

RAZŠIRJENOST IN POMEN REDKIH RAKAVIH BOLEZNI

Maja Primic-Žakelj

Povzetek. V zadnjih letih v Evropski uniji (EU) vse bolj poudarjajo vlogo in pomen redkih bolezni. Po veljavni definiciji mednje sodijo vse tiste bolezni, tudi raki, katerih primerov (prevalenca) je največ 50/100.000 prebivalcev. Ne glede na vrsto redke bolezni se vsi bolniki spopadajo s podobnimi težavami, ki so posledica redkosti njihovih bolezni.

Redke rake težko in pozno diagnosticirajo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani in zato zanje ni znano najustreznejše zdravljenje. Po evropskih populacijskih raziskavah je tudi preživetje v glavnem slabše, in to predvsem pri starejših in v področjih vzhodne Evrope. Šele nedavno so tudi pri zdravljenju nekaterih redkih rakov dosegli napredek.

Za oceno bremena redkih rakov je primernejša mera incidenca kot prevalenca, saj nekateri bolniki ozdravijo in je po začetnem zdravljenju njihova specifična obravnava zaključena. Seznam redkih rakov so pripravili strokovnjaki, kliniki, epidemiologi, patologi, hematologi, predstavniki strokovnih organizacij in organizacij bolnikov, združeni v posebnem projektu Evropske unije, poimenovanem RARECARE. Najprej so se zedinili, da za redke rake veljajo tisti, katerih groba incidenčna stopnja je manjša od 6/100.000 prebivalcev. Na tej osnovi so izdelali seznam redkih rakov in iz podatkov, ki jih je dalo 89 evropskih populacijskih registrov raka iz 21 držav, ocenili njihovo incidenčno stopnjo v EU v obdobju 1995–2002, izračunali pričakovano število novih in prevalenčnih primerov v letu 2008 in ocenili 5-letno relativno preživetje bolnikov v primerih, diagnosticiranih v letih 1995–1999. V prispevku so ti podatki prikazani za rake, ki jih obravnavamo na tokratnem seminarju; dodani sta povprečna incidenca in groba incidenčna stopnja v Sloveniji v letih 2004–2008.

UVOD

V zadnjih letih v Evropski uniji (EU) vse bolj poudarjajo vlogo in pomen redkih bolezni. Po veljavni definiciji mednje sodijo vse tiste bolezni, tudi raki, katerih primerov (prevalenca) je največ 50/100.000 prebivalcev (1). Ne glede na vrsto redke bolezni se vsi bolniki spopadajo s podobnimi težavami, ki so posledica redkosti njihovih bolezni. Redke rake težko in pozno diagnosticirajo, njihov nastanek in možnosti zdravljenja so slabo raziskani in zato zanje ni znano najustreznejše zdravljenje (2).

Redki raki so izziv za klinično prakso. Ker imajo zdravniki in patologi z njimi premalo izkušenj, postavijo diagnozo teh bolezni pogosto zelo pozno, zdravljenje pa ni najprimernejše. Izid bolezni bi bilo mogoče izboljšati z vzpostavitvijo posebnih omrežij ali centrov odličnosti (3). Bolnikom večinoma ni na voljo dovolj informacij, kakšne so možnosti zdravljenja in kje je dostopno najboljšo zdravljenje.

Ker je število bolnikov majhno, je klinične raziskave težko izpeljati. Tako je težko primerjati učinkovitost posameznih zdravljenj in uporabljati z dokazi podprte načine zdravljenja. Pri nekaterih redkih rakah se je mogoče opreti le na posamezna klinična poročila ali na izsledke majhnih retrospektivnih

raziskav. Vendar je pri teh raziskavah pogosta pristranost pri izboru, in so zato rezultati premalo zanesljivi za kakršne koli trdne zaključke.

Iz populacijskih raziskav v Evropi poročajo v glavnem o slabšem preživetju, predvsem pri starejših in v področjih vzhodne Evrope (4).

