

# Onko-nefrologija - pristop k obravnavi bolnikov

## Onco-nephrology - an approach to patients treatment

Milanez Tomaž<sup>1,2</sup>, Ocvirk Janja<sup>1</sup>, Arrol Miha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: mag. Tomaž Milanez, dr. med.

E-mail: tmilanez@onko-i.si

Poslano / Received: 15.4.2021

Sprejeto / Accepted: 23.4.2021

doi:10.25670/oi2021-005on

### IZVLEČEK

Onko-nefrologija je novo, multidisciplinarno področje, ki povezuje predvsem področji onkologije in nefrologije. Število bolnikov z rakom, ki imajo različno stopnjo ledvične okvare, narašča. Cilj celostne obravnave onko-nefrološkega bolnika je večja učinkovitost in varnost zdravljenja. Bolniki z ledvično okvaro višje stopnje so bili izključeni iz prospektivnih randomiziranih raziskav, tako da za njih ni na voljo podatkov z visoko dokazi visoke stopnje o učinkovitosti in varnosti zdravljenja ter mejnih vrednostih bioznačevalcev, ki so v pomoč pri vodenju zdravljenja. V klinični praksi se zato pri zdravljenju onko-nefrološkega bolnika opiramo na klinične izkušnje, podatke iz retrospektivnih analiz in posameznih objavljenih primerov ter priporočila, ki temeljijo na soglasju strokovnjakov. Pri zdravljenju onko-nefrološkega bolnika je ključno tesno sodelovanje med onkologom in nefrologom, mnogokrat je nujen multidisciplinarni posvet. Zdravnik, ki je odgovoren za načrt zdravljenja, potrebuje osnovno znanje nefrologije in dobro poznavanje omejitev onkološkega zdravljenja. Zaradi vedno večjega števila onko-nefroloških bolnikov in novih možnosti protirakavega zdravljenja je pred desetimi leti na Onkološkem inštitutu Ljubljana začela delovati onko-nefrološka ambulanta, za zahtevnejše bolnike, ki potrebujejo dodatno multidisciplinarno obravnavo, pa deluje onko-nefrološki konzilij. Delovna skupina za onko-nefrologijo v okviru Sekcije za internistično onkologijo vsako leto pripravi onko-nefrološko šolo, kjer svoj pogled na isti klinični problem predstavijo različni strokovnjaki. Ena izmed prioritet onko-nefrologije so raziskave. V prispevku so opisane pomembnejše teme s področja onko-nefrologije skupaj z izzivi iz klinične prakse.

**Ključne besede:** onko-nefrologija, ocena ledvičnega delovanja, nefrotoksičnost, kronična ledvična bolezen, rak ledvice, presaditev ledvice

### ABSTRACT

*Onco-nephrology is a new, multidisciplinary field, which connects the fields of oncology and nephrology. The number of cancer patients with various stages of kidney disease has been increasing. The goal of the holistic management of onco-nephrologic patient is to increase efficacy and safety of treatment. Since patients with renal impairment have been excluded from prospective randomized trials, for these patients there is no available data with high level of evidence about efficacy and safety of treatment and the limit values of biomarkers, which help to guide the treatment. In clinical practice, the management of onco-nephrologic patient is based on clinical experience, data from retrospective analyses and case reports, and recommendations supported by the expert consensus. Close cooperation between an oncologist and nephrologist is crucial and a multidisciplinary consultation is often needed. The physician who is responsible for the treatment plan needs to have a basic knowledge of nephrology and a good knowledge of limitations of oncologic treatment. Due to an increasing number of onco-nephrologic patients and new anti-cancer treatment options, an onco-nephrology outpatient clinic started to operate at the Institute of Oncology Ljubljana ten years ago. A medical council has been established for more complex patients who need additional multidisciplinary care. Every year, The Working Group on Onco-Nephrology of the Section of Medical Oncology organize the Onco-nephrology school, where the views from various experts on a certain clinical problem are presented. One of the priorities of onco-nephrology is research. The paper describes the important topics in the field of onco-nephrology together with challenges from the clinical practice.*

**Keywords:** onco-nephrology, estimation of renal function, nephrotoxicity, chronic kidney disease, kidney cancer, kidney transplantation

## UVOD

Področji onkologije in nefrologije sta med seboj povezani in soodvisni. Pri sodobnem zdravljenju bolnika z rakom je nujno sodelovanje strokovnjakov z več področij, posebej pri reševanju problemov in sprejemanju odločitev, za katere nimamo visoke stopnje dokazov.

Onko-nefrologija je novo, multidisciplinarno področje, ki integrira znanja strokovnjakov različnih vej medicine. Tarčna populacija takšne interdisciplinarne obravnave so bolniki z rakom, ki imajo okvaro ledvic in oslabiljeno ledvično delovanje različne stopnje ali končno ledvično odpoved (KLO), ter starostniki in krhki bolniki, pri katerih se ledvično delovanje med onkološkim zdravljenjem lahko poslabša. Velja tudi obratno: celosten pristop prav tako potrebujejo bolniki z boleznijo ledvic, pri katerih sumimo, da je vzrok ledvične okvare povezan z rakavim obolenjem (npr. paraneoplastični sindrom) ter bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) ali KLO, ki imajo zaradi kroničnih bolezni ter dodatnih zdravljenj (npr. imunosupresije pri bolnikih s presajeno ledvico) večje tveganje za rakava obolenja.

Retrospektivne analize so pokazale, da ima več kot polovica bolnikov s čvrsto obliko raka oslabiljeno delovanje ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo [oGF], manjšo od 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), približno 12 % bolnikov pa ima oGF manjšo od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Če k tej oceni prištejemo še bolnike s hematološkimi in limfoproliferativnimi obolenji, je odstotek bolnikov z rakom s slabšim delovanjem ledvic še bistveno večji.

Pri onko-nefrološkem bolniku z oslabiljenim ledvičnim delovanjem je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za optimalno odmerjanje protirakavih in podpornih zdravil, točnejše spremljanje ledvičnega delovanja ter točnejšo napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, za katero se je izkazalo, da je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Prepoznavanje dejavnikov tveganja, predvsem tistih, ki so potencialno spremenljivi, ter pravočasno vplivanje nanje sta ključna ukrepa za zaščito ledvičnega delovanja. Za varno in učinkovito zdravljenje kompleksnega bolnika z rakom in ledvično okvaro je nujno dobro poznati omejitve biooznačevalcev. Perkutana ledvična biopsija je lahko odločilna preiskava pri iskanju vzroka poslabšanja ledvičnega delovanja in nadaljnjem načrtovanju protirakavega zdravljenja.

Pristop k bolniku z rakom in KLO, ki prejema le simptomatsko zdravljenje, ker so bile vse možnosti vzročnega zdravljenja rakave bolezni izčrpane, je zapleten in zahteva kritično presojo ter odgovorno odločitev o mejah paliativnega zdravljenja od lečečega onkologa ob pomoči nefrologa.

Zaradi hitrega razvoja učinkovitih zdravil in novih možnosti zdravljenja v onkologiji in nefrologiji postaja vedno kompleksnejša tudi presoja o izbiri vrste in časa uvedbe nadomestnega zdravljenja (npr. presaditve ledvice) pri bolnikih s KLO.

Pri obravnavi bolnikov z rakom in hujšo ledvično okvaro na Onkološkem Inštitut v Ljubljani že desetletja tesno sodelujemo z nefrologi iz vse Slovenije, še posebej z nefrologi s Kliničnega oddelka za nefrologijo v UKC Ljubljana. Zaradi vedno večjega števila onko-nefroloških bolnikov in novih možnosti protirakavega zdravljenja je pred desetimi leti na Onkološkem inštitutu začela delovati onko-nefrološka ambulanta, za zahtevnejše primere, ki potrebujejo dodatno multidisciplinarno obravnavo, pa smo ustanovili onko-nefrološki konzilij. Delovna skupina za onko-nefrologijo v okviru Sekcije za internistično onkologijo vsako leto pripravi onko-nefrološko šolo, kjer svoj pogled na isti

klinični problem predstavijo različni strokovnjaki.

V prispevku želimo osvetliti pomembnejše teme v onko-nefrologiji in tako prispevati k boljšemu razumevanju kliničnih izzivov na tem področju.

Področje onko-nefrologije lahko razdelimo v sedem širših sklopov, ki so med seboj povezani in se vsebinsko prekrivajo.

