

ONKO-NEFROLOŠKI VIDIKI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z UROTELNIM KARCINOMOM SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

asist. mag. Tomaž Milanez, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana; Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Izveček

Bolniki z urotelnim karcinomom zgornjih sečil (angl. upper tract urothelial carcinoma – UTUC) imajo povečano tveganje za kronično ledvično bolezen (KLB) in obratno – KLB je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj UTUC. Pri onko-nefrološkem bolniku je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena. Spremljanje ledvičnega delovanja in ukrepi za njegovo ohranjanje so pri bolnikih z UTUC tesno povezani z oceno primernosti za kemoterapijo na osnovi platine in prilagajanjem zdravljenja ter z zmanjšanjem tveganja za poslabšanje KLB in razvoj končne ledvične odpovedi (KLO). Pri bolnikih s KLO, ki prejemajo nadomestno zdravljenje, je sistemsko protirakavo zdravljenje (SPZ) mogoče.

Uvod

Približno 60-70 % bolnikov z UTUC, ki prejmejo SPZ bodisi perioperativno bodisi zaradi razsejane bolezni, je zdravljenih z radikalno nefroureterektomijo (RNU) (1, 2). Zmanjšanje števila nefronov je neodvisni dejavnik tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja. Kajenje, arterijska hipertenzija, debelost in sladkorna bolezen so dejavniki, na katere lahko vplivamo in so povezani s povečanim tveganjem za razvoj UTUC in KLB. Poslabšanje KLB je neodvisni dejavnik tveganja za UTUC, agresivnejšo obliko te bolezni, ponovitev UTUC in skrajšuje preživetje bolnikov z UTUC. Akutna ledvična okvara (ALO) pri bolnikih z rakom poveča tveganje za toksične učinke sistemske kemoterapije, ogroža nadaljevanje protirakavega zdravljenja ter omejuje izbiro in odmerjanje SPZ. Neželeni učinki SPZ, imunosupresivnega in podpornega zdravljenja so povezani z nastankom in poslabšanjem KLB. Pri bolniku z oslabljenim ledvičnim delovanjem in UTUC je ocena ledvičnega delovanja s primerno metodo odločilnega pomena za oceno primernosti zdravljenja s cisplatinom, optimalno odmerjanje pri zdravljenju s karboplatinom in nekaterih oblikah podpornega zdravljenja, natančnejše spremljanje ledvičnega delovanja in napoved tveganja za srčno-žilne dogodke, ki je v splošni populaciji tesno povezano s stopnjo ledvične okvare.

Ocena dejavnikov tveganja za ALO in poslabšanje KLB pri bolnikih z UTUC

Moški spol, zmanjšana ocenjena glomerulna filtracija (oGF) pred operacijo in ALO prvi dan po operaciji so neodvisni napovedni dejavniki za zmanjšano ledvično delovanje šest in 12 mesecev po RNU zaradi UTUC (3). Pri obravnavi bolnikov z UTUC je ključna prepoznavna in ocena spremenljivih dejavnikov (kot je uporaba zaviralcev protonske črpalke ali nesteroidnih antirevmatikov) in stanj (kot so dehidracija, okužbe, neurejena arterijska hipertenzija, neurejena sladkorna bolezen), ki jih je mogoče preprečiti in so povezani z nastankom ALO kot tudi s poslabšanjem KLB. Zdravljenje pridruženih stanj, ki so tesno povezana s KLB (kot so anemija, hipervolemija), je nujni ukrep, ki lahko ugodno vpliva na onkološke in nefrološke izide zdravljenja bolnikov z UTUC. Pri bolnikih z neozdravljivo obliko UTUC zahtevajo posebno pozornost ukrepi, za katere presodimo, da lahko pomembno zmanjšajo tveganje za KLO.

Ocena ledvičnega delovanja in primernosti zdravljenja pri bolnikih z UTUC

Ocena ledvičnega delovanja lahko bistveno vpliva na izbiro učinkovitega in varnega zdravljenja bolnikov z okrnjenim delovanjem ledvic, še posebej to velja pri večtirnem kompleksnem zdravljenju krhkih bolnikov. Za oceno oGF v klinični praksi najpogosteje uporabljamo različne enačbe. Zaenkrat ni dokazov visoke stopnje o tem, katera enačba za oGF je najprimernejša pri bolnikih z rakom. Ameriško združenje za onko-nefrologijo na splošno predlaga uporabo enačbe CKD-EPI in enačbe, ki upošteva serumsko koncentracijo kreatinina in cistatina C (CKD-EPI Kr-Cis) (4). Za prilagajanje odmerka karboplatina je primerno uporabiti enačbo CKD-EPI, prilagojeno na bolnikovo površino (CKD-EPI/BSA)(5). Pri bolnikih z rakom, ki imajo mejno oGF, ima pri odločitvi o primernosti SPZ (npr. s cisplatinom) in prilagoditvi odmerkov pomembno vlogo izmerjena GF (s $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$) (5).

