

INKSTO LAŠTELIŲ VĖŽYS: EPIDEMIOLOGINĖ SITUACIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI IR BIOLOGIJA

RENAL CELL CANCER: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND BIOLOGY

Saulė Uleckienė¹, Janina Didžiapetrienė^{1,3}, Giedrė Smailytė¹, Regina Lukoševičienė², Albertas Ulys¹, Virginijus Šapoka³

¹Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

²Klaipėdos universitetas

³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

¹Institute of Oncology Vilnius University

²Klaipėda University

³Vilnius University, Faculty of Medicine

SANTRAUKA

Reikšminiai žodžiai: inksto ląstelių vėžys, epidemiologija, rizikos veiksniai, biologija.

Inksto vėžys sudaro apie 2–3 proc. pasaulyje diagnozuojamų piktybinių navikų. Tarp suaugusiųjų 85–90 proc. inksto vėžio atvejų yra inksto ląstelių vėžys. Sergamumas šios lokalizacijos vėžiu didėja, ypač Šiaurės Amerikoje ir Šiaurės Europoje. Sergamumo didėjimas taip pat pastebimas Rytų Europos šalyse. Lietuvoje inksto ląstelių vėžys užima 5 vietą tarp vyrų piktybinių navikų ir 9 vietą tarp moterų. Sergamumo didėjimas gali būti siejamas ne tik su diagnostikos priemonių ir metodų tobulėjimu, bet ir su šių navikų rizikos veiksnių paplitimu. Tarp nustatytų rizikos veiksnių yra veiksniai, susiję su gyvenimo būdo ypatumais – rūkymas, mityba, nutukimas, kai kurių vaistų vartojimas, bei su aplinka – profesiniai kancerogenai, spinduliuotė, inkstų dializė.

Dabar jau galima identifikuoti kai kuriuos molekulinis įvykius, būdingus vienam ar kitam inksto ląstelių vėžio variantui, o tai svarbu siekiant numatyti ligos prognozę ir gydymo strategiją, įvertinti atsaką į gydymą.

Šiame straipsnyje, remiantis literatūros duomenimis, apžvelgiama inksto ląstelių vėžio epidemiologija, rizikos veiksniai, analizuojami duomenys, susiję su šio vėžio biologijos ypatumais.

ABSTRACT

Key words: renal cell cancer, epidemiology, risk factors, biology.

Kidney cancer accounts for about 2–3% of all adult malignancies. 85–95% of kidney cancer cases are renal cell cancer and its incidence is increasing, especially in North America, North Europe and East Europe as well. This cancer is the 5th most common cancer in males and 9th most common cancer in the female population in Lithuania. Improvements in diagnosis may contribute to the rising incidence, but both incidence of late-stage renal cell carcinoma and mortality have also been increasing, implying that risk factors are contributing to this upward trend. Among this cancer risk factors there are not only life-style risk factors like smoking, diet and obesity, use of some drugs etc., but environmental risk factors like occupational exposure to different chemicals, radiation, renal dialysis as well, participating probably in the etiology of kidney cancer.

Today there are the possibilities to identify some molecular events which are appropriate to renal cell carcinoma types. This is important in order to evaluate prognosis, treatment strategy, response to treatment.

This review article present literature data on renal cell cancer epidemiology as well as main risk factors and cancer biology.

ĮVADAS

Inksto vėžys sudaro apie 2–3 proc. pasaulyje diagnozuojamų piktybinių navikų [1]. Kasmēt nustatoma apie 208 000 naujų šios ligos atvejų ir 102 000 mirčių dėl jos [2].

Inksto parenchimos navikai sudaro 85–90 proc. visų inksto vėžio atvejų. Kita navikų dalis išsivysto inksto geldelėse. Beveik visi inksto parenchimos navikai yra inksto

ląstelių karcinomos, o inksto geldelių navikų didžioji dalis yra pereinamojo epitelio karcinoma. Apie 80 proc. inksto ląstelių karcinomų išsivysto 50–70 metų žmonėms. Tarp vaikų inksto navikų dažniausias yra Vilmsso navikas [1].

Sergamumas inksto piktybiniais navikais didėja, ypač Šiaurės Amerikoje ir Šiaurės Europoje. Sergamumo didėjimas pastebimas ir Rytų Europos šalyse [3, 4]. 2006 metais Europos Sąjungos šalyse diagnozuota 39 400 vyrų (3,1

Saulė Uleckienė

VU Onkologijos institutas

Santariškių g. 1, Vilnius

saule.uleckiene@vuoi.lt

proc. visų naujų vėžio atvejų) ir 24 000 moterų (2,3 proc. visų naujų atvejų) naujų šios lokalizacijos vėžio atvejų, 16 200 vyrų bei 10 200 moterų mirė nuo šios ligos [5]. 5 metų išgyvenamumas siekia 54 proc. tarp vyrų ir 57 proc. tarp moterų [6]. Kai kuriose Rytų ir Vidurio Europos valstybėse sergamumas inksto vėžiu ir mirtingumas nuo jo yra vieni didžiausių pasaulyje [7]. Tokio sergamumo rodiklių pasiskirstymo priežastys nėra aiškios [8].

