

Onkonefrologie – setkání na půl cesty

Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Onkonefrologie představuje nový obor, který řeší problémy pacientů se souběhem renálního selhání a zhoubného nádoru, ať už v rámci náhrady funkce ledvin, nebo toxicity onkologické léčby a její prevence. Na základě konsenzu onkologů a nefrologů vznikají nová pravidla pro péči o tyto nemocné.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální selhání – chronické renální selhání – nefrotoxická – protinádorová léčba – zhoubný nádor

Celosvětově roste počet nemocných s maligními nádory. Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě. International Agency for Research on Cancer (IARC) Světové zdravotnické organizace (WHO) odhaduje, že v loňském roce se celosvětově zvýšila incidence malignit na 18,1 milionu nových případů, z toho 9,6 milionu nemocných na zhoubný nádor zemřelo. Nádorové onemocnění postihne v průběhu života každého pátého muže a každou šestou ženu, přičemž zhoubný nádor je příčinou úmrtí každého osmého muže a každé jedenácté ženy. Není tedy divu, že přibývá i onkologických pacientů léčených dialýzou a také nemocných se zhoubným nádorem, kteří potřebují nefrologa z důvodů akutních nebo chronických nežádoucích účinků protinádorové léčby. Roste i počet pacientů s karcinomem ledvin. Česká republika má nejvyšší incidenci tohoto nádoru na světě.¹

Onkologie se za posledních dvacet let zásadně proměnila. Na jednotlivé zhoubné nádory se často přestává pohlížet podle jejich orgánové topiky, ale pozornost se spíše zaměřuje na jejich molekulárně biologické pozadí. Známe řadu predispozic pro vznik malignit, a tak můžeme uplatňovat preventivní opatření. K dispozici máme stále se rozšiřující léčebné armamentárium, cílenou léčbu, imunoterapii, nové zobrazovací metody, nové sofistikované techniky minimálně invazivní chirurgie a moderní radio-terapeutické přístupy. Většina onkologických pacientů je léčena ambulantně. Z onkologické léčby neprofitují jen nemocní s kurabilními stadii nádorových onemocnění, ale i pacienti s pokročilou nebo metastatickou malignitou mají často naději na dlouhé přežití ve velmi dobré kvalitě. Z řady generalizovaných zhoubných nádorů se stává chronické onemocnění.²

Akutní poškození ledvin (AKI) i chronické onemocnění ledvin (CKD) je časté i u nemocných s malignitami.

Malignita může poškodit ledviny různým způsobem. Nádorové onemocnění může přímo poškodit ledviny infiltrací nádorovými buňkami nebo produkcí nefrotoxických (paraneoplastických) látek. Stoupá také množství účinných protinádorových léků, které jsou schopny zachránit nebo prodloužit život pacientů se zhoubným nádorem, ale mohou být nefrotoxické. U nemocných s onkologickým onemocněním se často rozvíjejí i poruchy koncentrací elektrolytů a acidobazické rovnováhy související s progresí zhoubného nádoru nebo s jeho léčbou. Multiorganové selhání s postižením ledvin je často známkou devastace organismu malignitou. Ledviny slouží onkologicky nemocným především k vylučování protinádorové léčby a jejich metabolitů a také zbytků nádorových buněk zdestruovaných protinádorovou léčbou.³

Při indikaci protinádorové léčby musíme uvažovat i o její farmakokinetice, ledvinami se vylučují spíše malé molekuly chemoterapie, hormony, růstové faktory.⁴

Akutní a chronické renální selhání u pacientů s onkologickým onemocněním

Zhoubný nádor může být příčinou akutního renálního selhání v důsledku obstrukce močových cest (karcinom prostaty, uroteliální zhoubný nádor, karcinom dělohy, vaječnicků, uzlinové metastázy, zevní útlak nádorovými hmotami nebo retroperitoneální fibrózou po operacích v oblasti pánve a retroperitonea), infiltrací ledviny (renální karcinom, lymfom, leukemie), vnitřním poškozením (část nefropatie u mnohočetného myelomu nebo depozita lehkých řetězců) nebo hyperkalcemií. Ledviny může také