Šele nedavno so tudi pri zdravljenju nekaterih redkih rakov dosegli opaznejši napredek. Otroška limfatična levkemija, ki je bila do sedemdesetih let prejšnjega stoletja praktično neozdravljiva, je danes ozdravljiva v 80 % ali več (5). Pri odraslih z gastrointestinalnimi stromalnimi sarkomi (GIST) se je preživetje zvečalo s 30 na 75 % (6). Zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma zadnjika je uspešnejše, odkar so v osemdesetih letih začeli za zdravljenje uporabljati fluorouracil in obsevanje (7).

Za učinkovitejše in bolj kakovostno obvladovanje redkih rakov je najprej treba jasno opredeliti, katere rakave bolezni sodijo v to skupino, kako pogoste so in kakšen je njihov izid.

DEFINICIJA REDKIH RAKOV

Kot že omenjeno, so redke rake – kot druge redke bolezni – v EU opredeljevali po njihovi prevalenci z merilom, da so redke tiste bolezni, katerih primerov je največ 50/100.000 prebivalcev. Pri raku pa prevalenca ni najprimernejše merilo za breme bolezni, saj zdravljenje ni ves čas bolezni enako, pač pa je praviloma omejeno na njen začetek, operacijo, ki ji lahko sledi obsevanje in/ali sistemsko zdravljenje, vse to pa se dogaja v določenem in omejenem časovnem intervalu. Tako so zmogljivosti, ki so potrebne za zdravljenje, sorazmerne s številom novih primerov, torej z incidenco, in ne s skupnim številom vseh živih bolnikov ne glede na čas diagnoze, kar je prevalenca. Nekateri bolniki ozdravijo in je po začetnem zdravljenju njihova specifična obravnava zaključena. Zato je za oceno bremena redkih rakov primernejša mera incidenca. Prevalenca je odvisna od dveh časovno odvisnih značilnosti, ki sta neodvisni druga od druge: od incidence in od preživetja. Če bi pri redkih rakih za prag uporabljali prevalenco, bi se pri nekaterih pogostih rakih s slabo prognozo (npr. pljuč, trebušne slinavke ali želodca) izkazalo, da jih je treba v skladu z definicijo na osnovi prevalence umestiti med redke, saj je med prebivalstvom zelo malo preživelih. Po drugi strani pa bi za pogoste proglasili nekatere rake, ki so po incidenci dejansko redki, imajo pa zelo dobro preživetje (npr. rak mod).

Incidenca je kot mera za redkost rakov pomembna z več vidikov:

- incidenca rakov se spreminja na bolj predvidljiv način kot prevalenca in je bolj tesno povezana z nevarnostnimi dejavniki;
- incidenca je neposredna mera bremena bolezni, ki ga nalaga potreba po prvem zdravljenju;

- incidenca nakazuje število bolnikov, ki se lahko udeležijo kliničnih raziskav.

Ne glede na to pa zaenkrat uradno velja opredelitev na osnovi prevalence, kar je npr. pomembno zaradi definicije zdravil-sirot, za katere veljajo posebna pravila.

SEZNAM REDKIH RAKOV IN OCENA NJIHOVEGA BREMENA V EU

Seznam redkih rakov so pripravili strokovnjaki, kliniki, epidemiologi, patologi, hematologi, predstavniki strokovnih organizacij in organizacij bolnikov, v projektu Evropske zveze, imenovanem RARECARE. Kot redke so opredelili tiste rake, pri katerih je groba incidenčna stopnja manjša od 6/100.000 na leto, kar pomeni manj kot 30.000 novih primerov letno v EU. V skladu s to definicijo je med redke uvrščenih 186 rakov. V RARECARE so zbrali tudi podatke o raku, ki so jih dobili od 89 evropskih populacijskih registrov raka iz 21 držav. Na osnovi teh podatkov so ocenili incidenčno stopnjo v EU v obdobju 1995–2002, izračunali pričakovano število novih in prevalenčnih primerov v letu 2008 in ocenili 5-letno relativno preživetje bolnikov v primerih, diagnosticiranih v letih 1995–1999.