## 1. AKUTNA LEDVIČNA OKVARA (ALO) IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN (KLB) PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Akutna ledvična okvara (ALO) je pri bolnikih z rakom pogost klinični pojav. Pojavnost in stopnja ALO (ki se določa po klasifikaciji RIFLE) sta povezani z vrsto in razširjenostjo raka, vrsto protirakavega zdravljenja in predhodno prisotnimi pridruženimi boleznimi (1). Pri bolnikih z rakom je ALO povezana z večjo umrljivostjo in obolevnostjo (1–3). ALO pri bolnikih z rakom poveča tveganje za toksičen učinek sistemske kemoterapije, ogroža nadaljevanje protirakavega zdravljenja ter negativno vpliva na izbiro in odmerjanje potencialno učinkovitega protirakavega zdravila. Zamenjava protirakavega zdravila zaradi ALO lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja, kar pride posebej do izraza pri bolnikih, pri katerih je cilj zdravljenja ozdravitev. Dejavniki, ki naj bi vplivali na povečano tveganje za ALO pri bolnikih z rakom, so: sepsa, neposredna okvara ledvic zaradi tumorskega bremena (primarnega tumorja ali zasevkov), presnovne motnje (npr. hiperkalcemija, sindrom tumorske lize), nefrotoksični učinek protirakavega zdravljenja (npr. kemoterapije, tarčnih zdravil, imunoterapije, hormonskega zdravljenja) ter presaditev krvotvornih matičnih celic (4–6). Višja starost (več kot 65 let) in ženski spol sta nespremenljiva dejavnika, ki pri bolnikih z rakom vplivata na tveganje za ALO. Tudi pridružene bolezni (sladkorna bolezen, KLB) in nekatera klinična stanja, kot so zmanjšan znotrajžilni volumen (npr. zaradi bruhanja, driske) ter zmanjšana prekrvavitev ledvic (npr. pri srčnem popuščanju, jetrni cirozi, nefrotskem sindromu) povezujejo s povečanim tveganjem za nastanek ALO (7). Velja tudi obratno: ALO je lahko dejavnik tveganja za začetek in napredovanje KLB.

Posebej pri bolnikih z rakom, ki so sočasno izpostavljeni več znanim in potencialnim dejavnikom tveganja, je zaradi diagnostike in zdravljenja na podlagi etiologije smiselna delitev ALO v prerenalno, intrinzično in postrenalno obliko (8).

KLB je opredeljena kot strukturna okvara in/ali motnja v delovanje ledvic, ki traja več kot 3 mesece. Časovna omejitev je določena arbitrarno, predvsem z namenom, da se loči akutno okvaro od KLB. Za najboljši kazalnik ledvičnega delovanja velja oGF, ki se lahko izračuna na podlagi serumske ravni kreatinina in/ali s pomočjo cistatina C (KDIGO) (9). Podatki o proteinuriji/albuminuriji, urinskem sedimentu, patohistoloških vzorcih, pridobljenih s perkutano ledvično biopsijo, izvidih slikovnih preiskav in motnjah v ravnovesju elektrolitov so kazalniki strukturne okvare ledvic. Opredelitev stopnje KLB (od 1 do 5) glede na oGF, proteinurijo, albuminurijo in eritrociturijo prikazuje Tabela 1. Zaradi možnosti ukrepanja (tudi farmakološkega), s katerim je mogoče vplivati na potek KLB in z njo povezanih zapletov, je nujno hitro prepoznavanje bolezni z dovolj občutljivimi (pri nižjih stopnjah KLB je večina bolnikov brez simptomov), neinvazivnimi in poceni preiskavami (9).

V večini primerov je KLB ireverzibilen proces, njeno zdravljenje je usmerjeno v zmanjšanje tveganja za poslabšanje stopnje KLB in pojav KLO. Z zdravljenjem posledic oz. zapletov KLB (npr. anemije, motenj v presnovi elektrolitov in vode ter acidobaznem statusu, albuminurije/proteinurije, arterijske hipertenzije)

Tabela 1: Stopnje kronične ledvične bolezni.

Stopnja KLB	1	2	3a	3b	4	5
Kategorija KLB	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
oGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	≥90 plus proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	60–89 plus proteinurija ali albuminurija ali eritrociturija	45–59	30–44	15–29	<15

oGF – ocena glomerulne filtracije.

Prirjeno po: Malovrh M. Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo. V: Jelka L et al., uredniki. Bolezni ledvic. 3. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, 2014: 559–67.

lahko sočasno pomembno ugodno vplivamo tudi na potek bolezni ter zmanjšamo tveganje za srčno-žilne zaplete in zmanjšamo umrljivost zaradi KLB.

Med dejavnike tveganja za KLB štejemo dejavnike, ki povečajo dovzetnost za KLB (npr. starost, spol, raso), dejavnike, ki vplivajo na začetek KLB (sladkorno bolezen, primarne ledvične bolezni, genetske ledvične bolezni, urološke bolezni, ALO in nosečnost), ter dejavnike, ki vplivajo na napredovanje KLB (raso, premajhno število nefronov, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, srčno-žilne bolezni, debelost, hiperproteinsko prehrano, ALO, proteinurijo, kajenje, nefrotoksična zdravila, prisotnost KLB v družini).

Bolniki z nekaterimi kroničnimi boleznimi (npr. KLB, boleznimi jeter in pljuč) imajo večje tveganje za nastanek primarnih malignomov (10). Pri bolnikih s KLB se relativno tveganje za rakasta obolenja poveča, ko se glomerulna filtracija (GF) zmanjša pod 55 ml/min, v povprečju naj bi se pri vsakem zmanjšanju GF za 10 ml/min tveganje za raka povečalo za 29 % (oGFR MDRD) (11).

KLB je pri bolnikih z rakom zelo razširjena, 12–15 % bolnikov z rakom naj bi imelo oGF manjšo od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (12–17). V primerjavi z drugimi malignomi je pri bolnikih z urogenitalnimi raki razširjenost KLB večja (14–16). Pri bolnikih z rakom je KLB tesno povezana s slabšim preživetjem (12–15). Velja tudi obratno, bolniki s KLB kategorije 5G imajo večje tveganje za nekatere malignome (na ledvici, mehurju in za malignome, povezane z okužbami, – na jeziku, jetrih, materničnem vratu) (18–20). Pri moških KLB kategorije 3G ali več povezujemo s povečanim tveganjem za urološke malignome. Bolniki s KLB imajo večjo umrljivost zaradi raka v primerjavi z bolniki z rakom brez znane KLB (21, 22).

Z novimi načini zdravljenja, ki omogočajo daljše preživetje ali celo ozdravitev, lahko v prihodnje pri bolnikih z rakom vseh starosti pričakujemo še večjo pojavnost in razširjenost KLB različnih stopenj.

Z dobrim prepoznavanjem dejavnikov tveganja (predvsem reverzibilnih), učinkovitim prepoznavanjem in spremljanjem KLB (z bioznačevalci) ter vplivanjem na dejavnike tveganja verjetno lahko vplivamo tudi na primarne cilje zdravljenja onkoloških bolnikov (ozdravitev, celokupno podaljšanje življenja in čim boljše kakovost življenja).

## 2. NEFROTOKSIČNOST PRI BOLNIKI Z RAKOM

Zdravljenje onkološkega bolnika je kompleksno ne samo zaradi pridruženih bolezni in stanj, temveč tudi zaradi večstranskega zdravljenja. Pred predpisovanjem zdravil je nujna ocena ledvičnega delovanja tako zaradi odmerjanja zdravil kot tudi zaradi ocene potencialnih tveganj za poslabšanje ledvičnega delovanja zaradi zdravil (npr. kemoterapije, tarčnih zdravil, imunoterapije, antiresorptivov, analgetikov, antibiotikov), učinkovin (npr. jodnih kontrastnih sredstev) ter drugih terapevtskih ukrepov (npr. obsevanja, nefrektomije), ki jih povezujemo z ledvično okvaro, slabšim delovanjem ledvic ali poslabšanjem KLB.

Neželeni učinki so negativni učinki zdravljenja in so vzročno povezani z zdravilom. Neželeni dogodki za razliko od neželenih učinkov niso nujno vzročno povezani z zdravljenjem. Zaradi sočasnega vpliva več dejavnikov, ki imajo nefrotoksični potencial, je ocena vzroka za ledvično okvaro pri kompleksnem zdravljenju onkološkega bolnika mnogokrat zapletena in netočna. Ker ni trdnih dokazov o tem, kako je najbolje zdraviti ledvične neželene dogodke ob specifičnem onkološkem zdravljenju, priporočila o zdravljenju temeljijo na soglasju strokovnjakov.