Pastaraisiais metais atkreiptas dėmesys į tai, kad didėjantis atsitiktinai nustatomų inksto ląstelių navikų skaičius iš dalies susijęs su diagnostikos priemonių ir metodų, tokių kaip ultragarsas, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tyrimai, naudojimu [9, 10]. Šį faktą patvirtina epidemiologiniai duomenys – kai kuriose ekonomiškai stiprioje šalyse, kur yra daug modernių diagnostikos priemonių, konstatuojamas sergamumo inksto vėžiu didėjimas [11]. Jungtinėje Karalystėje, atlikus sergamumo ir mirtingumo pokyčių, priklausomai nuo navikų histologinės formos, tyrimą, nustatyta, kad sergamumo didėjimas tik iš dalies gali būti paaiškintas tobulesnių diagnostikos priemonių

naudojimu [12]. W. H. Chow su bendraautoriais, įvertinęs JAV sergamumo inksto vėžiu pokyčius, nustatė sergamumo didėjimą ne tik ankstyvųjų stadijų, bet ir išplitusiais bei nenurodytos stadijos inksto ląstelių navikais [13]. Sergamumo, esant išplitusiems navikams, didėjimas vargu ar gali būti siejamas su diagnostikos priemonių tobulėjimu. Taip pat šiame tyrime nebuvo nustatytas sergamumo inksto geldelių piktybiniais navikais didėjimas, nors šių navikų diagnostikos priemonės yra analogiškos. Todėl šiuo metu konstatuotas sergamumo padidėjimas pasaulyje sietinas ne tik su diagnostikos priemonių tobulėjimu, bet ir su inksto ląstelių navikų rizikos veiksnių paplitimo pokyčiais.

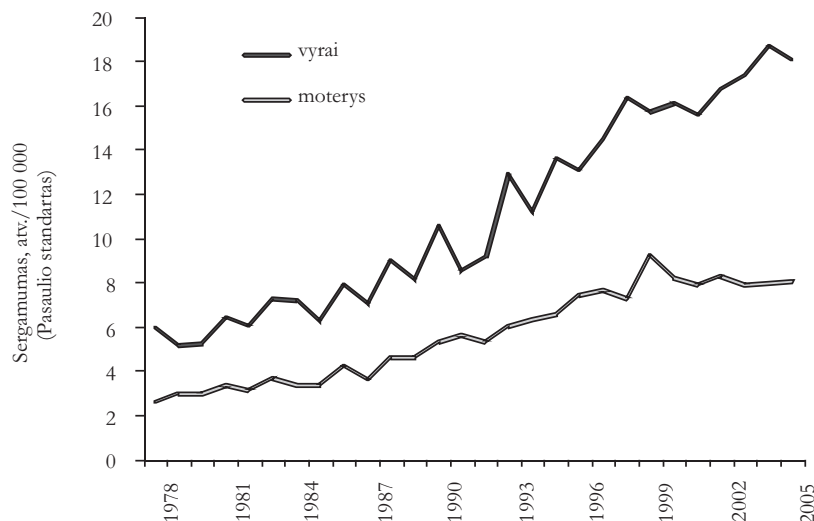
Darbo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, apžvelgti inksto ląstelių navikų epidemiologinę situaciją, rizikos veiksnius, biologijos ypatumus.

INKSTO VĖŽYS LIETUVOJE

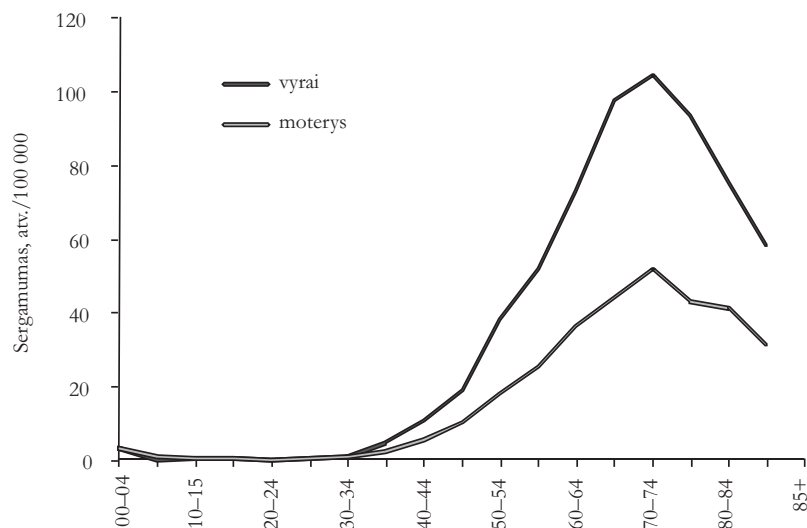
Remiantis Vėžio registro duomenimis, Lietuvoje inksto vėžys užima 7 vietą tarp visų piktybinių navikų (5 vietą tarp vyrų ir 9 vietą tarp moterų piktybinių navikų) (1 lentelė).