Še pred tem pa je bilo treba sestaviti seznam redkih rakov na osnovi lokacije in histološke vrste, kot so opredeljene v 3. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo (8). Raki v seznamu so razvrščeni tristopenjsko: najnižje je posamezna histološka vrsta raka, v srednji kategoriji so histološke vrste združene v skupine, za katere velja, da imajo podobno klinično obravnavo in raziskovanje. V najvišji, zgornji kategoriji pa je najširša skupina, za katero velja, da potrebuje podobne klinične izkušnje in napotitev bolnikov, narejena je torej z vidika organizacije zdravstvenega varstva (9).

Celoten seznam je na voljo na spletni strani projekta RARECARE (<http://www.rarecare.eu/>) in v članku Gatte in sodelavcev (9), v tabeli 1 pa so prikazani nekateri epidemiološki kazalniki (groba incidenčna in prevalenčna stopnja/100.000 prebivalcev, relativno 5-letno preživetje) za nekatere rake, ki jih obravnavamo na tem seminarju. Podatki za EU se nanašajo na primere, diagnosticirane v obdobju 1995–2002, pričakovano število novih primerov je izračunano za leto 2008; za primerjavo sta dodani povprečna incidenca in groba incidenčna stopnja v Sloveniji v letih 2004–2008 (10). V primerjavi s povprečjem EU je bilo v Sloveniji registriranih manj primerov redkih malignomov žlez slinavk in nekaj več jetrnoceličnih jetrnih rakov, gastrointestinalnih sarkomov in nevroendokrinih tumorjev. Le s ponovnim pregledom vseh histoloških preparatov bi lahko razjasnili, ali je v Sloveniji res tako malo redkih tumorjev slinavk, jih patologi morda spregledajo ali pa za diagnozo raje napišejo najpogostejšo vrsto žleznega karcinoma.

Tabela 1. Izbrani epidemiološki kazalniki nekaterih redkih rakov v EU in v Sloveniji

Vrsta tumorja	Topografska koda MKB-O-3	Morfološka koda MKB-O-3	Groba incidenčna stopnja/ /100.000 v EU	Groba prevalenčna stopnja/ /100.000 v EU	5-letno relativno preživetje (%) v EU	Pričakovana incidenca 2008 v EU	Povprečna letna incidenca v Sloveniji 2004–08	Povprečna letna groba incidenčna stopnja v Sloveniji 2004–08/ /100.000
Tumorji žlez slinavk	C00-C14, C30.0, C31, C32	C00-C14 (razen C07, C08), C30.0, C31, C32: 8140, 8147, 8200, 8290, 8310, 8430, 8440, 8450, 8480, 8500, 8525, 8550, 8562, 8941, 8982; C07, C08: 8004, 8012, 8020-8022, 8032, 8050-8076, 8082, 8211, 8230, 8255, 8260, 8262, 8290, 8310, 8320, 8323, 8410, 8980	1,31	13,08	64,8	6.501	14	0,70
Jetrnocelični karcinom	C22	8170-8175, 8180	3,09	3,66	11,6	15.352	68	3,38
Nevroendokrini tumorji	vse lokacije razen C34	8013, 8041-8045, 8150-8157, 8240-8247, 8249, 8345-8347, 8510	2,53	20,10	50,7	1.828	74	3,68
Gastrointestinalni stromalni sarkom	katerakoli lokacija	8936	0,07	-	70,3	331	20	0,99