akutně poškodit protinádorová léčba přímým poškozením glomerulů nebo trombotickou mikroangiopatií (TMA) (anti-VEGF inhibitory, checkpoint inhibitory, gemcitabin), rozvojem intersticiální nefritidy (checkpoint inhibitory) nebo tubulárním poškozením (platina, metotrexát, trabektedin, pemetrexed). Akutní poškození ledvin jako komplikace onkologické léčby může mít prerenální příčiny (průjem, zvracení, nesteroidní antiflogistika [NSA] v kombinaci s blokátory systému renin–angiotenzin–aldosteron [RAAS]), přímé renální poškození (například syndrom nádorového rozpadu [tumor lysis syndrome]) nebo postrenální důvody (obstrukce z důvodů pooperační striktury uretry). Dalšími faktory, které mohou způsobit AKI, jsou sepse, vyšetření pomocí kontrastních látek, nefrotoxická komedikace jako bisfosfonáty, NSA, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory AT₁ pro angiotenzin II, některá antibiotika – aminoglykosidy, vankomycin, amfotericin, acyklovir. Také transplantace kostní dřene může být komplikována AKI. Například při akutní volumové depleci z důvodů zvracení, průjmu nebo střevních projevů reakce štetu proti hostiteli (GVHD), při systémové vazodilataci provázející sepsi, při renální vazokonstrikci během léčby kalcineurinovými inhibitory nebo při sinusoidálním obstrukčním syndromu, poškození endotelu u TMA, celotělovém ozáření nebo akutním GVHD a užití kalcineurinových inhibitorů nebo při terapii amfotericinem, vankomycinem nebo jiné nefrotoxické chemoterapii.⁵

U pacientů s onkologickým onemocněním se také můžeme setkat s chronickým onemocněním ledvin. CKD může být způsobeno přímou toxicitou chemoterapie (inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru [VEGF], tyrozinkinázové inhibitory, platina, gemcitabin, checkpoint inhibitory), jinými nefrotoxiny (bisfosfonáty, i.v. kontrastní látky, NSA), ztrátou nefronů při parciální nebo unilaterální nefrektomii, mechanickým poškozením (zevní komprese močových cest, jejich vnitřní obstrukce nebo infiltrace ledviny) nebo přidruženými onemocněními (diabetes mellitus, hypertenze nebo glomerulární nefritida). Po zavedení léku do klinické praxe se o nežádoucích účincích, zvláště dlouhodobých, dozvídáme se zpožděním, protože klinické studie postihnou především akutní nežádoucí účinky. U řady onkologik jsou některé nežádoucí účinky časté, ale vyskytují se i raritní neočekávané komplikace, které se mohou týkat i funkce ledvin.

Toxicita protinádorové léčby

Protinádorová systémová léčba může způsobit poškození ledvin přímo, jako například cisplatina, která způsobuje nekrózu proximálního tubulu, nebo nepřímo, například metotrexát, který způsobuje krystalovou nefropatii, nebo léky vedoucí k syndromu nádorového rozpadu. Podání známých nefrotoxických protinádorových léků (např. cisplatiny) je většinou spojeno paradoxně s menším nebezpečím poškození ledvin než podání terapie, u které je nefrotoxicita vzácnější (např. gemcitabin), protože taková

léčba není automaticky podávána s hydratačním režimem jako prevencí nefrotoxicity.

Chemoterapie může poškodit ledviny přímo (vysoké dávky chemoterapie a její opakované podávání, metabolit formující krystaly intratubulárně, přímý toxický účinek léku na endotel či tubulární epitel či kombinace chemoterapie s dalšími nefrotoxickými léky – NSA, aminoglykosidy, radiokontrastní látky). O toxicitě rozhodují i rizika na straně pacienta. Mezi tyto faktory lze řadit starší věk (> 65 let), preexistující chronické onemocnění ledvin či nasedající AKI, alergickou reakci na podávaný lék či farmakogenetickou dispozici zvyšující toxicitu léku (např. při mutaci v genu pro CYP₄₅₀ nebo mutaci v genech pro transport proteinů či renální transportéry). Význam hraje i renální vylučování a metabolismus podávaných léčiv. Do této kategorie rizikových faktorů patří vysoká koncentrace léku v renálních tubulech a v intersticiu, zpětná resorpce toxinů v proximálním tubulu, vysoký metabolický obrat tubulárních buněk v Henleově kličce a biotransformace chemoterapeutika s produkcí volných kyslíkových radikálů a spuštěním oxidačního stresu. Jednotlivá léčiva se liší také v tom, kterou část renálního parenchymu postihují.⁶

Některé cílené terapie blokuji působení enzymů, proteinů nebo jiných molekul, které se podílejí na růstu a šíření nádorových buněk. Nejčastěji používaná cílená terapie je zaměřena na proteazom, VEGF a receptor vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGFR), receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2), virální onkogenní homolog B (BRAF) myšího sarkomu, anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK) nebo mammalian target of rapamycin (mTOR).