1 lentelė. Dažniausios piktybinių navikų lokalizacijos Lietuvoje 2005 metais (Vėžio registro duomenys)

Lokalizacija	Vyrų		Lokalizacija	Moterų	
	Atvejai	%		Atvejai	%
Priešinė liauka	2005	24,3	Krūtis	1322	16,8
Plaučiai	1301	15,8	Oda	1276	16,2
Oda	760	9,2	Gimdos kūnas	560	7,1
Skrandis	559	6,8	Gimdos kaklelis	500	6,3
Inkstai	405	4,9	Gaubtinė žarna	413	5,2
Tiesioji žarna	379	4,6	Skrandis	404	5,1
Šlapimo pūslė	367	4,5	Kiaušidės	380	4,8
Gaubtinė žarna	364	4,4	Tiesioji žarna	335	4,3
Burnos ertmė	270	3,3	Inkstai	283	3,6
Kasa	247	3,0	Skyd liaukė	279	3,5



1 pav. Sergamumo inksto vėžiu pokyčiai Lietuvoje 1978–2005 metais (Vėžio registro duomenys) [14]



2 pav. Sergamumas inksto vėžiu pagal amžių Lietuvoje 1998–2002 metais (Vėžio registro duomenys) [14]

2005 metais vyrų sergamumas buvo 25,4 atvejo 100 000 gyventojų, moterų – 15,5 atvejo 100 000 gyventojų. Kasmet diagnozuojama apie 600–700 naujų inksto vėžio atvejų ir apie 300 žmonių miršta nuo šios ligos. Per pastaruosius dešimtmečius sergamumas šios lokalizacijos vėžiu didėjo (1 pav.) [14]. Dažniau serga pagyvenę žmonės, vyrai apie du kartus dažniau negu moterys (2 pav.) [14].

INKSTO VĖŽIO RIZIKOS VEIKSNIAI

Daugiausia informacijos apie inksto vėžio rizikos veiksnius surinkta atlikus atvejo-kontrolės tyrimus. Tarp nustatytų rizikos veiksnių yra ne tik veiksniai, susiję su gyvenimo būdo ypatumais (rūkymas, mityba, nutukimas, kai kurių vaistų vartojimas), bet ir su aplinka (profesiniai kancerogenai, spinduliuotė, inksto dializė ir kt.).

Rūkymas. Tabako vartojimas yra siejamas su įvairių navikų išsivystymu, ypač plaučių, gerklų, burnos ertmės, ryklės, šlapimo pūslės. Kancerogeninį tabako dūmų poveikį labiausiai sąlygoja cheminiai junginiai: policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, įvairūs N-nitrozaminai, tarp jų tabakui specifinis – N-nitrozonornikotinas, taip pat radioaktyvusis polonis²¹⁰ ir kt. Be kancerogeninių junginių, tabako dūmuose yra ir kokancerogenų (pvz., fenolių). Tai junginiai, kurie patys neskatina kancerogenezės, bet veikdami kartu su kancerogenais sustiprina pastarųjų poveikį [15]. Daugelio atvejo-kontrolės bei kohortinių tyrimų rezultatai patvirtina ryšį tarp rūkymo ir inksto vėžio rizikos. Nustatyta, kad reliatyvi rizika susirgti šios lokalizacijos vėžiu yra 1,1–5,1, palyginti su nerūkančiais [8, 16–18]. Taip pat nustatyta neigiama rūkymo įtaka ligai po chirurginio gydymo progresuoti bei patvirtinta dozės-atsako sąsaja: rizika didėja daugiau ir ilgiau rūkantiesiems ir mažėja metus rūkyti. Rūkymas lemia apie 27–37 proc. inksto vėžio atvejų tarp vyrų ir apie 10–24 proc. – tarp moterų [8]. Pasyvus rūkymas, nors ir neženkliai, taip pat didina inksto piktybinių navikų riziką [19].

Nutukimas. 2007 metais Europos Sąjungoje apie 40–50 proc. vyrų ir 25–35 proc. moterų turėjo antsvorio (kūno masės indeksas (KMI) – 25,0–29,9 kg/m²) ir dar 15–25 proc. vyrų ir 15–25 proc. moterų buvo nutukę (KMI ≥ 30,0 kg/m²) [20]. Lietuvoje antsvorio turi 45,3 proc. vyrų ir 34,9 proc. moterų, o nutukę 17,7 proc. vyrų ir 19,5 proc. moterų [21]. Nutukimas yra kai kurių lėtinių ligų, tarp jų – ir vėžio, rizikos veiksnys. Tarptautinio vėžio tyrinėjimo centro (Lionas) ekspertai pripažino, kad yra sąsaja tarp nutukimo ir storosios žarnos, krūties (pomenopauzės metu), endometriumo, stemplės ir inksto vėžio. Sąsaja tarp KMI, kūno svorio ir inksto vėžio rizikos daug tyrinėta. Tyrimais nustatyta, kad didesnė vėžio rizika susijusi su didesniu KMI [22]. Pavyzdžiui, rizika susirgti inksto vėžiu esant normaliam kūno masės indeksui (KMI 18,5–24,9) prilyginama 1 (reliatyvi rizika RR), o KMI esant 25–29,9 – RR 1,2; 30–34,9 – RR 1,4; >35 – RR 1,7; >40 – RR 3,7–3,8 [17]. Kai kuriais tyrimais nustatyta, kad sąsaja tarp nutukimo ir inksto vėžio rizikos stipresnė moterims ir silpnesnė vyrams, tačiau kitų tyrimų metu skirtumo tarp lyčių nekonstatuota [8, 18]. Dar nėra visiškai aišku, koks inksto vėžio, kurį sąlygoja nutukimas, atsiradimo mechanizmas [23–26]. Viena vertus, manoma, kad hormoniniai pokyčiai, tokie kaip padidėjęs endogeninių estrogenų kiekis, nustatomas tarp nutukusių žmonių, gali būti reikšmingi. Estrogenai sukelia inksto vėžį laboratoriniams gyvūnams, tačiau trūksta epidemiologinių įrodymų, patvirtinančių sąsają tarp hormoninės kancerogenezės ir šios lokalizacijos vėžio. Kita vertus, nutukimas gali predisponuoti arterionefrosklerozę, dėl kurios inksto tubulės tampa jautresnės kancerogenezei. Kai kurių autorių duomenimis, nutukimas sąlygoja apie 30 proc. inksto piktybinių navikų atvejų [17].