Predvsem novejša protirakava zdravila (tarčna, imunološka in hormonska zdravila) velikokrat povezujemo z ALO (Tabela 2) (23).

Glede na rezultate večje retrospektivne analize so presnovne motnje (47,3 %), poslabšanje ledvičnega delovanja (24,2 %) in arterijska hipertenzija (10,5 %) največkrat zabeleženi neželenih ledvičnih dogodki ob zdravljenju z novejšimi protirakovimi zdravili (tarčnimi zdravili, zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva) (24).

Histopatološko se okvara zaradi zdravil kaže s prizadetostjo različnih struktur (glomerulov, tubulov, intersticija, žilja), čemur sledi tudi zelo raznolika klinična pojavnost bolezni (proteinurija, albuminurija, motnje v ravnovesju vode, elektrolitov in acidobaznega statusa) pri različnih protirakovih zdravilih (Tabela 2). Trdnih dokazov, da posamezna protirakava in podporna zdravila v onkologiji pomenijo tudi tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, poslabšanje KLB in/ali končno odpoved ledvic, ni. Podatke o tveganjih za poslabšanje ledvičnega delovanja imamo iz raziskav, ki so zajele »ne-onkološke« bolnike. Veliko bolnikov z rakom ima lahko prisotne znake ledvične okvare že pred začetkom protirakovnega zdravljenja, okvara pa je lahko posledica že predhodnih nefrotoksičnih dejavnikov. Onkolog mora na osnovi izvida ledvične biopsije,

Tabela 2: Pogosto uporabljena protirakava zdravila, ki so povezana z akutno ledvično okvaro.

Protirakavo zdravilo	Histopatološki izvid ledvične biopsije	Klinični pojav zaradi nefrotoksičnega učinka zdravila
<b>KEMOTERAPIJA</b>		
<b>Cisplatin</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, Fanconijev sindrom, nefrogeni diabetes insipidus, izguba natrija in magnezija z urinom
<b>Ifosfamid</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, Fanconijev sindrom, nefrogeni diabetes insipidus
<b>Pemetreksed</b>	Akutna poškodba tubulov in akutna tubulna nekroza	Akutna ledvična okvara, proksimalna tubulopatija, fanconijev sindrom
<b>Metotreksat</b>	Akutna poškodba tubulov, s kristali povzročena nefropatija	Akutna ledvična okvara
<b>TARČNA ZDRAVILA</b>		
<b>Zaviralci VEGF</b>	Trombotična mikroangiopatija	Akutna ledvična okvara, proteinurija, arterijska hipertenzija
<b>Kinazni/multikinazni zaviralci (sunitinib, sorafenib, pazopanib)</b>	Trombotična mikroangiopatija, fokalna segmentna glomeruloskleroza, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, proteinurija, arterijska hipertenzija
<b>Zaviralci BRAF (vemurafenib in dabrafenib)</b>	Akutna poškodba tubulov, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, motnje v ravnovesju elektrolitov
<b>Zaviralci ALK</b>	Akutna poškodba tubulov, tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara, motnje v ravnovesju elektrolitov, mikrociste ledvic
<b>IMUNOTERAPIJA</b>		
<b>Interferoni</b>	Trombotična mikroangiopatija, glomerulopatije (fokalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, lupusni nefritis, glomerulonefritis z minimalnimi spremembami)	Akutna ledvična okvara, nefrotska proteinurija
<b>ZAVIRALCI KONTROLNIH TOČK IMUNSKEGA ODZIVA</b>		
<b>Zaviralec receptorja CTLA-4</b>	Tubulointersticijski nefritis, lupusu podoben glomerulonefritis	Akutna ledvična okvara, proteinurija
<b>Zaviralec receptorja PD1/PD-L1</b>	Tubulointersticijski nefritis	Akutna ledvična okvara
<b>Terapija s celicami T z izraženim himernim antigenskim receptorjem</b>		Prerenalna akutna ledvična okvara zaradi "capillary leak sindroma"

kliničnih podatkov (npr. dejavnikov tveganja), drugih izvidov preiskav ob pomoči nefrologa opredeliti potencialni vzrok, reverzibilnost in stopnjo okvare ter odgovorno sprejeti odločitev o načrtu nadaljnjega onkološkega zdravljenja.

Zaradi kompleksnih vplivov sočasnih in predhodnih dejavnikov, ki lahko povzročijo ledvično okvaro, je pri bolniku z rakom, ki prejema protirakavo zdravljenje, velikokrat nemogoče določiti neposredni vzrok akutne okvare ali poslabšanja ledvičnega delovanja oz. KLB.

Pri zdravljenju neželenih učinkov ali dogodkov, ki jih povezuje mo s protirakavim zdravilom z nefrotoksičnim potencialom, se opiramo na priporočila Ameriškega nacionalnega inštituta za raka (CTCAE), ki jih kombiniramo s priporočili specializiranih strokovnih združenj za »ne-onkološke« bolnike (npr. zdravljenje hipertenzije).

Slikovna diagnostika (npr. CT in MR), ki vključuje uporabo kontrastnih sredstev, je pri bolnikih z rakom (predvsem pri bolnikih s čvrstim rakom) osnovno orodje za objektivno oceno učinka onkološkega zdravljenja. ALO zaradi kontrastne okvare ledvic je v bolnišničnem okolju pogost pojav. Zaradi raznolikosti preiskovanih populacij, uporabe različnih kontrastnih sredstev in preiskav ter dejavnikov, ki vplivajo na klinični izid, je razpon pojavnosti ALO zelo širok (2–50 %) (24).

Veliki odmerki kontrastnih sredstev in ponavljajoče se kontrastne preiskave so verjetno povezane z večjim tveganjem za ALO. Tveganje za s kontrastom povzročeno ALO je pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB kategorije G4–G5 kljub preventivnim ukrepom (kot je intravenska hidracija) značilno večje kot pri bolnikih s KLB kategorije G3 (25). Rezultati retrospektivnih analiz kažejo, da je razširjenost s kontrastom povzročene ledvične okvare pri bolnikih z rakom in predhodno ledvično okvaro 9-odstotna (pri 50 % bolnikov je ta reverzibilna), pri bolnikih brez predhodne ledvične okvare pa 5-odstotna (26). Rezultatov randomiziranih prospektivnih raziskav, ki bi nam bili v pomoč pri oceni tveganja za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom in ledvično z okvaro različne stopnje, zaenkrat ni na voljo.

Dokler nimamo dovolj točnih podatkov o tveganju za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom, ki imajo ledvično okvaro, se svetuje individualna ocena potencialnih tveganj in koristi CT-preiskave s kontrastom (23). Pri bolnikih s KLB 4.–5. stopnje priporočajo zmanjšan odmerek kontrastnega sredstva in uporabo izo-osmolarnih kontrastnih sredstev (23). Randomizirana nadzorovana raziskava AMACING pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB 3. stopnje ni pokazal pomembne dobiti intravenske hidracije pred preiskavo pri preprečevanju s kontrastom povzročene ALO (27).

Pri bolnikih z rakom, ki prejema protirakava zdravila, posebej pa pri starejših in krhkih ter pri tistih s pridruženimi boleznimi, sta začetna ocena ter spremljanje ledvičnega delovanja in znakov ledvične okvare v času aktivnega zdravljenja nujno potrebna.

### 3. OCENA LEDVIČNEGA DELOVANJA, PRESKOVALNE METODE IN BIOOZNAČEVALCI PRI BOLNIKI Z RAKOM

Pri onko-nefrološkem bolniku z oslabiljenim ledvičnim delovanjem je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za optimalno odmerjanje protirakavih in podpornih zdravil, točnejše spremljanje ledvičnega delovanja ter točnejšo napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, za katero se je izkazalo, da je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Ocena ledvičnega delovanja lahko bistveno vpliva na učinkovitost in varnost zdravljenja pri bolnikih s slabšim delovanjem ledvic, posebej to velja za večtirna kompleksna zdravljenja krhkih bolnikov. Ker imajo ledvice najpomembnejšo vlogo pri izločanju zdravil in učinkovin iz organizma, je lahko precenjeno ledvično delovanje vzrok za prekomerno kopičenje učinkovine v organizmu, kar posledično bolnika verjetno izpostavlja večji toksičnosti zdravila. Velja pa tudi obratno: podcenjeno ledvično delovanje lahko preko potencialno manjše učinkovitosti zdravila negativno vpliva na doseganje zastavljenih ciljev onkološkega zdravljenja.