Za spremljanje ledvičnega delovanja je zaželeno, da se ob zdravljenju bolnika z UTUC spremljajo naslednji parametri: serumski raven kreatinina, oGF, analiza urina, razmerje U-beljakovine/kreatinin in U-albumin/kreatinin, proteinurija v 24-urnem urinu.

Nefrotoksičnost pri bolnikih z UTUC

Zaradi sočasnega vpliva več dejavnikov, ki lahko delujejo nefrotoksično, je ocena vzroka ALO pri kompleksno zdravljenem bolniku z UTUC mnogokrat zapletena in netočna. Ob neželenih dogodkih ALO višje stopnje je za oceno vzroka indicirana ledvična biopsija (LB). Pri bolnikih z rakom in solitarno ledvico po RNU in pri tistih z zmanjšanim volumnom ledvičnega parenhima, ki prejemajo SPZ, je LB mogoča (6). Pri

izbranih bolnikih lahko izvid LB vpliva na nadaljnji načrt zdravljenja. Podatkov o varnosti perkutane ultrazvočno vodene biopsije pri bolnikih, ki prejemajo SPZ, ni veliko.

Dokler nimamo dovolj točnih podatkov o tveganju za ledvično okvaro, povezano s slikovno diagnostiko, ki vključuje uporabo kontrastnih sredstev, pri bolnikih z rakom in predhodno ledvično okvaro, se svetuje individualna ocena potencialnega tveganja in koristi CT-preiskav s kontrastom. Pri uporabi kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij iz skupine II, ob MR-preiskavi je tveganje za nastanek nefrogene sistemske skleroze pri bolnikih s KLO minimalno.

Skupina bolnikov z UTUC in KLO na nadomestnem zdravljenju z dializo in tistih s presajeno ledvico

Obravnavanje bolnikov s KLO in UTUC, ki se zdravijo s kronično dializo, je kompleksna zaradi mnogih pridruženih bolezni in stanj ter z njimi povezanega zdravljenja. Uporaba SPZ (npr. kemoterapije, enfortumab vedotina, erdafitiniba) je pri bolnikih s KLO in UTUC mogoča, vendar mora biti velikokrat prilagojena zdravljenju pridruženih stanj in bolezni ter režimu dializnega zdravljenja. Mogoče je tudi uvajanje SPZ pri bolnikih s presajeno ledvico in UTUC, vendar zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk ob prilagajanju imunosupresivnega zdravljenja lahko vpliva na poslabšanje ledvičnega delovanja in povzroči zavrnitev presadka, po drugi strani pa lahko negativno vpliva na učinkovito doseganje zastavljenih "onkoloških" ciljev zdravljenja. Vodenje bolnikov z UTUC ter ledvično okvaro hujše stopnje, ki prejemajo SPZ, se priporoča v onko-nefrološki ambulanti.

Literatura

1. Pinar U, Callaris G, Grobet-Jeandin E, et al. The role of perioperative chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol.* 2023;41:3205-3230.
2. Pollock G, Hsu CH, Batai K, Lee BR, Chipollini J. Postoperative and Survival Outcomes After Cytoreductive Surgery in the Treatment of Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology.* 2021;153:244-249.
3. Tafuri A, Marchioni M, Cerrato C, et al. Changes in renal function after nephroureterectomy for upper urinary tract carcinoma: analysis of a large multicenter cohort (Radical Nephroureterectomy Outcomes (RaNeO) Research Consortium). *World J Urol.* 2022;40:2771-2779.

4. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer: A Statement from the American Society of Onco-Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:1061-1072.
5. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer Part 2: Anticancer Therapies-Perspectives from the American Society of Onco-Nephrology (ASON). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:1073-1077.
6. Milanez T, Srinivasan V, Premru V, Arnol M, Ocvirk J, Jaimes EA. The safety of percutaneous renal biopsy for acute kidney injury in metastatic renal cell cancer patients with reduced nephron mass. *Front Nephrol*. 2025 Aug 6;5:1615779.