Tabela 1. Nadaljevanje

Vrsta tumorja	Topografska koda MKB-O-3	Morfološka koda MKB-O-3	Groba incidenčna stopnja/ /100.000 v EU	Groba prevalenčna stopnja/ /100.000 v EU	5-letno relativno preživetje (%) v EU	Pričakovana incidenca 2008 v EU	Povprečna letna incidenca v Sloveniji 2004–08	Povprečna letna groba incidenčna stopnja v Sloveniji 2004–08/ /100.000
Mezoteliom	C38	9050-9053	1,60	1,97	4,9	7.964	24	1,19
- plevre in perikarda								
- peritoneja in tunike vaginalis	C48, C63.7	9050-9053	0,12	0,22	11,4	617	6	0,30
Sarkomi	vse lokacije razen C40.0-C41.9	8800-8935, 8940, 8950-8959, 8963-8964, 8990-8991, 9020-9044, 9120-9133, 9150, 9170, 9180, 9231, 9240, 9251, 9364-9372, 9540, 9560-9571, 9580-9581	4,74	46,86	55,8	23.574	96	4,77
- mehkih tkiv								
- kosti	C40.0-C41.9	8800-8920, 9040-9044, 9120-9133, 9150, 9170, 9180-9250, 9260-9261, 9370, 9540-9581	0,80	3,17	54,6	1.135	15	0,75

ZAKLJUČEK

V EU zboli za enim od redkih rakov več kot 540.000 ljudi na leto in v njej živi več kot 4 milijone ljudi, ki so preživel enega od njih. Kljub temu da je vsak posamezni od 186 rakov res redek, skupaj pomenijo 22 % vseh novih primerov raka, vključno z otroškimi raki (9). Bolniki se spopadajo s številnimi težavami, med katerimi so najpomembnejše pozna diagnoza, pomanjkanje strokovnjakov, usposobljenih za njihovo zdravljenje, razvoj in dostopnost do zdravil-sirot. Ta zdravila zaradi majhnega tržišča večinoma niso zanimiva za farmacevtsko industrijo, zato je pri njihovem razvoju pomembna državna spodbuda in pomoč. Ne nazadnje morajo zanje veljati drugačna merila, saj so nekatere bolezni tako redke, da pri raziskovanju ni mogoče doseči standardnega števila bolnikov.

Da bi opozorili na redke rake in vse redke bolezni, je EURORDIS (*Europe Rare Diseases*), evropska nevladna organizacija, ki povezuje združenja bolnikov, aktivnih na področju redkih bolezni, zadnji dan februarja razglasila za *Dan redkih bolezni*; prvič so ga oznamovali leta 2008 (11). Pomembno je namreč, da se javnost, politika in stroka zavedajo tega pomembnega javnozdravstvenega problema in ga rešujejo na državnih, pa tudi na mednarodnih ravni.

LITERATURA

1. European Parliament and Council of the European Communities. Decision No. 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999–2003). OJ L 155, 22.6.1999, p. 1.
2. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martinez-Garcia C. The burden of rare cancers in Europe. In: Posada de la Paz, Graft SC, editors. Rare diseases epidemiology. Advances in experimental medicine and biology 2010; 686: 285–303.
3. European Society for Medical Oncology (2008). Improving rare cancer care in Europe. Recommendations on stakeholders actions and public policies. Dosegljivo na <http://www.rarecancers.eu>
4. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population based study. *Lancet Oncol*; 2006: 132–40.
5. Ferguson WS, Forman EN. Childhood cancer: past successes, future directions. *Med Health R*; 2002: 17–22.
6. Verwei J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
7. UKCCCR anal cancer trial working party and UK Co-ordinating committee on cancer research. Epidermoid anal cancer (1996). Results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluoruracil, and mitomycin. *Lancet* 2004; 348: 1049–54.
8. World health organisation. International classification of diseases for oncology, 3rd ed. (ICD-O-3). Geneva: World Health Organisation, 2000.

9. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493–511.
10. Rak v Sloveniji 2004–2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2005–2011.
11. Dosegljivo na <http://www.rarediseaseday.org/>