

Онконефрология в мире... И в России?

Домашенко О.М.
Санкт-петербург 26.05.2023

Доклад Домашенко О.А.

Nephrol Dial Transplant (2015) 0: 1–5
doi: 10.1093/ndt/gfv320

Full

Onco

Laura Co

¹Division of
Medical Oncology,
Oncology, I.R.
University of M
Haven, CT, USA

Correspondence

Onconephrology

Kenar D. Jhaveri
Abdulla K. Salahudeen
Editors

Cancer, Chemotherapy
and the Kidney

 Springer



Association of
Medical
Hospital,
icine, New

кола

25-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург.

Основные аспекты онконефрологии.

1. ОПП и ХБП у больных раком
2. Нефротоксические эффекты противоопухолевой терапии
3. Паранеопластические нефропатии.
4. Ведение пациентов перенесших нефрэктомия в связи с раком почки
5. Заместительная почечная терапия и активное онкологическое лечение.
6. Трансплантация почки у перенесших рак пациентов и риск развития рака у пациентов с ХБПс5Д
7. Лечение онкозаболеваний у пациентов после трансплантации почки.
8. Управление болью у пациентов с раком и заболеванием почек.
9. Создание комплексных рекомендации для пациентов с онконефрологической патологией.
10. Проведение клинических испытаний разработанных специально для онконефрологии.

В итоге мультидисциплинарная команда врачей должна обеспечивать комплексный подход в лечении онконефрологических пациентов как в острых ситуациях, так и консультативное сопровождение и коррекцию терапии в течение длительного периода лечения онкопатологии.

Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements

Laura Cosmai^{1,*}, Camillo Porta^{2,*}, Mark A. Perazella³, Vincent Launay-Vacher⁴, Mitchell H. Rosner⁵, Kenar D. Jhaveri⁶, Matteo Floris⁷, Antonello Pani⁷, Cécile Teuma⁸, Cezary A. Szczylik⁹ and Maurizio Gallieni^{1,10}

¹Onco-Nephrology Clinic, Nephrology and Dialysis Unit, San Carlo Borromeo Hospital, ASST Santi Carlo e Paolo, Milan, Italy, ²Medical Oncology, IRCCS San Matteo University Hospital Foundation, Pavia, Italy, ³Section of Nephrology, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven and Veterans Administration Medical Center, West Haven, CT, USA, ⁴Service ICAR, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France, ⁵Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA, ⁶Division of Kidney Diseases and Hypertension, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, NY, USA, ⁷Nephrology and Dialysis Unit, G. Brotzu Hospital, Cagliari, Italy, ⁸Nephrology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud Pierre-Bénite, France, ⁹Department of Oncology, University of Warsaw School of Medicine, Warsaw, Poland and ¹⁰Department of Clinical and Biomedical Sciences “Luigi Sacco”, University of Milan, Milan, Italy

Специализированная онконефрологическая служба:

- Больницы, обслуживающие 500 000 человек населения и больше.
- Специализированные онкологические центры.
- Университетские клиники.

Распространенность ХБП в популяциях больных раком.

