno sistemsko zdravljenje je nujno istočasno dobro zdravljenje pridruženih bolezni in odlično obvladovanje stranskih učinkov sistemskega zdravljenja KL.

V prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatsko obliko SKL z ugodnimi/srednje ugodnimi prognostičnimi dejavniki glede na kriterije MSKCC pride v prvi vrsti v poštev zdravljenje z zaviralci TKI (sunitinib, pazopanib), z zaviralci VEGFR skupaj z interferonom alfa (INF). Vsa tri zdravljenja so pokazala podaljšanje časa do napredovanja bolezni v primerjavi z INF. Pri izbranih bolnikih tudi s TKI-zaviralcem sorafenibom, imunomodulatorjem INF in pri mladih bolnikih z odlično funkcijsko rezervo organov tudi zdravljenje s citokini interleukinom-2.

Bolnike iz skupine z neugodnimi prognostičnimi kazalci zdravimo večinoma v prvi liniji z mTOR-zaviralcem temsirolimusom, opcijsko prideta v poštev tudi TKI-zaviralca sunitinib in sorafenib.

Po odpovedi zdravljenja s TKI v prvi liniji je največ dokazov za dobrobit zdravljenja v drugi liniji z mTOR-zaviralcem everolimusom ali s TKI-zaviralcem axitinibom. Po zdravljenju v prvi liniji s citokini pa je priporočeno v drugi liniji zdravljenje s TKI-inhibitorji sorafenib, pazopanib, axitinib. Tudi zaporedno zdravljenje z različnimi TKI-zaviralci je mogoče.

Za tretjo linijo zdravljenja je priporočena vključitev bolnikov v klinične raziskave, če to ni mogoče, pa se odločamo za zdravljenje glede na predhodno uporabljene možnosti. Po terapiji s TKI-zaviralci izberemo mTOR-zaviralce in obratno.

Pri bolnikih z nesvetloceličnim karcinomom ledvic (NSKL) ni podatkov prospektivnih randomiziranih raziskav, tako da je v prvi vrsti priporočena vključitev v študije. Glede na dostopne podatke posameznih raziskav bi lahko imeli takšni bolniki dobrobit zdravljenja s sunitinibom, sorafenibom in temsirolimusom.

Kirurško zdravljenje

Nefrektomija pri metastatski bolezni je indicirana pri bolnikih v dobri splošni kondiciji, z velikim tumorjem in pri bolnikih, kjer primarni tumor povzroča simptome. Pri bolnikih v slabi fizični kondiciji ni priporočena t.i. citoreduktivna nefrektomija.

Operativna odstranitev metastaz je priporočena pri izbranih bolnikih s solitarnimi metastazami v pljučih in trebuhu ter pri tistih, kjer je prosti interval od prvega pojava bolezni do pojava metastaz. Bolniki v dobri fizični kondiciji so kandidati za operativno zdravljenje metastaz, ki povzročajo kompresijo hrbtenjače. Dobrobit od metastazektomije bi lahko imeli tudi bolniki, pri katerih je prišlo do zmanjšanja metastaz ob sistemskem tarčnem/imunomodulacijskem zdravljenju.

Zdravljenje z radioterapijo

Radioterapevtsko zdravljenje je učinkovito in smiselno za lokalno kontrolo bolezni, predvsem metastaz v kosteh, možganih in hrbtenjači. Namen zdravljenja je paliativen, preprečiti zaplete bolezni, ki bi lahko povzročale invalidnost in zmanjšale kakovost življenja.

Zaključek

Karcinom ledvic (KL) je multifaktorialno pogojena bolezen. 2–3 % bolnikov s KL ima dedno obliko bolezni. Klinična slika je nespecifična, največkrat je bolezen ugotovljena naključno. S slikovnimi, morfološko anatomskimi preiskavami postavimo utemeljen sum na KL in ocenimo razširjenost bolezni, za potrditev bolezni pa je nujna histološka diagnozo, ki jo pridobimo ob nefrektomiji ali s perkutano biopsijo. Najpogostejša histološka oblika KL je svetlocelična. Različne signalne poti v celici povezujejo z nastankom različnih histoloških podskupin KL, kar naj bi omogočalo tudi različno izbiro tarčnega zdravljenja. Lokalizirano obliko bolezni večinoma zdravimo operativno, metastatsko bolezen pa s tarčnimi zdravili, izjemoma tudi operativno in s paliativnim obsevanjem. Namen zdravljenja metastatske bolezni je podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja. Obvladovanje stran-

skih učinkov tarčnega zdravljenja in uspešno zdravljenje pridruženih boleznih omogoča optimalno sistemsko tarčno/imunomodulacijsko zdravljenje metastatske bolezni.

Literatura

1. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. *Annals of oncology* 23 (Supplement 7):vii65-vii71,2012.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacuzimab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: randomised, double-blind phase II trial. *Lancet* 2007; 370:2103-2111.
3. Farivar-Mohseni H, Perimutter AE, Wilson S, Singhleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol.*2006 Jun;175(6):2018-20;discussion 2021.
4. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/index>. Accessed January 31,2012
5. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005Mar 10;114(1):101-8.
6. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R. *Clin Nephrol.*2003 mar;59(3):153-9.
7. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 Feb;51(2):20-5.
8. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology.* 2001 Nov;12(6):690-4.
9. Lee CT, Katz J, Fearon PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40
10. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.*2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
11. Maher ER. Inherited renal cell carcinoma. *Br J Urol.* 1996 Oct;78(4):542-5.
12. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Møller A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer.* 1995 Oct 9;63(2):216-21.
13. Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.
14. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):588-95.
15. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur urol* 2003Aug;44(2):226-32.
16. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. *Kidney Int.*2006 Nov;70(10):1777-82.
17. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-1068.

18. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2027-31.
19. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeneij LA, Goldbloom RA, van den Brandt PA. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: result from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Dec 15;160(12):1159-67.