Referenčne metode za oceno ledvičnega delovanja so običajno namenjene določanju GF. Na splošno so te metode drage ter časovne in tehnično zahtevne, zato v klinični praksi najpogosteje uporabljamo različne enačbe, ki omogočajo oceno GF in so standardizirane na površino telesa. S pomočjo 24-urnega zbiranja urina lahko izračunamo očistek endogenega kreatinina ali pa ga ocenimo z enačbo po Cockcroft-Gaultu.

Vsaka enačba za oceno GF ima svoje prednosti in slabosti. Jasnih priporočil, katera bi bila pri onkoloških bolnikih najbolj primerna za oceno stopnje ledvične bolezni, ni. Pri odmerjanju večine sistemskih onkoloških zdravil ter podpornih zdravil upoštevamo navodilo FDA iz leta 1998, ki temelji na dogovoru, da je ocena očistka kreatinina standardna metoda vrednotenja delovanja ledvic. Če ni podatkov o rezultatih raziskav, ki bi podprli kakšno drugo, točnejšo, metodo za oceno delovanja ledvic z namenom ustreznega odmerjanja zdravila, upoštevamo priporočila proizvajalca zdravila, ki sledi navodilom FDA (28).

Za oceno GF, ki je potrebna pri odmerjanju sistemskega zdravljenja s karboplatinom ali odločanju o varni uvedbi zdravljenja s cisplatinom, lahko uporabimo izračun po enačbi CKD-EPI ob upoštevanju telesne površine ali oGF po nedavno objavljenem novem modelu Janowitza in sodelavcev (29). Če presodimo, da za oceno GF potrebujemo referenčno metodo, lahko uporabimo nuklearno medicinske preiskave (npr. določitev očistka <sup>51</sup>Cr-EDTA).

Ocena ledvičnega delovanja, acido-baznega statusa, določitev ravni elektrolitov v krvi in analiza seča naj bi bile osnovne rutinske preiskave ob postavitvi diagnoze malignega obolenja (23). Če ni bila opravljena druga morfološka slikovna preiskava s prikazom ledvic, je pri bolnikih z rakom in sumom na ALO nujna ultrazvočna preiskava ledvic. Zaželeno je, da se ob zdravljenju onkološkega bolnika spremljajo kazalniki, ki so povezani z delovanjem in okvaro ledvic (oGF, proteinurija, albuminurija, razmerje protein/kreatinin in albumin/kreatinin). Glede na to, da so preiskave oz. biooznačevalci za spremljanje ledvične okvare (npr. proteinurija, oGF), za napoved KLO (npr. 50-odstoten padec oGF) in za napoved srčno-žilnih zapletov (npr. proteinurija) umerjeni na »ne-onkološki« populaciji bolnikov, je njihova točnost (specifičnost in občutljivost) ter posledično praktična vrednost pri heterogeni populaciji bolnikov z rakom vprašljiva.

V nefrologiji se z nuklearno medicinskimi preiskavami ugotavlja globalno in separatno delovanje ledvic ter opredeljuje drenažo seča iz ledvic v mehur. Določitev očistka <sup>51</sup>Cr-EDTA je referenčna metoda za izračun GF. Pri onkoloških bolnikih je ta preiskava uporabna pri odmerjanju zdravil, ki je vezano na stopnjo GF. Pri onkoloških bolnikih je posebej uporabna radioizotopska renografija z radiofarmakom <sup>99m</sup>Tc MAG3, s katero lahko ob uporabi diuretika razlikujemo med obstruktivno in zastojno motnjo urina v razširjenem votlem sistemu. Pri dokazovanju delujočega parenhima ledvic in izračunavanju relativnega funkcijskega deleža posamezne ledvice je scinti-

grafija ledvic z radiofarmakom  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA najbolj točna preiskava. Njena uporabna vrednost bi lahko bila pri odločitvah o lokalnem zdravljenju primarnih tumorjev in/ali zasevkov v ledvicah.

Perkutana ultrazvočno vodena ledvična biopsija s patohistološko analizo vzorca je varna, a v klinični praksi pri onkoloških bolnikih verjetno premalo uporabljena preiskava. Biopsija ledvic naj bi bila pri bolnikih z rakom indicirana pri hujšem poslabšanju ledvičnega delovanja, pri na novo nastali proteinuriji (več kot 1 g/dan), pri poslabšanju ledvičnega delovanja, katerega vzroka ne moremo natančno opredeliti, in pri stanjih, kjer pričakujemo, da bo histopatološki izvid biopsije spremenil načrt zdravljenja (23). Po mnenju strokovnjakov je biopsija ledvice smiselna še kot t.i. izhodna ali »ničelna« biopsija (brez neoplastičnih sprememb po operaciji malignoma) z namenom opredeliti parenhimsko okvaro zaradi drugih bolezni (npr. arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, analgetične nefropatije) (30, 31). Za bolnike, ki so ozdravljeni raka, veljajo ista priporočila kot za splošno populacijo. Pri bolnikih, pri katerih se odločimo spremljati pozne posledice nefrotoksičnih učinkov onkološkega zdravljenja, se svetujejo ponovne biopsije (31, 32).

#### 4. LEDVIČNA OKVARA V SKLOPU PARANEOPLASTIČNEGA SINDROMA

Ledvična okvara, ki se klinično lahko kaže kot bolezen glomerulov (npr. proteinurija), okvara tubulov in intersticija (npr. motnja v presnovi elektrolitov) ali celo kot bolezen ledvičnega žilja (npr. trombotična mikroangiopatija) je lahko zgodnji (prvi) znak malignega obolenja. Pojavljaja se lahko v sklopu paraneoplastičnega sindroma, ki nastane kot posledica sproščanja humoralnih dejavnikov iz rakavih celic (hormonov, citokinov, rastnih dejavnikov, antigenov) (33).

Membranska nefropatija, ki se histološko kaže z zadebelitvijo sten glomerulnih kapilar in je posledica odlaganja imunskih depozitov IgG ter komplementarnih frakcij v subepitelni prostor na zunanji strani glomerulne membrane, je najpogostejša glomerulna bolezen, povezana s karcinomom (34). Klinična posledica je pojav proteinurije ali nefrotskega sindroma.

Pri bolnikih z membransko nefropatijo, starejših od 60 let, se priporoča uporaba presejalnih metod za zgodnje odkrivanje malignega obolenja (23). Še posebej to velja za bolnike, ki imajo histopatološke znake, združljive s sekundarno membransko nefropatijo (subepitelne ali mezangijske depozite, več kot 8 levkocitov/glomerul, ne-IgG4 subtip) (35).

Golmerulonefritis z minimalnimi spremembami glomerulov, ki se ponavadi klinično izrazi kot proteinurija ali/ in nefrotski sindrom, je najpogostejša paraneoplastična manifestacija Hodgkinove bolezni (36). Pri bolnikih, ki imajo poleg diagnoze glomerulonefritis z minimalnimi glomerulnimi spremembami še neopredeljeno anemijo, ugotovljenje nenormalnosti v elektroforezi serumskih beljakovin, hepatosplenomegalijo ali/ in znake limfadenopatije, se priporočajo presejalne preiskave za zgodnje odkrivanje malignega obolenja, zlasti Hodgkinove bolezni (37).

Pri 20–30 % bolnikov se v času bolezni razvije hiperkalcemija, ki lahko preko prerrenalnih mehanizmov (vazokonstrikcije in zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi izgube natrija, klora in vode) vpliva na poslabšanje ledvičnega delovanja (38). Pri bolnikih z rakom je pojav hiperkalcemije povezan s tremi mehanizmi: rakaste celice lahko izločajo paratiroidnemu hormonu podobno beljakovino (npr. ploščatocelični rak pljuč ali materničnega vratu, rak prostate, rak ledvic) (39), zasevki lahko povzročijo razgradnjo kostnine s posledičnim izločanjem

kalcija v kri (rak dojke, rak pljuč, rak ledvic, multipli mielom) (40, 41) in rakaste celice aktivirajo vitamin D (npr. Hodgkinov ali ne-Hodgkinov limfom) (42). Obilna hidracija za povečanje ledvičnega očistka kalcija in zdravljenje z vezalci kalcija (bisfosonati, denosumabom) sta glavna ukrepa za obvladovanje hiperkalcemije. Pri hiperkalcemiji, povzročeni s povečanim izločanjem 1-alfa-hidroksilaze, je včasih učinkovito zdravljenje s kortikosteroidi (43).