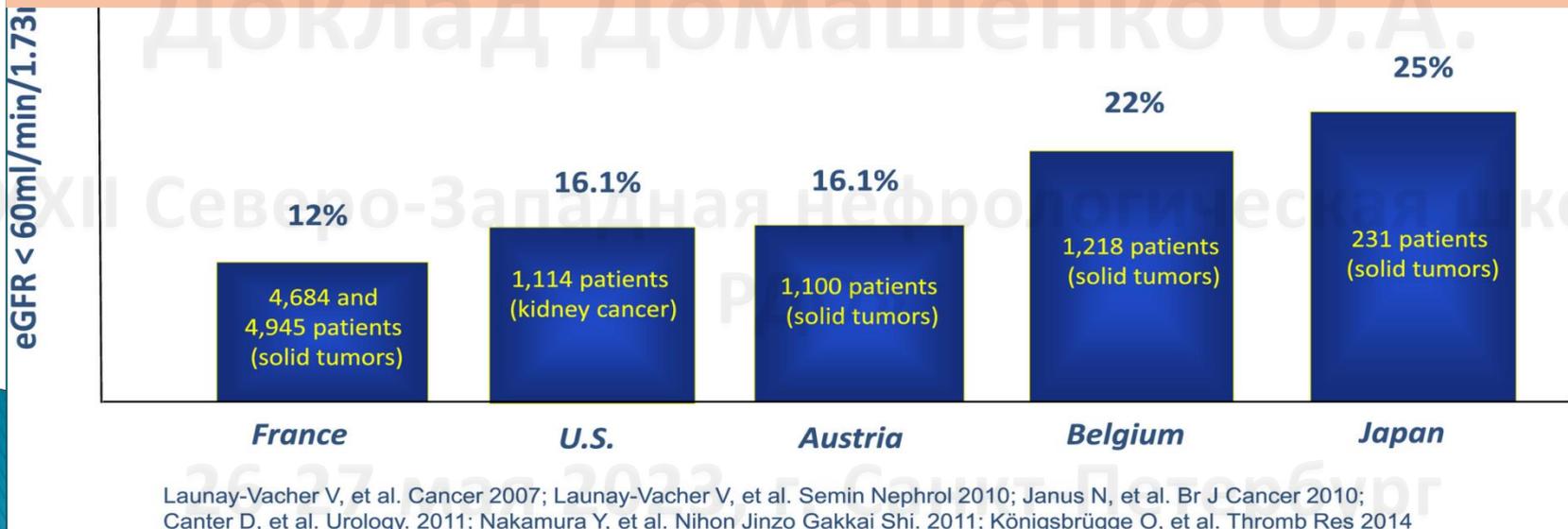
СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м² на момент начала терапии

- 38,3% больных раком предстательной железы
- 27,5% больных гинекологическим раком и
- 27,2% больных колоректальным раком
- 38,6% больных раком молочной железы
- 38,9% больных раком легкого

Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Br J Cancer. 2010;103:1815-1821.6.

Na SY, Sung JY, Chang JH, et al. Am J Nephrol. 2011;33:121-130.

- *новые методы терапии рака*
- *новые побочные эффекты (в том числе почечные)*
- *онкозаболевания становятся не фатальными, а хроническими, текущими годы.*



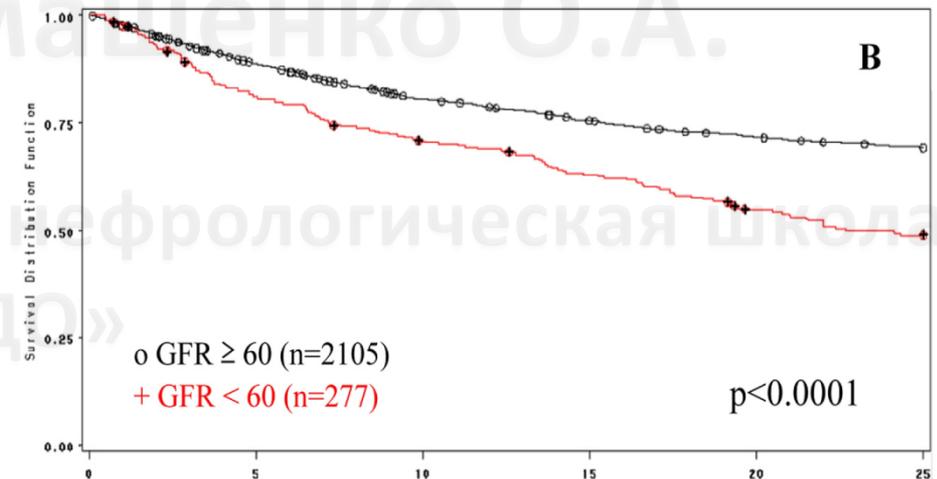
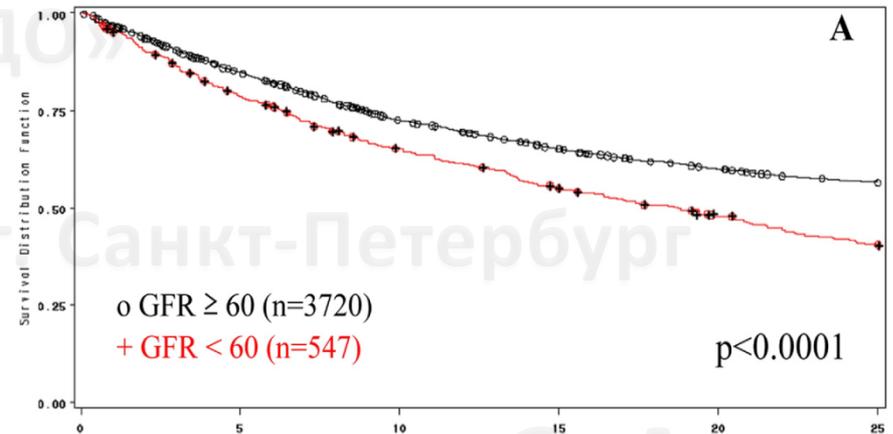
Зависимость выживаемости онкологических пациентов от исходного уровня СКФ. IRMA study.