Hipertenzija. Padidėjusi inksto vėžio rizika gali būti susijusi su hipertenzija, tačiau nėra visiškai aišku, ar tai lemia antihipertenzinių vaistų vartojimas, ar hipertenzijos būklė

per se [27–29]. Literatūros duomenimis, šie veiksniai gali sąlygoti apie 21 proc. minėtų navikų atvejų tarp vyrų ir moterų apskritai [8].

Hemodializė. 30–50 proc. ilgą laiką hemodializuojamiems pacientams nustatomos cistos, kurios predisponuoja inksto vėžio, ypač tarp vyrų, formavimąsi. Piktybiniai navikai išsivysto 6 proc. tokių ligonių [8, 30].

Vaistai. Remiantis Tarptautinio vėžio tyrinėjimo centro duomenimis, analgetikų mišiniai, kuriuose yra fenacetino, yra kancerogeniški žmogui ir ilgalaikis jų vartojimas gali sukelti inksto vėžį [31]. Kohortiniais tyrimais nustatyta, kad diuretikų vartojimas taip pat didina šios lokalizacijos vėžio riziką [28]. Tai patvirtina ir eksperimentų su gyvūnais rezultatai – skiriant laboratorinėms žiurkėms hidrochlortiazidą ir furosemidą, joms išsivysto tubulinių ląstelių adenomos ir adenokarcinomos [8, 28]. Pažymėtina, kad daugelyje šalių diuretikų vartojimas didėja, ypač tarp pagyvenusių žmonių, todėl šių vaistų poveikis organizmui turėtų būti nuodugnai tyrinėjamas.

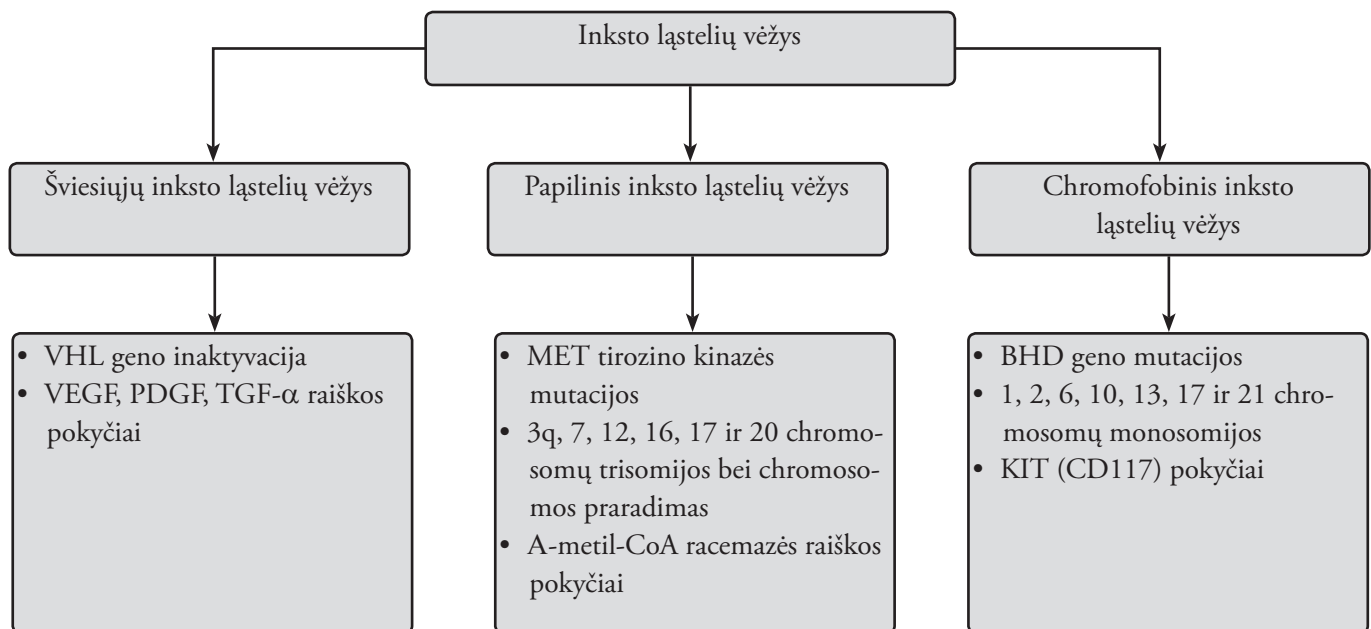
Mityba. Didelio kiekio gyvulinių riebalų ir baltymų vartojimas gali padidinti inksto vėžio riziką. Pavyzdžiui, eksperimentais su gyvūnais nustatyta, kad dieta, kurioje daug baltymų, sukelia inksto tubulinę hipertrofiją, todėl daroma prielaida, jog ji gali predisponuoti sąlygas vėžiui išsivystyti [8]. Daugelio tyrimų rezultatai nerodo reikšmingos sąsajos tarp kavos ar arbatos vartojimo ir inksto vėžio rizikos, o gausus vaisių ir daržovių vartojimas šią riziką gali mažinti [32–34].