Tudi limfomska infiltracija ledvice s posledično ALO ali/ in pomembno proteinurijo je lahko prvi znak malignega obolenja. Infiltracija limfocitov v parenhimu ledvice s posledično večjim pritiskom je najverjetnejši vzrok poslabšanja delovanja ledvice (44). Patohistološki izvid perkutane ledvične biopsije potrdi klinični sum na maligno obolenje (45).

Približno 15–40 % bolnikov z diseminiranim plazmocitomom ima ob postavitvi diagnoze ugotovljeno nezadostno ledvično delovanje (oGF manj kot 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 10 % pa jih zaradi KLO potrebuje dializno zdravljenje (46). Pri tako imenovani čepni nefropatiji (angleško »cast nephropathy«), gre v osnovi za tubulno okvaro ledvic zaradi presežka lahkih verig maligno spremenjenih plazmatk, ki se nalagajo v celicah distalnih tubulov ledvic in povzročajo tubulno obstrukcijo ter posledično poslabšanje GF. Patohistološki vzorec, značilen za čepno nefropatijo, je najpogostejša najdba ledvične okvare pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (47). Okvara ledvičnega delovanja, zlasti pri bolnikih s predhodno slabšim delovanjem, je pogosto ireverzibilna (48). Zdravljenje (dehidracije in hiperkalcemije) in izločitev drugih pridruženih dejavnikov (npr. uporabe nesteroidnih antirevmatikov), ki imajo lahko vpliv na poslabšanje ledvičnega delovanja, sta ključna ukrepa pri zmanjševanju tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja.

#### 5. PRISTOP K BOLNIKU Z RAKOM LEDVIC

Rak ledvičnih celic (RLC) izhaja iz ledvičnega epitelija in naj bi predstavljal okoli 90 % vseh ledvičnih rakov (49). Pojavnost RLC je večja pri moških, povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 64 let, 67 % bolnikov je ob postavitvi diagnoze starih med 44 in 74 let, 24 % bolnikov pa 74 let ali več (50). Po nekaterih podatkih naj bi se več kot 80 % bolnikov z rakom, starih 65 let ali več, zdravilo vsaj zaradi ene pridružene bolezni (50).

Pojavnost RLC je v razvitem svetu v porastu, verjetno predvsem zaradi uporabe učinkovitih diagnostičnih metod (51). Več kot 60 % RLC je odkritih v I. stadiju bolezni (52, 53).

Petletno preživetje je pri operativni odstranitvi lokaliziranega RLC več kot 90-odstotno, če tumor meri 7 cm ali manj (stadij I), in skoraj 100-odstotno, če tumor meri 4 cm ali manj (stadij T1a). Glede na dolgo specifično preživetje ob lokaliziranem RLC domnevajo, da je ta populacija bolnikov v opazovanem času bolj ogrožena zaradi pridruženih bolezni (npr. srčno-žilnih zapletov) ali drugih posledic KLB (KLO) kot zaradi malignoma (6–8).

Nefrektomija, delna ali totalna, je neodvisen dejavnik tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja (57, 58). Vzrok za poslabšanje ledvičnega delovanja je zmanjšano število nefronov. K poslabšanju ledvičnega delovanja po resekciji ledvičnega parenhima so posebej nagnjeni bolniki s predhodno ledvično boleznijo (59, 60). Večja retrospektivna analiza je pokazal, da je kohorta bolnikov z rakom ledvice po delni nefrektomiji razvila KLB v 11 % in KLO v 2 %, medtem ko je bila v kohorti bolnikov s totalno nefrektomijo pojavnost KLB 20-odstotna, KLO pa 4-odstotna (61). Statistična analiza podatkov iz populacije 7.000 vojnih veteranov, pri katerih je bila narejena operativna delna ali celotna odstranitev ledvice, je pokazala, da sta bila

slabša ocena GF pred operacijo in večji padec oGF po operaciji povezana z večjim tveganjem za smrt neodvisno od tipa nefrektomije (61).

Kajenje, debelost, hipertenzijo, sladkorno bolezen in nekatere genetske dejavnike povezujejo z večjim tveganjem za razvoj RLC. Tveganje za RLC je povečano tudi ob KLB (59, 60), in sicer naj bi tveganje za RLC naraščalo s stopnjo KLB, kar pa ni nujno vzročno povezano (23).

KLB je prognostični dejavnik pri bolnikih z RLC. KLB je povezana z večjo umrljivostjo (62), večjim tveganjem za srčno-žilne zaplete (63), večjim tveganjem za razvoj KLO in podaljšanjem hospitalizacij pri bolnikih z RLC (64).

Dobro ledvično delovanje verjetno ugodno vpliva na optimalno zdravljenje tako pri bolnikih z RLC, pri katerih je cilj ozdravitev, kot pri skupini bolnikov z RLC, pri katerih zasledujemo cilj podaljšanja življenja in izboljšanja njegove kakovosti.

V predoperativnem obdobju je ob načrtovanju nefrektomije priporočeno oceniti stopnjo KLB (oGF, proteinurijo/albuminurijo), opredeliti dejavnike, ki lahko poslabšajo stopnjo okvare ledvic, in vplivati nanje. Med operativnim obdobjem poskušamo vplivati na dejavnike, ki preprečujejo dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja (npr. ohranitev mase nefronov, vzdrževanje primerne ledvične prekrvavitve) ter se izogibati potencialnim nefrotoksičnim dejavnikom (npr. nesteroidnim antirevmatikom, dehidraciji).

V pooperativnem obdobju je smiselno redno spremljati ledvično delovanje (oGF) ter ocenjevati ledvično okvaro (proteinurijo/albuminurijo). Vplivati je treba na znane dejavnike, ki so vzročno povezani s poslabšanjem KLB (npr. arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, kajenje) ter zdraviti posledice KLB (npr. anemijo, elektrolitske motnje) (65).

Kljub pomankanju dokazov visoke stopnje se bolnikom s solitarno ledvico po nefrektomiji, ne glede na vzrok odstranitve ledvice, svetujejo nefarmakološki ukrepi, ki potencialno zmanjšujejo tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja in razvoj KLB. V prvi vrsti se svetuje izogibanje hrani z veliko vsebnostjo beljakovin (več kot 1 g/kg/dan), omejitev vnosa soli (na manj kot 4 g/dan), zadosten vnos živil rastlinskega izvora z veliko vsebnostjo vlaknin ter ciljno vrednost indeksa telesne mase pod 30 kg/m<sup>2</sup> (izvzeti so športniki) (66).

Pomembno je, da se bolniki čimprej opolnomočijo, ker bodo na ta način hitreje in bolje sledili ciljem zdravljenja. Kljub pomanjkanju dokazov visoke stopnje se bolnikom svetuje tudi redna zmerna telesna vadba.

## 6. PRISTOP K BOLNIKU S KONČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO, ZDRAVLJENEMU S KRONIČNO DIALIZO

Možnost nadomestnega zdravljenja KLO s kronično dializo (hemodializo ali peritonealno dializo) je bolnikom pomembno podaljšala življenje. Bolniki, ki prejemajo kronično dializno zdravljenje (KDZ), so kompleksni zaradi mnogih pridruženih boleznih in stanj (npr. sladkorne bolezni z zapleti, ishemične bolezni srca, periferne arterijske bolezni, avtoimunskih bolezni) ter jemanja različnih zdravil (npr. protitrombotičnih). Epidemiološki podatki kažejo na večjo pojavnost nekaterih rakov pri bolnikih, zdravljenih z dializo (67-70). Rezultati večje Avstralske retrospektivne kohortne raziskave, ki je zajela bolnike s KLO, so pokazali večjo pojavnost malignomov pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo, kot pri bolnikih s KLO, ki takšnega zdravljenja še niso bili deležni, ob čemer je bilo standardizirano razmerje pojavnosti 1,35 (68). Bolniki s

KLO in rakom imajo krajše preživetje kot bolniki s KLO in brez raka (71). Oksidativni stres, slabši imunski odgovor, virusne okužbe, nekatera zdravila in pridobljene cistične spremembe ledvic so stanja, ki jih povezujejo z nastankom raka pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo (72). Tudi trajanje KDZ povezuje s povečanim s tveganjem za nastanek malignih obolenj pri bolnikih s KLO.