ХБП 3 или 4 стадии связана с увеличением риска смерти на 12–27% по сравнению с пациентами, у которых рак с сохраненной СКФ.

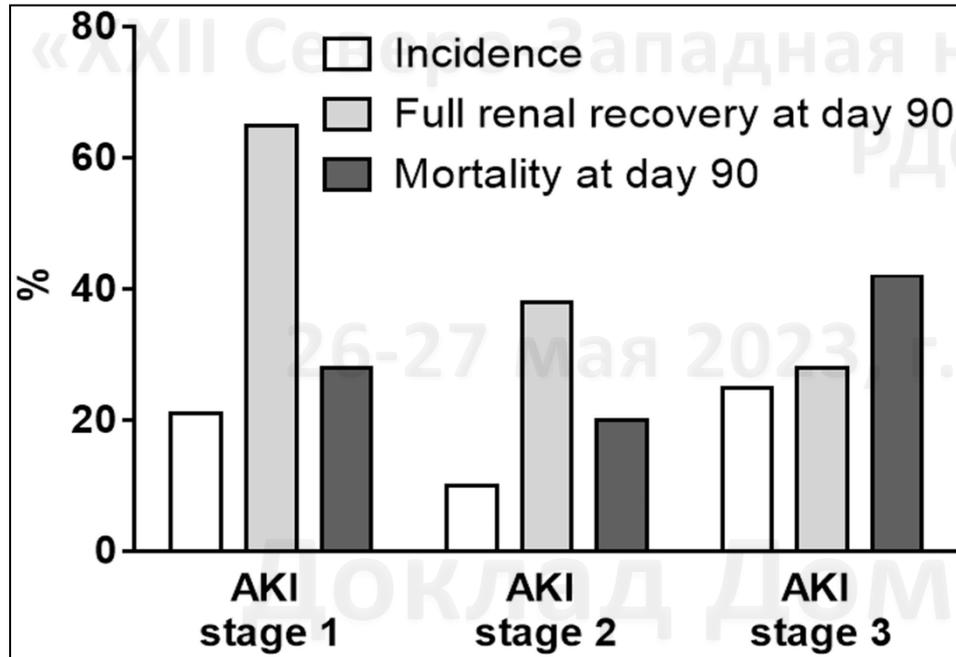
A. Все пациенты (4267)

B. Пациенты без метастатического процесса. (2382)

2-хлетняя выживаемость выше при СКФ более 60 мл/мин, как у пациентов без метастазирования, так и у пациентов с отдаленными метастазами.



Пациенты ОРИТ с диагнозом рак



ОПП 3 стадии по KDIGO возникло у 28% пациентов, из них 42% пациентов умерли.

Общая частота ОПП (включая все стадии) составила 59%, а уровень смертности через 90 дней — 37%. Причины ОПП в этой когорте – сепсис, гиповолемиа, обструкция мочевыводящих путей, синдром лизиса опухоли и гиперкальциемия.

Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumors. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1997–2005.

В нескольких исследованиях развитие ОПП у онкологических больных отрицательно влияло на краткосрочную и долгосрочную смертность. Эти пациенты имели уровень госпитальной летальности 87% по сравнению с 14% для пациентов без ОПП.

Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. *Br J Cancer.* 2010;103:1815–1821.6.
Na SY, Sung JY, Chang JH, et al. *Am J Nephrol.* 2011;33:121–130.

Рост частоты ОПП у пациентов на противоопухолевой терапии

С 2007 по 2014 год.

163 071 пациентов, 10 880 перенесли ОПП.

27 на 1000 пациентов/год, кумулятивная заболеваемость ОПП 9,3%

Ежегодная заболеваемость ОПП увеличилась с 18 до 52 на 1000 пациентов/год в период с 2007 по 2014 год.

Злокачественные новообразования с самой высокой 5-летней заболеваемостью ОПП:

- ▶ Миелома 26,0% (95% ДИ = 24,4–27,7%),
- ▶ Рак мочевого пузыря 19,0% (95% ДИ = 17,6–20,5%),
- ▶ Лейкозы 15,4% (95% ДИ = 14,3–16,5%).

ОПП у пациентов с онкозаболеваниями. Причины.

Общие причины:

- Обезвоживание (рвота, диарея)
- Сепсис
- Контраст-индуцированная нефропатия

Онкоассоциированные причины

- Синдром лизиса опухоли
- Гиперкальциемия
- ОПП при трансплантации костного мозга (SOS-синдром)
- Обструктивная нефропатия.
- Миеломная (каст-) нефропатия
- Специфическая опухолевая инфильтрация почек (лимфома, миелома)
- Нефротоксичность химио- и иммунотерапии.

Синдром лизиса опухоли (tumor lysis syndrome TLS)

- ▶ Комплекс метаболических нарушений, происходящий при быстром разрушении большого объема опухолевых клеток, с внезапным высвобождением внутриклеточных ионов, нуклеиновых кислот, белков и их метаболитов во внеклеточное пространство.

- ▶ Лабораторные критерии Cairo-Bishop

Variable	Value	Change from baseline
Uric acid	≥8 mg/dL (476 mmol/L)	25% increase
Potassium	≥6 mEq/L (6 mmol/L)	25% increase
Phosphorus	≥4.5 mg/dL (1.45 mmol/L) for adults, ≥6.5 mg/dL (2.1 mmol/L) for children	25% increase
Calcium	≤7 mg/dL (1.75 mmol/L)	25% decrease

- ▶ Клинические критерии

- ОПП с нарастанием креатинина выше 1,5 норм
- Судороги, парестезии, мышечная слабость
- Аритмии или синус-арест

Mitchell S. Cairo¹ and Michael Bishop Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. 2004 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology

- ▶ Смертность около 21%, 70% переносят острые осложнения, такие как сепсис, диализ-потребное ОПП, дыхательную недостаточность, тяжелые аритмии и тд, требующие нахождения в интенсивной терапии.

Durani U, Shah ND, Go RS. In-hospital outcomes of tumor lysis syndrome: a population-based study using the national inpatient sample. Oncologist 2017;22:1506-1509.

Онкоассоциированная гиперкальциемия

- ▶ Частота 15 случаев на 100 000 в год в среднем 20–30% пациентов с раком переносят онкоассоциированную гиперкальциемию.