Aplinkos kancerogenai. Pavieniai tyrimai rodo, kad kai kurių specialybių darbininkams, kurie gamybinėje aplinkoje susiduria su asbestu, kadmiu, policikliniais aromatiniais angliavandeniliais, trichloretilenu, pesticidais, organiniais tirpikliais, benzinu ir kitais naftos produktais, rizika neženkliai didesnė, palyginti su darbuotojais, nedirbančiais tokioje aplinkoje [8, 35, 36]. Tačiau, siekiant tiksliau paaiškinti ryšį tarp inksto vėžio ir aplinkos kancerogeninių veiksnių, reikia papildomų tyrimų.

Kiti rizikos veiksniai. Dauguma inksto karcinomos atvejų yra sporadiniai, tačiau vėžio riziką gali didinti ir paveldimos ligos, pavyzdžiui, Von Hippel-Lindau (VHL) sindromas (jam būdingos centrinės nervų sistemos ir tinklainės hemangioblastomos) [18]. Mažiau tirtas arba prieštaringai vertinamas ryšys tarp jonizuojančiosios spinduliuotės, alkoholio, hormoninių preparatų vartojimo ir inksto vėžio rizikos [8].

NAUJI INKSTO VĖŽIO BIOLOGIJOS ASPEKTAI

Per pastaruosius du dešimtmečius vis daugiau sužinoma apie atskirų lokalizacijų navikų, tarp jų ir inksto vėžio, biologiją. Terminu „inksto vėžys“ priimta apibūdinti inksto ląstelių vėžį. Klasikinis inksto ląstelių vėžys yra šviesiųjų inksto ląstelių vėžys, kuris diagnozuojamas 70–80 proc. atvejų; retesni inksto ląstelių vėžio variantai yra papildinis inksto ląstelių vėžys (10–15 proc. atvejų) ir chromofobinis inksto ląstelių vėžys (apie 5 proc. atvejų). Dabar jau galima



3 pav. Kai kurie molekuliniai pokyčiai esant inksto ląstelių vėžio skirtingiems variantams

Pastaba: VEGF – kraujagyslių endotelio augimo veiksnys;
 PDGF-b – kraujo plokštelių kilmės augimo veiksnys;
 TGF-α – transformuojantis augimo veiksnys;
 BHD – Birt-Hogg-Dube genas;
 KIT (CD117) – citokinų receptorių

identifikuoti kai kuriuos molekulinis įvykius, būdingus vienam ar kitam inksto ląstelių vėžio variantui, o tai svarbu siekiant nustatyti ligos stadiją, numatyti ligos prognozę ar gydymo strategiją, įvertinti atsaką į gydymą. Toliau apžvelgsime molekulinis pokyčius esant inksto ląstelių vėžio skirtingiems variantams (3 pav.).

Šviesių inksto ląstelių vėžio atveju svarbus įvykis yra VHL geno inaktyvacija. Nustatyta, kad VHL genas dalyvauja ląstelės biocheminės adaptacijos (pritaikymo) reguliacijoje hipoksijos sąlygomis. Kai VHL genas inaktyvuojasi, ląstelė inicijuoja pritaikymo prie hipoksijos reakcijas net esant normaliai audinio oksigenacijai. Dėl to sutrinka daugelio augimo veiksnių raiška, tarp jų ir molekulių, sąlygojančių angiogenezės pokyčius [37]. Angiogenezės vaidmuo inksto ląstelių vėžio biologijoje yra pakankamai ištyrinėtas. Gauti duomenys rodo, kad šviesių inksto ląstelių vėžys genetiškai susijęs su angiogenezę reguliuojančių veiksnių – kraujagyslių endotelio ląstelių augimo veiksnio (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor), kraujo plokštelių kilmės augimo veiksnio (PDGF-B; Platelet-derived Growth factor) bei transformuojančio augimo veiksnio (TGF- α ; Transforming Growth Factor) raiška [37]. Yra žinomos įvairios VEGF izoformos, tarp kurių VEGF-A, dalyvauja angiogenezės, o VEGF-C ir VEGF-D – limfangiogenezės procesuose, o jų raiškos lygis rodo ligos progresavimo galimybes [38].

Esant papildiniam inksto ląstelių vėžiui, aktyvuojamos MET tirozino kinazės mutacijos. MET yra membraninis receptorius ir dalyvauja perduodant proliferacinius signalus [39]. Būtina pažymėti, kad aktyvuotos MET geno mutacijos sporadinio papiliarinio inksto ląstelių vėžio atvejais nustatomos tik 13 proc. atvejų [40], tačiau yra įrodymų, kad minėto sporadinio vėžio atvejais naviko formavimasis gali vykti ir nesant aktyvuotų mutacijų MET gene. Esant sporadiniam papildiniam inksto ląstelių vėžiui, 7 chromosomos kai kurių dalių yra 2–3 kartus daugiau, palyginti su gamtinio tipo 7 chromosomos dalimis, o tai lemia naviko formavimąsi [41]. Šie 7 chromosomos pokyčiai nustatomi 80 proc. atvejų [42].