Bolniki s KLO, ki prejemajo KDZ, se bistveno razlikujejo od populacije bolnikov z rakom, pri katerih so bila zdravila preučevana v kliničnih raziskavah. Priporočila o prilagajanju sistemskega protirakavega zdravljenja (npr. kemoterapije, tarčnega zdravljenja, imunoterapije, hormonskega zdravljenja) bolnikom, ki prejemajo KDZ, so bila pripravljena na podlagi rezultatov farmakokinetičnih in farmakodinamičnih raziskav ter retrospektivnih analiz, zato niso podprta z visoko stopnjo dokazov (73). Zelo malo je podatkov o zdravljenju bolnikov z rakom in KLO, ki prejemajo kronično zdravljenje s peritonealno dializo (23).

Protirakavo zdravljenje mora biti prilagojeno režimu KDZ v izogib potencialnim toksičnim učinkom zaradi spremenjene farmakokinetike protirakavih zdravil in v izogib prezgodnjemu izločanju učinkovine iz organizma zaradi dializnega postopka, kar bi lahko vplivalo na slabšo učinkovitost protirakavega zdravljenja.

Zaradi kompleksnosti zdravljenja sočasnih obolenj, se pri tej populaciji bolnikov soočamo tudi z izzivi polifarmacije in povečanim tveganjem medsebojnega delovanja zdravil, zaradi česar je mnogokrat potrebno prilagoditi načrt zdravljenja. Ob sistemskega zdravljenja raka smo običajno osredotočeni predvsem na vpliv drugih zdravil na delovanje protirakavih zdravil, a velja tudi obratno: treba je upoštevati tudi vpliv protirakavih zdravil na zdravila z ozkim terapevtskim oknom (npr. protitrombotična zdravila), saj lahko medsebojno delovanje omenjenih zdravil privede do življenja ogrožajočih stanj, ki so lahko posledica toksičnih učinkov ali neučinkovitosti zdravljenja.

Dokler ne bomo imeli dovolj točnih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja pri bolnikih z rakom, ki prejemajo KDZ, bo presoja med potencialno učinkovitostjo in škodo zaradi protirakavega zdravljenja za doseganje zastavljenih ciljev zapletena. Zdravljenje raka pri takšnih bolnikih zahteva vsaj osnovno poznavanje KDZ s potencialnimi zapleti ter dober načrt protirakavega zdravljenja, ki ga običajno kombiniramo s podpornim zdravljenjem (npr. granulocite stimulirajočimi rastnimi dejavniki, eritropoetini, antiresorptivi). Multidisciplinarni pristop s tesnim sodelovanjem strokovnjakov različnih strok je ključnega pomena pri tako zahtevnih bolnikih.

Pred začetkom zdravljenja bolnika z rakom in KLO, ki prejema KDZ, je nujno potreben pogovor z bolnikom in svojci, v katerem se jasno predstavi načrt s cilji zdravljenja (npr. ozdravitev, podaljšanje življenja, zadovoljiva kakovost življenja), s potencialnimi tveganji zaradi zdravljenja in pričakovanimi zapleti zaradi malignoma, če protirakavega zdravljenja ne bi uvedli.

Presoja, kdaj naj prekinemo KDZ pri bolniku z rakom, pri katerem smo specifično onkološko zdravljenje izčrpali, je kompleksna in težka (74). Poleg poznavanja dializnega zdravljenja moramo dobro poznati tudi možnosti in meje onkološkega zdravljenja. V klinični praksi se mnogokrat soočamo s situacijami, ko moramo presoditi, ali je pri bolniku smiselno uvesti dializno zdravljenje, potem ko je prišlo do KLO. Dializno zdravljenje lahko pri bolnikih s KLO bistveno ublaži simptome in odpravi nekatere znake bolezni. V takšnih primerih se svetuje individualen pristop, jasnih priporočil, ki bi temeljila na trdnih dokazih, ni. Oceniti in upoštevati je treba želje bolnika ter

možnosti in učinkovitost neinvazivnega zdravljenja, hkrati pa dobro poznati meje tako dializnega kot onkološkega zdravljenja. Vse to zahteva odgovoren multidisciplinaren pristop zdravnika ter tudi odgovorno vedenje bolnika in svojcev.

Presejalne preiskave za zgodnje odkrivanje raka so bile razvite za splošno populacijo in zato niso »umerjene« (glede na specifičnost, občutljivost, točnost) za bolnike s KLO. Zaradi večje pojavnosti različnih rakavih obolenj pri bolnikih, ki prejemajo KDZ, bi bile presejalne metode za zgodnje odkrivanje raka verjetno smiselne in stroškovno učinkovite v primeru, če je pričakovano preživetje bolnika dovolj dolgo ali če je bolnik kandidat za presaditev ledvice (10). Na voljo ni točnih algoritmov, ki bi opredelili pristop k presejalnim metodam za zgodnje odkrivanje raka pri bolnikih, zdravljenih s kronično dializo. Trenutno se svetuje individualni pristop, pri katerem je treba upoštevati pričakovano življenjsko dobo bolnika ter potencialne koristi in tveganja, ki jih prinaša presejanje (75).

## 7. RAK PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO

Rak je poleg srčno-žilnih bolezni in okužb najpogostejši vzrok smrti pri bolnikih s presajenim čvrstim organom (PČO). Medtem ko se umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni in okužb pri bolnikih s PČO manjša, je umrljivost zaradi malignih obolenj v porastu (76). Poznavanje dejavnikov tveganja in vplivanje nanje s preventivnimi in intervencijskimi ukrepi sta verjetno ključna elementa, ki sta pripomogla k zmanjšanju tveganja za smrt zaradi srčno-žilnih bolezni in okužb pri bolnikih s PČO (76).

Bolnikom s KLO presaditev ledvice v primerjavi z dializnim zdravljenjem podaljša življenje (77). Z razvojem učinkovitega imunosupresivnega zdravljenja sta se življenjska doba presadka in celokupno preživetje bolnikov s presajeno ledvico bistveno podaljšala (78), s tem pa se je povečala tudi pojavnost in razširjenost dolgoročnih zapletov po presaditvi ledvice, med katerimi so rakava obolenja. Poleg podaljšanja imunosupresivnega zdravljenja naj bi imeli vpliv na povečano pojavnost rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico še: višja starost ob presaditvi organa, močnejše imunosupresivno zdravljenje in občutljivejši diagnostični postopki za odkrivanje malignega obolenja (79). K nastanku različnih rakavih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico verjetno prispevajo tudi: virusne okužbe, genetska predispozicija, kajenje, trajanje predhodnega nadomestnega zdravljenja z dializo, izpostavljenost UV žarkom, uživanje analgetikov, geografski dejavniki in citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid).

Znano je, da je tveganje za nastanek čvrstih malignih obolenj pri bolnikih s presajeno ledvico 2- do 5-krat večje kot v splošni populaciji. Preživetje bolnikov s presajeno ledvico se je v zadnjih desetletjih pomembno podaljšalo, rak pa je postal najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na skrajšanje dolgoročnega preživetja teh bolnikov (80). Pogostnost rakavih obolenj narašča z dolžino preživetja presadka. Ocenujejo, da je kumulativna pojavnost malignih obolenj po 3 letih od presaditve ledvice 7,5-odstotna (81), po 10 letih 20-odstotna in po 20 letih približno 30-odstotna (80). Tudi specifična umrljivost zaradi raka je pri bolnikih s presajeno ledvico 2- do 3-krat večja kot v splošni populaciji (82).

Ne-melanomski kožni raki (bazalnocelični in ploščatocelični) so najpogostejši raki pri bolnikih s presajeno ledvico (83). V desetih letih več kot 50 % bolnikov s presajeno ledvico zbolijo za kožnim rakom, med njimi je tudi vedno več kandidatov za ponovno presaditev ledvice (84). Kandidati za ponovno presaditev ledvice, ki se jim je ploščatocelični kožni rak pojavil po presaditvi ledvice, naj bi imeli večje tveganje za nastanek

agresivnejše oblike kožnega raka, na kar naj bi pomembno vplivalo imunosupresivno zdravljenje (85).