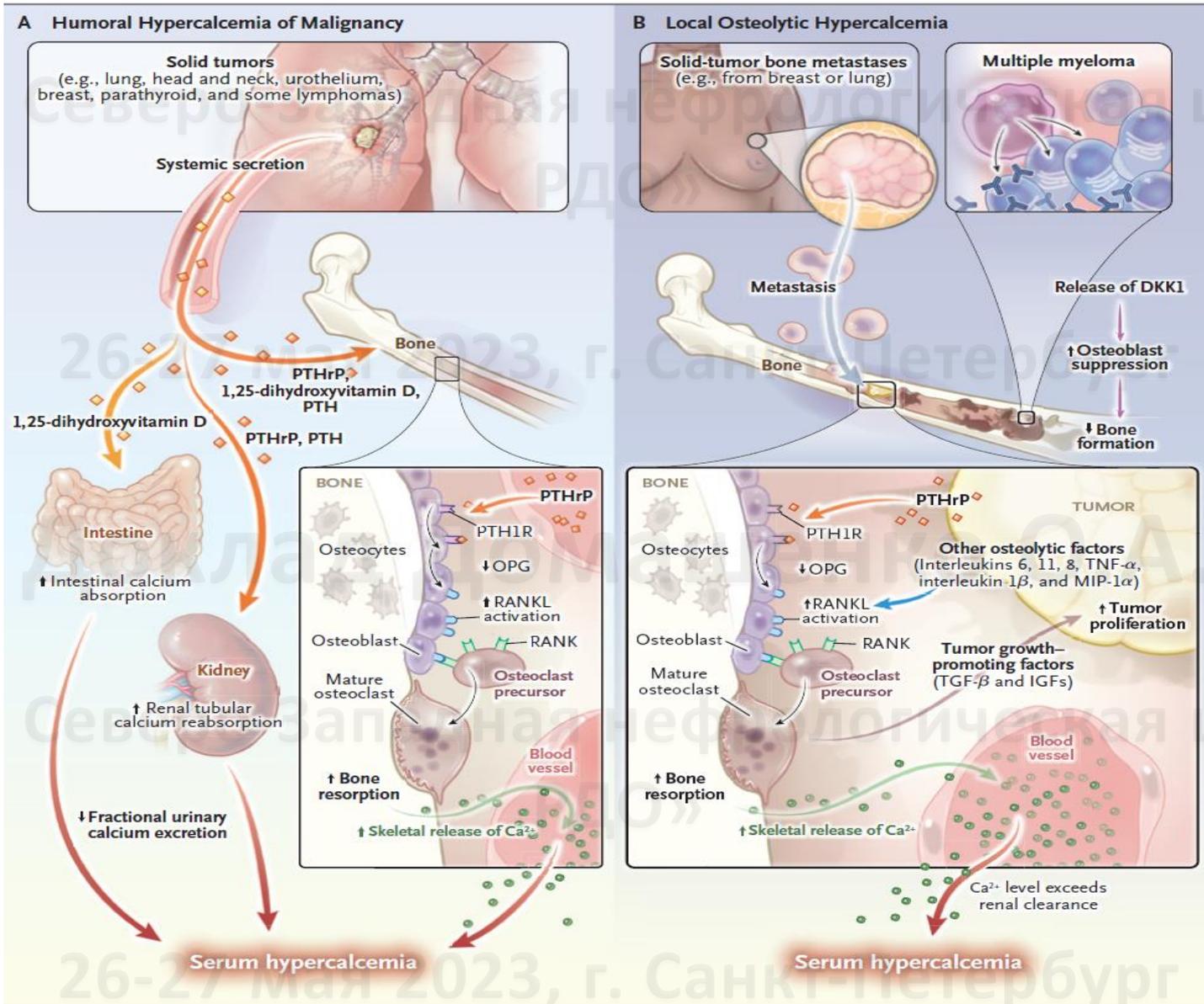
Gardner DG. Endocrine emergencies. In Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed., chapter 25, pp. 882–884. Eds Gardner DG, Shoback D. New York: McGraw Hill, 2018

- ▶ **Механизмы развития ОПП при гиперкальциемии:**
Гиперкальциемия ведет к активации Ca-чувствительного рецептора восходящей части петли Генле, снижается реабсорбция натрия и хлоридов, моча не концентрируется, возникает полиурия. Происходит снижение СКФ за счет сочетания натрийуретического эффекта высокого уровня кальция в сыворотке и почечной вазоконстрикции, блокирования активности вазопрессина.