Specifinių genų, būdingų sporadiniam chromofobiniam inksto ląstelių vėžiui, nenustatyta. Retais atvejais konstatuotos BHD (Birt-Hogg-Dubé) geno mutacijos [43].

Kiekvienam minėtų inksto ląstelių vėžio variantų yra būdingos tipinės genetinės aberacijos, identifikuotos skirtingose chromosomose. Pavyzdžiui, papildiniam inksto ląstelių vėžiui būdingos 3q, 7, 12, 16, 17 ir 20 chromosomų trisomijos bei chromosomos praradimas, o chromofobiniam inksto ląstelių vėžiui – 1, 2, 6, 10, 13, 17 ir 21 chromosomų monosomijos [44, 45].

Nauji molekulinės biologijos metodai įgalino atskleisti genus, kurie rodo įvairaus lygmens biocheminius ir molekulinis pokyčius (pvz., glikolizės, ląstelių adhezijos, signalų perdavimo, nukleotidų metabolizmo) inksto ląstelių navikuose.

Tarp tokių genų yra minėtas VEGF, endotelinas 1 (šviesių inksto ląstelių vėžys), α -metil-CoA racemazė (papildinis inksto vėžys), KIT (CD117) (chromofobinis inksto ląstelių vėžys). Taigi dabar inksto ląstelių vėžys suvokiamas kaip grupė piktybinių navikų, ir kiekvienam jų būdingos skirtingos genetinės pažaidos bei specifinės morfologinės savybės [46].

Kokiais aspektais teorinės žinios apie inksto ląstelių vėžio biologiją gali padėti pritaikyti jas praktiškai? Pirmiausia tai duomenų kaupimas siekiant peržiūrėti ir papildyti Tarptautinę navikų klasifikacijos (TNM) sistemą naujomis žiniomis, padedančiomis geriau suprasti, kokia tai liga, bei numatyti jos prognozę. Apie tai vis garsiau kalba onkologai ir molekulinės biologijos specialistai, dirbantys onkologijos srityje [47]. Antra, genetinių ypatumų, būdingų inksto ląstelių vėžio atskiriamiems variantams, atskleidimas yra svarbus diferencinėje diagnostikoje siekiant nustatyti histologinius inksto ląstelių vėžio tipus. Trečia, įgalina plėtoti naujas inksto ląstelių vėžio gydymo strategijas.

Tarp naujų medikamentinės vėžio terapijos kryptių yra angiogenezės slopiklių (inhibitorių) sukūrimas. Tai – bevacizumabas, sorafenidas, sutinibas, kurie yra veiksmingi ir gydant inksto ląstelių vėžį.

Žinoma, kad žinduolių rapamycino (mTOR) signalinis kelias atlieka svarbų vaidmenį ląstelių augimo reguliacijoje [48], taip pat dalyvauja vykstant kitoms ląstelei gyvybiškai svarbioms funkcijoms, pavyzdžiui, baltymų skaidyme ir angiogenezėje. mTOR kelio slopinimas įgalino sukurti mTOR slopiklius (pvz., temsirolimus, AP23573, RAD001), dėl kurių poveikio, gydant metastatinį inksto ląstelių vėžį, gautas visiškas bei dalinis atsakas ar ligos stabilizacija 50 proc. gydytų pacientų.

Pažymėtina, kad dauguma minėtų vaistų yra indikuotini esant šviesių inksto ląstelių vėžiui ir mažiau tinkami papilinio ar chromofobinio inksto ląstelių vėžio atvejais, kadangi pastarųjų variantų navikuose VEGF raiška yra gerokai mažesnė, palyginti su VEGF raiška šviesių inksto ląstelių navikuose [49]. Papilinio inksto ląstelių vėžio atvejais tyrinėjami MET tirozino kinazės slopikliai. Nepaisant to, kad MET protoonkogeno mutacija dažniausiai nustatoma esant paveldimam papildiniam inksto ląstelių vėžiui, ši mutacija galima ir esant papildiniam sporadiniam inksto ląstelių vėžiui.

Iš pateiktų literatūros duomenų matyti, kad aiškesnis inksto ląstelių vėžio biologijos supratimas pateikia naujas šio vėžio medikamentinės terapijos strategijas. Plėtojant šias strategijas svarbu identifikuoti prognozinis veiksnis, adaptuotus taikinių terapijai. Yra jau įvardyti kai kurie anatominiai, klinikiniai, radiobiologiniai, histologiniai ir molekuliniai prognoziniai veiksniai.

Tarp anatominių prognozinis veiksnių yra nefrektomija ir metastazių rezektabilumas. Jei nefrektomija prieš imunoterapiją buvo palankus veiksnys prognozinis aspektu

[50], taikant taikinių terapiją chirurginio gydymo indikacijos turi būti iš naujo įvertintos [51]. Plaučių metastazių rezektabilumas yra nepriklausomas prognoziniis veiksnys. Radikaliai pašalinus metastazes, 40 proc. sergančiųjų inksto ląstelių vėžiu išgyvena iki 5 metų [52]. Esant tolimoms inksto ląstelių vėžio metastazėms, metastazių chirurginio gydymo indikacijos turi būti tikslinamos [53].