Vaskulární endotelový růstový faktor je velmi důležitý mediátor regulující vaskulogenezi a angiogenezi během vývoje plodu a orgánů, je ale také nezbytným faktorem pro růst nádorových buněk. V normálních ledvinách je VEGF produkován podocyty a poté se váže prostřednictvím VEGFR především na renální endotel, ale i na mezangium a peritubulární kapiláry.

Jeho produkce je důležitá pro správné fungování všech těchto buněk, včetně jejich regenerace a obnovy. Do značné míry se také podílí na integritě a správné funkci interpodocytární membrány (slit diafragmy). Podání inhibitorů VEGF tedy logicky vede k poškození ledvin, které se nejčastěji manifestuje jako nově vzniklá nebo zhoršující se hypertenze a rozvoj AKI a proteinurie. Hypertenze souvisí s protinádorovým účinkem, a tak se nedoporučuje léčbu vysazovat, ale intenzivně léčit pomocí antihypertenziv.⁷

Léčba mnohočetného myelomu proteazomovými inhibitory může také vést k dysfunkci ledvin. Monoklonální protilátky zaměřené na EGFR (cetuximab, panitumumab, necitumumab, matuzumab) jsou spojeny s rozvojem hypomagnezemie v důsledku ztráty hořčíku ledvinami.

Toxicita související s inhibitory BRAF je způsobena alergickou intersticiální reakcí, akutní tubulární nekro-

zou, proximálním tubulárním poškozením (Fanconiho syndrom), proteinurií, elektrolytovými poruchami.

Everolimus a temsirolimus (inhibitory mTOR) se používají k léčbě pokročilého karcinomu ledvin. Jejich podání může být spojeno s proteinurií, hypertenzí a hypofosfatemí, glomerulopatií.⁸

Rekombinantní lidský interleukin 2 (IL-2) může být příčinou capillary leak syndromu (syndromu kapilárního úniku) s hypovolemií a následným poškozením ledvin. V kombinaci s rekombinantním interferonem alfa (IFN α) může způsobit proteinurii až nefrotický syndrom. Zřídka byla pozorována TMA zejména u pacientů s chronickou myeloidní leukemií léčených vysokými dávkami IFN α po dlouhou dobu.

Inhibitory kontrolních bodů PD-1, PDL-1 a cytotoxického antigenu 4 T lymfocytů (CTLA-4), tzv. checkpoint inhibitory, jsou monoklonální protilátky, které se zaměřují na inhibiční receptory exprimované na T buňkách, jiných imunitních buňkách a obnovují imunitní odpověď zaměřenou na nádor prostřednictvím inhibice CTLA-4 a PD-1/PDL1.

U pacientů léčených nivolumabem (anti-PD-1) byla nalezena nepříliš častá hypofosfatemie, proteinurie a hypertenze, zatímco u pacientů léčených pembrolizumabem

(anti-PD-1) došlo k selhání ledvin u 2 % z nich. Při podávání pembrolizumabu byla rovněž hlášena renální dysfunkce. Popsány byly i případy akutní intersticiální nefritidy.⁹

Nefrotoxická může být i hormonoterapie, radioterapie, transplantace kostní dřeně i antiresorpční terapie.¹⁰⁻¹³

Závěr

Vzhledem k rostoucímu počtu otázek, na které musí odpovědět onkolog spolu s nefrologem, je potřeba zahrnout nefrologa do multidisciplinárního týmu, který je hlavním nástrojem v rozhodování o osudu nemocných v klíčových momentech jejich diagnózy. Konzultace stavu pacienta a sblížení pohledů jednotlivých odborníků na optimální léčbu může výrazně ulehčit cestu pacienta od diagnózy k uzdravení stejně jako paliativní terapii nemocných s nevyléčitelnými stadii nádorového onemocnění.

Cílem spolupráce onkologa a nefrologa je především snaha o predikci nefrotoxicity onkologické léčby, úprava dávkování léků v případě renální dysfunkce a onkologická péče o dialyzované pacienty se zhoubným nádorem. Zvládnout tyto úkoly mohou pomoci edukační aktivity, kde může jedna z odborností vždy nahlédnout do kuchyně té druhé.

LITERATURA

1. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–387.
3. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:151–161.
4. Flombaum CD. Nephrotoxicity of chemotherapy agents and chemotherapy administration in patients with renal disease. In: Cohen EP (ed). *Cancer and the kidney. The frontier of nephrology and oncology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2011:115–176.
5. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 2014;7:11–22.
6. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713–1721.
7. De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1207–1213.
8. Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:924–936.
9. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2039–2052.
10. Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 2013;310:289–296.
11. Cohen EP. Radiation Nephropathy 2015, <https://emedicine.medscape.com/article/243766-overview>.
12. Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Intern Med* 2018;57:1503–1508.
13. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010;30:570–581.