Kožni raki in limfomi so najpogosteje zastopani raki pri bolnikih s presajeno ledvico v Evropi (40 %) in Združenih državah Amerike (12–30 %), medtem ko so raki prebavil najpogosteje zastopani malignomi pri bolnikih s presajeno ledvico na Japonskem (57 %) in v Južni Koreji (40 %) (86). Bolniki z rakom in presajeno ledvico imajo slabše preživetje kot ostali bolniki z rakom (87).

V primerjavi s splošno populacijo imajo bolniki s presajeno ledvico 5- do 7-krat večje tveganje za raka ledvic (86,88–90), ki predstavlja 4,6 % vseh rakov pri bolnikih s presajeno ledvico (91). Kar 90 % raka ledvic izhaja iz lastne ledvice, ne iz presajene (92).

Za bolnike, ki so imeli raka ledvic in potrebujejo presaditev ledvice, trenutno ni z dokazi podprtih priporočil glede obdobja čakanja na presaditev. Večja retrospektivna raziskava je pokazala, da bolniki s KLO, ki so imeli raka ledvice, živijo dlje, če jim ledvico presadijo prej kot čez 2 leti. Zgodnejša presaditev ledvice pri teh bolnikih ne vpliva na umrljivost zaradi raka, bistveno pa zmanjša umrljivost zaradi drugih vzrokov (93). Rak ledvic naj bi se po presaditvi ponovil pri 10 % bolnikov, če so imeli pred presaditvijo naključno odkrito majhno tumorsko maso. Pri simptomatskih bolnikih zaradi raka ledvic in tistih z večjo tumorsko maso lahko pričakujemo ponovitev v več kot 25 %.

Bolniki s PČO in znano maligno boleznijo pred presaditvijo naj bi imeli večje tveganje za smrt, ne samo zaradi raka ampak tudi zaradi drugih vzrokov, v primerjavi z bolniki s PČO in brez znanega malignoma pred presaditvijo (94).

V klinični praksi se pri ambulantnem delu srečujemo z bolniki s KLO po prebolelem malignem obolenju, ki si želijo uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice. Večina aktivnih malignomov potencialnega prejemnika je kontraindikacija za presaditev ledvice (95). Bolniku, ki je prebolel maligno obolenje ali se celo aktivno zdravi zaradi raka, na osnovi priporočil in rezultatov retrospektivnih primerjalnih raziskav (z nizko stopnjo dokazov) svetujemo varnostni časovni interval, ki naj bi bil potreben za varno uvrstitve na čakalni seznam za presaditev ledvice (76, 96). Namen časovnega intervala je predvsem zmanjšanje specifične umrljivosti in umrljivost zaradi drugih vzrokov ter zmanjšanje tveganja za razsoj raka (97) in izgubo presadka zaradi raka ali zaradi z rakom povezanih stanj. Predlagani časovni interval je odvisen od: vrste rakastega obolenja, stadija bolezni, ocene za ponovitev malignega obolenja ob nadomestnem zdravljenju (presaditvi ledvice, KDZ) in ocene potencialnih tveganj za razvoj malignega obolenja po presaditvi ledvice v primerjavi z zdravljenjem KLO, ki ga bolnik prejema pred uvrstitvijo na čakalni seznam za presaditev ledvice (93).

Zdravljenje raka pri bolnikih s presajeno ledvico je zahtevno, načrt zdravljenja zahteva tesno sodelovanje med bolnikom, svojci in strokovnjaki različnih strok, predvsem pa med nefrologi in onkologom, ki vodi zdravljenje maligne bolezni ter je odgovoren za kompleksno zdravljenje rakave bolezni. Rezultatov prospektivnih raziskav o učinkovitosti in varnosti specifičnega onkološkega zdravljenja pri bolnikih s presajeno ledvico ni. Poleg načrta za doseganje zastavljenih onkoloških primarnih ciljev zdravljenja vključimo tudi načrt, ki zajema varnostne ukrepe s ciljem zavarovanja delovanja presajene ledvice. Novejša zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) (CTLA-4 in PD-L1/PD1) imajo glede na mehanizem delovanja vpliv na zavrnitev presadka. Med bolniki s presajeno ledvico, ki so prejeli ZINT, se je pri 41 % pojavila akutna zavrnitev presadka. Srednji čas od začetka zdravljenja



z ZINT do zavrnitve presadka je bil 24 (razpon 10–60) dni. Največ bolnikov je imelo znake celične zavrnitve (98). Bolniki so bili zdravljeni s kombinacijo ZINT v zaporedju (z zaviralci CTLA-4 in zaviralci PDI) ali v obliki monoterapije. Posebej naj bi bili potencialnemu tveganju za zavrnitev presadka izpostavljeni bolniki, ki so prejeli zaviralce PDI (98). V teku so prospektivne raziskave, ki bodo poskušale oceniti učinkovitost in varnost zdravljenja z ZINT pri bolnikih s presajeno ledvico in rakom. Prilaganje imunosupresivnega zdravljenja med zdravljenjem z imunoterapijo lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko vpliva na učinkovitost doseganja zastavljenih ciljev zdravljenja z ZINT. Zaradi velikega tveganja za zavrnitev presadka, povezanega z uvedbo zdravljenja, je treba predhodno pripraviti dober načrt zaporedja zdravljenja in bolniku poleg pričakovanih koristi zdravljenja jasno predstaviti tudi njegove možne neželene učinke (npr. zavrnitev presadka).

Presajanje kakršnegakoli tkiva ali organa prinaša potencialno tveganje za prenos bolezni (npr. okužbe, raka). Ocenjuje se, da je pojavnost prenosa raka od umrlega darovalca na prejemnika organa majhna (2 primera/10.000 prejemnikov)(99). Retrospektivna analiza prenosa malignih obolenj iz umrlega darovalca v prejemnika ledvice je pokazala, da je bil rak ledvice najpogosteje prenešeni rak (19 %), sledili so melanom (17 %), limfom (14 %) in rak pljuč (9 %) (100). Najslabšo prognozo so imeli prejemniki s prenešenim melanomom in rakom pljuč. Bolniki s prenešenim rakom ledvice so imeli najboljšo prognozo, njihovo petletno preživetje je bilo več kot 70-odstotno, 15 % prejemnikov ledvice je imelo ob odkritju raka že razsejano bolezen. Največ prejemnikov ledvice z ugotovljenim malignim obolenjem je imelo opravljeno transplantektomijo s prekinitvijo imunosupresivnega zdravljenja, zaradi česar so pričeli s KDZ. Pristop k bolniku s presajeno ledvico, potem ko mu je bil postavljen sum na prenos malignega obolenja, naj bi bil multidisciplinaren, posebej zaradi napredka učinkovitih in varnih sistemskih načinov zdravljenja raka. V odločanje o vrsti zdravljenja je smiselno vključiti tudi bolnika. Pričakujemo lahko, da se bodo merila za sprejem organa umrlega dajalca z anamnezo malignega obolenja z novimi spoznanji in predvsem z novimi možnostmi učinkovitega protirakavega zdravljenja še spreminjala (101).

## ZAKLJUČEK

Onko-nefrologija je novo interdisciplinarno področje v medicine, katerega cilj je bolj učinkovito in varno zdravljenje bolnikov. Zaradi učinkovitega ter bolj varnega protirakavega zdravljenja se incidence ter prevalence KLB različne stopnje viša. Velja tudi obratno, verjetno učinkovito zdravljenje bolnikov s KLB vpliva na višjo pojavnost in razširjenost različnih malignih obolenj. Odločanje o načinu in vrsti zdravljenja ter spremljanju zdravljenja v obeh primerih velikokrat ne temelji na dokazih visoke stopnje. Zdravljenje rakavih bolnikov s KLB predvsem višje stopnje, je zaradi pridruženih bolezni in stanj kompleksno. Tudi uporaba preiskavnih metod, ki jih uporabljamo pri splošni populaciji bolnikov z ledvično okvaro je vprašljiva pri zdravljenju bolnikov z rakom. Uporabna vrednost presajalnih metod za zgodnje odkrivanje raka, ki so bile evaluirane na splošni populaciji, pa je iz istega razloga tudi vprašljiva pri bolnikih s KOL. Pristop k onko-nefrološkemu bolniku je multidisciplinaren, za optimalno presojo pri določitvah o načrtu in vodenju zdravljenja je onkologu v pomoč tesno sodelovanje z nefrologom. Prioriteta v onko-nefrologiji so raziskave, ki bodo prispevale k bolj učinkovitemu in varnemu zdravljenju bolnikov, ki so bili večinoma izvzeti iz prospektivnih randomiziranih interventnih študij.