Tarp klinikinių prognozių veiksnių pirmiausia būtina pažymėti bendrą pacientų būklę, vertinamą pagal Karnofskio indeksą ar Rytų bendradarbiavimo grupės (ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) pasiūlytą vertinimą. Bendra paciento būklė, kaip ir koreguota kalcemija, padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas, anemija, turi prognozinę vertę ir vėžio imunoterapijos, ir taikinių terapijos atvejais [54, 55]. Nauji klinikiniai prognoziniis veiksniai taikinių terapijos metu yra neutrofilų bei kraujo plokštelių kiekis [56].

Naujų sprendimų, siekiant įvertinti radiologinius prognozius veiksnius vėžio taikinių terapijos eroje, reikalauja naudojamos radiologinės technologijos. Čia vilčių teikia funkcinis ir molekulinis vaizdinimas (diffusion-weighted MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, fluorodeoxyglucose positron emission tomography FD6-PET) [57].

Tarp molekulinė žymenų yra karboninė anhidrazė IX (CAIX; Carbonic Anhydrase IX). Tai transmembraninis fermentas, kuris atlieka svarbų vaidmenį naviko adaptacijoje hipoksijos sąlygomis. CAIX raiška yra reguliuojama VHL. Ir hipoksija, ir VHL baltymo funkcijos praradimas sąlygoja hipoksiją-indukuojamo veiksnio – 1α (HIF- 1α ; hypoxia inducible factor- 1α) padidėjimą, dėl ko sutrinka CAIX raiška [58]. Kadangi šviesiųjų inksto ląstelių vėžys yra su VHL funkcijos sutrikimu ir dažniausiai su hipoksine naviko mikroaplinka, CAIX yra šviesiųjų inksto ląstelių vėžio žymuo ir svarbus prognoziniis veiksnys vertinant sergančiųjų metastatinio inksto ląstelių vėžiu išgyvenamumą ir atsaką į imunoterapiją.

Šviesiųjų inksto ląstelių vėžio atvejais molekuliniai žymenys gali būti ir VEGF šeimos genų raiška, taip pat VHL būklė [59]. Pastaruoju atžvilgiu literatūros duomenys nėra vienareikšmiški. Yra duomenų, kad antiangiogeninė terapija yra veiksmingesnė esant VHL mutuotiems navikams [60].

Kaip molekuliniai žymenys inksto ląstelių vėžio atveju tyrinėjami ir pAKT, PTEN, p27 bei pS6. Yra duomenų, kad fosfo-S6 ir pAKT raiška liudija apie šių žymenų prediktyvinę reikšmę gydant inksto ląstelių vėžį temsirolimus [61].

Naujas perspektyvas, siekiant įvertinti inksto ląstelių vėžio eigą ir atsaką į gydymą, atveria mikrogardelių technologijos. Atsirado galimybė ištirti vienu metu šimtus naviko mėginių ir įvertinti potencialių molekulinė žymenų raišką [62].

Apibendrinant tenka pažymėti, kad dar nėra molekulinė žymenų, kuriuos galima būtų pasiūlyti taikyti klinikinėje praktikoje. Tyrimai atliekami II ir III klinikinių fazių lygiu.

APIBENDRINIMAS

Daugelyje šalių sergamumas inksto piktybiniais navikais didėja. Inksto vėžio etiologija nėra labai aiški, nors svarbiausiais rizikos veiksniais laikomi nutukimas, rūkymas, hipertenzija. Manoma, kad jie kartu lemia apie 50 proc. šio vėžio atvejų, tačiau didelė dalis atvejų dar lieka nepaaiškinta, todėl papildomų rizikos veiksnių tyrimai turėtų būti tęsiami.

Inksto vėžio pirminės profilaktikos strategija aiški – vengti žinomų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, nerūkyti, racionali ir visaverčiai maitintis ir kt. Kadangi energijos išikvojimas svarbus siekiant išvengti antsvorio ir nutukimo, fizinis aktyvumas taip pat svarbus inksto vėžio prevencijai.

Dabar jau galima identifikuoti kai kuriuos molekulinė žymenų įvykius, būdingus vienam ar kitam inksto ląstelių vėžio variantui. Tai svarbu siekiant numatyti ligos prognozę ir gydymo strategiją, įvertinti atsaką į gydymą.

LITERATŪRA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–49.
2. Globacan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
3. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 527–33.
4. Plesko I, Obsitnikova A, Cuninkova M, Tomasek L, Stefanakova D, Kubik A. Increasing occurrence of urological cancers in Slovakia. *Neoplasma* 2004; 51: 248–54.
5. EURO CARE-3, March 2008, <http://www.eurocare.it/>.
6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007; 18: 581–92.
7. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 2002; Vol. VIII: 1–781.
8. Janout V, Janoutova G. Epidemiology and risk factors of kidney cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2004; 148: 95–101.
9. Homma Y, Kawabe K, Kitamura T, Nishimura Y, Shinohara M, Kondo Y, et al. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. *Int J Urol* 1995; 2: 77–80.
10. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 203–5.
11. McCredie M. Bladder and kidney cancers. *Cancer Surv* 1994; 19: 343–68.
12. Tate R, Iddenden R, Harnden P, Morris E, Craigs C, Bennett C, et al. Increased incidence of renal parenchymal carcinoma in the Northern and Yorkshire region of England, 1978–1997. *Eur J Cancer* 2003; 39: 961–7.
13. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628–31.
14. <http://www.vuoi.lt/index.php?-1413089819>.
15. Uleckienė S, Didžiapetrienė J, Gričiūtė L, Urbelienė J, Kasiulevičius V, Šapoka V. Dažniausių vėžio lokalizacijų rizikos veiksniai.

- niai. (Risk factors of main cancer sites). *Medicina* (Kaunas) 2008; 44: 989–95.
16. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 581–92.
 17. Laber DA. Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer. *Med Oncol* 2006; 23: 443–54.
 18. Nelson EC, Evans CP, Lara PN Jr. Renal cell carcinoma: current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 299–313.
 19. Hu J, Ugnat AM; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer* 2005; 41: 770–8.
 20. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 128–45.
 21. <http://www.sam.lt>.
 22. Lowrance WT, Thompson RH, Yee DS, Kaag M, Donat SM, Russo P. Obesity is associated with a higher risk of clear-cell renal cell carcinoma than with other histologies. *BJU Int* 2010; 105: 16–20.
 23. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1168–76.
 24. Gago-Dominguez M, Castela JE. Lipid peroxidation and renal cell carcinoma: further supportive evidence and new mechanistic insights. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 721–33.
 25. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 268–77.
 26. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 975–87.
 27. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 125–33.
 28. Schmieder RE, Delles C, Messerli FH. Diuretic therapy and the risk for renal cell carcinoma. *J Nephrol* 2000; 13: 343–6.
 29. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 125–33.
 30. Ishikawa I. Development of adenocarcinoma and acquired cystic disease of the kidney in hemodialysis patients. In: Miller RW, Watanate RS, Ftraumeni JF Jr et al, ed. *Unusual occurrences as clues to cancer etiology*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press 1987; 77–86.
 31. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon (France) 1987. Suppl.7; 310.
 32. Allen NE, Roddam AW, Sieri S, Boeing H, Jakobsen MU, Overvad K, et al. A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009; 125: 982–7.
 33. Grieb SM, Theis RP, Burr D, Benardot D, Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 656–67.
 34. Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1730–9.
 35. Charbotel B, Fevotte J, Martin JL, Bergeret A. Renal cell carcinoma and exposure to trichlorethylene: are the French limits of occupational exposure relevant. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009; 57: 41–7.
 36. Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005; 23: 240–55.
 37. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrun AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 41–52.
 38. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312: 549–60.
 39. Phillips JL, Pavlovich CP, Walther M, Ried T, Linehan WM. The genetic basis of renal epithelial tumors: advances in research and its impact on prognosis and therapy. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 463–9.
 40. Kovacs G. The value of molecular genetic analysis in the diagnosis and prognosis of renal cell tumours. *World J Urol* 1994; 12: 64–8.
 41. Glukhova L, Lavielle C, Fauvet D, Chudoba I, Danglot G, Angevin E, et al. Mapping of the 7q31 subregion common to the small chromosome 7 derivatives from two sporadic papillary renal cell carcinomas: increased copy number and overexpression of the MET proto-oncogene. *Oncogene* 2000; 19: 754–61.
 42. Ljungberg BJ, Jacobsen J, Rudolfsson SH, Lindh G, Grankvist K, Rasmuson T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 661–7.
 43. Khoo SK, Kahnoski K, Sugimura J, Petillo D, Chen J, Shockley K, et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 4583–7.
 44. Störkel S, Elbe JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma Workgroup No. 1. *Cancer* 1997; 80: 987–9.
 45. Klatt T, Pantuck AJ, Kleid MD, Belldegrun AS. Understanding the natural biology of kidney cancer: implications for targeted cancer therapy. *Rev Urol* 2007; 9: 47–56.
 46. Jones J, Libermann TA. Genomics of renal cell cancer: the biology behind and the therapy ahead. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 685s–92s.
 47. Mason E. Has TNM been overtaken by science? *Cancer World* 2006; 13: 32–7.
 48. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 596–603.
 49. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16: 68–73.
 50. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 966–70.
 51. Margulis V, Matin SF, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 474–80.
 52. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1082–7.
 53. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177: 1978–84.
 54. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584–90.
 55. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113: 1552–8.
 56. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated

- with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2007; 110: 543–50.
57. Stephen RM, Gillies RJ. Promise and progress for functional and molecular imaging of response to targeted therapies. *Pharm Res* 2007; 24: 1172–85.
58. Ivanov SV, Kuzmin I, Wei MH, Pack S, Geil L, Johnson BE, et al. Down-regulation of transmembrane carbonic anhydrases in renal cell carcinoma cell lines by wild-type von Hippel-Lindau transgenes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 12596–601.
59. Deprimo SE, Bello CL, Smeraglia J, Baum CM, Spinella D, Rini BI, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med* 2007; 5: 32.
60. Rini BI, Jaeger E, Weinberg V, Sein N, Chew K, Fong K, et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status. *BJU Int* 2006; 98: 756–62.
61. Cho D, Signoretti S, Dabora S, Regan M, Seeley A, Mariotti M, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 379–85.
62. Jones J, Libermann TA. Genomics of renal cell cancer: the biology behind and the therapy ahead. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 685s–92s.

*Gautas 2010 m. vasario 18 d., aprobuotas 2010 m. gegužės 3 d.
Submitted February 18, 2010, accepted May 3, 2010.*