## LITERATURA

1. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a Comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:347-54.
2. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116(17):4063-8.
3. Lam AQ, Humpreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1692-700.
4. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care* 2012;27:301-7.
5. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: wcomparision between patients with and those without haemathological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:552-8.
6. Kogon A, Hingorani S. Acute injury in hematopoietic cell transplantatio. *Semin nephrol* 2010;30:615-26.
7. Parazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1275-83.
8. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
9. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
10. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bomback AS et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2010;55(3 Suppl 2):S23-33.
11. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1341-1350.
12. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O et al. Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110(6):1376-84.
13. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: Lessons from IRMA study group. *Semin Nephrol*. 2010;30:548-556.
14. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010;103(12):1815-21.
15. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology* 2011;77(4):781-5.
16. Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance fro 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkia Shi* 2011;53:38-45.

17. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res* 2014;134:44-49.
18. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999;354(9173):93-9.
19. Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB et al. Cancer incidence among US medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis* 2015;65:763-772.
20. Lin HF, Li YH, Wang CH, Chou CL, Kuo DJ, Fang TC. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1585-90.
21. Coresh J, Inker LA, Sang Y, Chen J, Shafi T, Post WS et al. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation: a proof-of-concept study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:825-833.
22. Coyne DW, Goldsmith D, McDougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017;7:157-163.
23. Porta C, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int* 2020;98(5):1108-1119.
24. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706-713.
25. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, van Ommen V, Wildberger JE. Evaluation of safety guidelines on the use of iodinated contrast material: conundrum continued. *Invest Radiol* 2018;53:616-622.
26. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cancer. *Eur Radiol* 2014;24:184-190.
27. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389(10076):1312-1322.
28. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis and impact on dosing and labeling: guidance document. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2017.
29. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ et al. New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(24):2798-2805.
30. Henriksen KJ, Meehan SM, Chang A. Nonneoplastic kidney disease in adult tumor nephrectomy and nephroureterectomy specimens: common, harmful, yet underappreciated. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1012-1025.
31. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular disease seen with cancer and chemotherapy: narrative review. *Kidney Int.* 2013;84:34-44.
32. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA et al. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S108-15.
33. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular disease with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1702-1712.
34. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular disease associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:48-55.
35. Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D et al. Glomerular disease and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2016;29:143-152.
36. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251-60.
37. Monga D, Jhaveri KD. Chapter 6: Glomerular disease and cancer. *Onco-nephrology Curriculum*. Washington, American Society of Nephrology: 2016;1-9.
38. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
39. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:7-17.
40. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanism of bone loss. *Breast Cancer Res* 2010;12:215.
41. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielson JL, Heickendorff L. Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption of bone densitometry in multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89:567-77.
42. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993;82:1383-94.
43. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-203.
44. Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1191-6.
45. Tornroth T, Heiro M, Marcussen N, Franssila K. Lymphomas diagnosed by percutaneous biopsy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:960-71.
46. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4976-84.
47. Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1438-45.
48. Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi F, Lacy M et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1543-7.

49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. cancer statistic, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
50. Quivy A, Daste A, Harbaoui A, Duc S, Bernhard JC, Gross-Goupil M et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. *Clinical interventions in Aging* 2013;8:433-442.
51. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci rep* 2017;7:15698.
52. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78-83.
53. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Eberhard K et al. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol* 2012;65:721-4.
54. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five years survival after surgical treatment for kidney cancer: a population -based competing risk analysis. *Cancer* 2007;109:1763-8.
55. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncological outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52.
56. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death for any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183:1317-23.
57. Hu SL, Chang A, Perazella MA, Okusa MD, Jaimes EA, Weiss RH. The nephrologist's tumor: basic biology and management of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2227-2237.
58. Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:135-145.
59. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327-2334.
60. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur urol.* 2019;75:74-84.
61. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Trinh QD, Abdollah F, Tian Z et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with small renal masses: retrospective observational analysis. *Eur Urol* 2012;62:696-703.
62. Streja E, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Landman J, Arah OA, Kovesdy CP. Radical versus partial nephrectomy, chronic kidney disease progression and mortality in US veterans. *Nephrol DiaTransplant* 2018;33:95-101.
63. Kim YW, Kim WT, Yun SJ, Lee SC, Kim WJ, Ha YS et al. Preoperative chronic kidney disease status is an independent prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4098-4103.
64. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Takagi T, Zhang Z, Velet L et al. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: Importance of the new baseline glomerular filtrate rate. *Eur Urol* 2015;68:996-1003.
65. Hu SL. The nephrologist's management of renal cell carcinoma after kidney surgery. *Semin Nephrol* 2018;40:59-68.
66. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E et al. Current management of patients with acquired solitary kidney. *Kidney Int Rep* 2019;4:1205-1218.
67. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: and international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-99.
68. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-2831.
69. Cucković C, Djukanović L, Janković S, Stanojčić A, Dragičević P, Radmilović A et al. Malignant tumors in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;73(4):710-2.
70. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Lancet* 1975;1:883-886.
71. Lee JE, Han SH, Cho BC, Park JT, Yoo TH, Kim BS et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24(suppl.):S95-S101.
72. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? *J Nephrol* 2008;21:166-174.
73. Latcha S. Chapter 12: Pharmacokinetics of Chemotherapeutic agents in Kidney Disease. *Onco-nephrology curriculum*. Washington: American Society of Nephrology, 2016:1-9.
74. Berman N. End-of-life matters in chronic renal failure. *Curr opin Support Palliat Care* 2014;8:371-377.
75. Rosner MH. Cancer screening in patients undergoing maintenance dialysis: Who, What, and When. *Am J Kidney Dis* 2020;76(4):558-566.
76. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(7):a015677.
77. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011;43:376-9.
78. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long term outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74.
79. Hickam LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. Urological malignancies in kidney transplantation. *AM J Transplant* 2018;18:13-22.
80. Chapman JR, Webster AC. Cancer after renal transplantation: the next challenge. *Am J Transplant* 2004;4(6):841-2.
81. U.S. Renal data system USRDS 2003 Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.

82. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-35.
83. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaskiwicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Skin cancer in organ transplant recipients. *Przegl Dermatol* 2011;98:91-103.
84. Hofbauer GF, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S. Organ transplantation and skin cancer. Basic problems and new perspectives. *Exp dermatol* 2010;19:473-482.
85. Ducroux E, Martin C, Bouwes Bavinck JN, Decullier E, Brocard A, Westhuis-van Elsäcker ME et al. Risk of aggressive skin cancers after kidney retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation* 2017;101:e133-e141.
86. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901.
87. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, Woodle ES. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009;15;87(9):1347-59
88. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10(8):1889-1896.
89. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-2831.
90. Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L et al. Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-3489.
91. Einollahi B, Simforoosh N, Lessan-Pezeshki M, Basiri A, Nafar M, Pour-Reza Gholi F et al. Genitourinary tumor following kidney transplantation: a multicenter study. *Transplant Proc* 2009;41(7):2848-2849.
92. Leveridge M, Musquera M, Evans A, Cardella C, Pei Y, Jewett M et al. Renal cell carcinoma in native and allografts kidneys of renal transplant recipients. *J Urol*. 2011;186(1):219-223.
93. Nguyen KA, Syed JS, Luciano R, Shuch B, Vourganti S. Optimizing waiting duration for renal transplants in the setting of renal malignancy: is 2 years too long to wait? *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1767-73.
94. Acuna SA, Sutradhar R, Kim JS, Baxter NN. *Transplantation* 2018;102:1156-1164.
95. CARI guideline: Recipient assessment for transplantation. Westmead: Centre for Kidney Research, 2012.
96. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-list for kidney transplantation: Consistent and equitable? *Transplantation* 2012;94:703-713.
97. Kalble T, Alcaraz A, Buddle K, et al. Guidelines on renal transplantation. Arnhem: European association of urology, 2010.
98. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Markovic SN, Herrmann S. Systemic review of the safety of immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney International reports* 2020;5:149-158.
99. Notify: Exploring vigilance notification for organs tissue and cells. Bologna: Editrice composition, 2011.
100. Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;13(10):2645-52.
101. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D, Peritore D, Oliveti A, Gabbriellini F et al. The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplantation Proceedings* 2012;44:1848-1850.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>