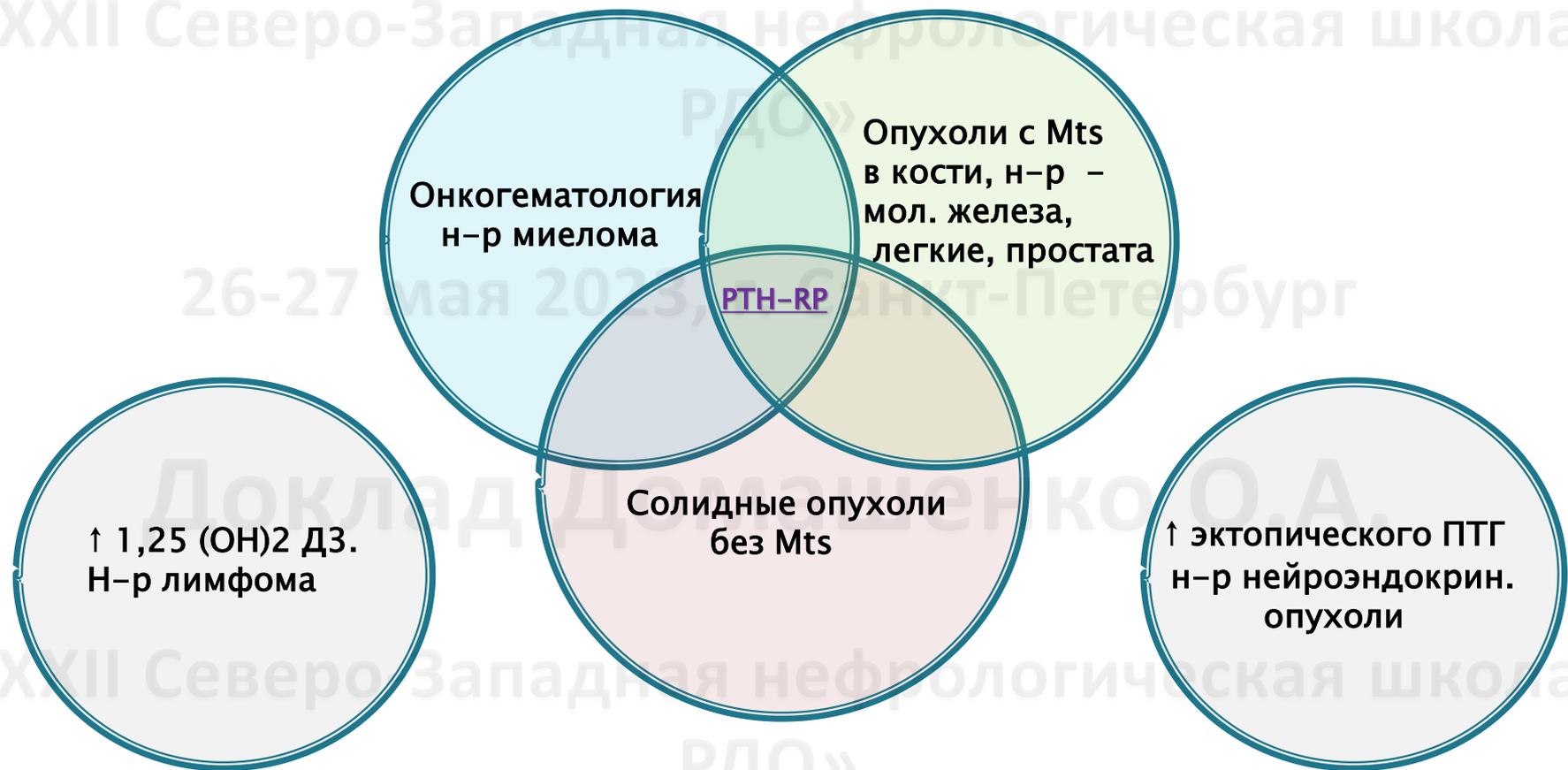
- ▶ **Клинически – тошнота, сухость слизистых, гипотензия, полиурия (на начальных этапах). Чем дольше существует гиперкальциемия, тем необратимее почечное повреждение.**

Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1722–1729.

Патогенез онко-ассоциированной гиперкальциемии – гуморальный и остеолитический механизмы.

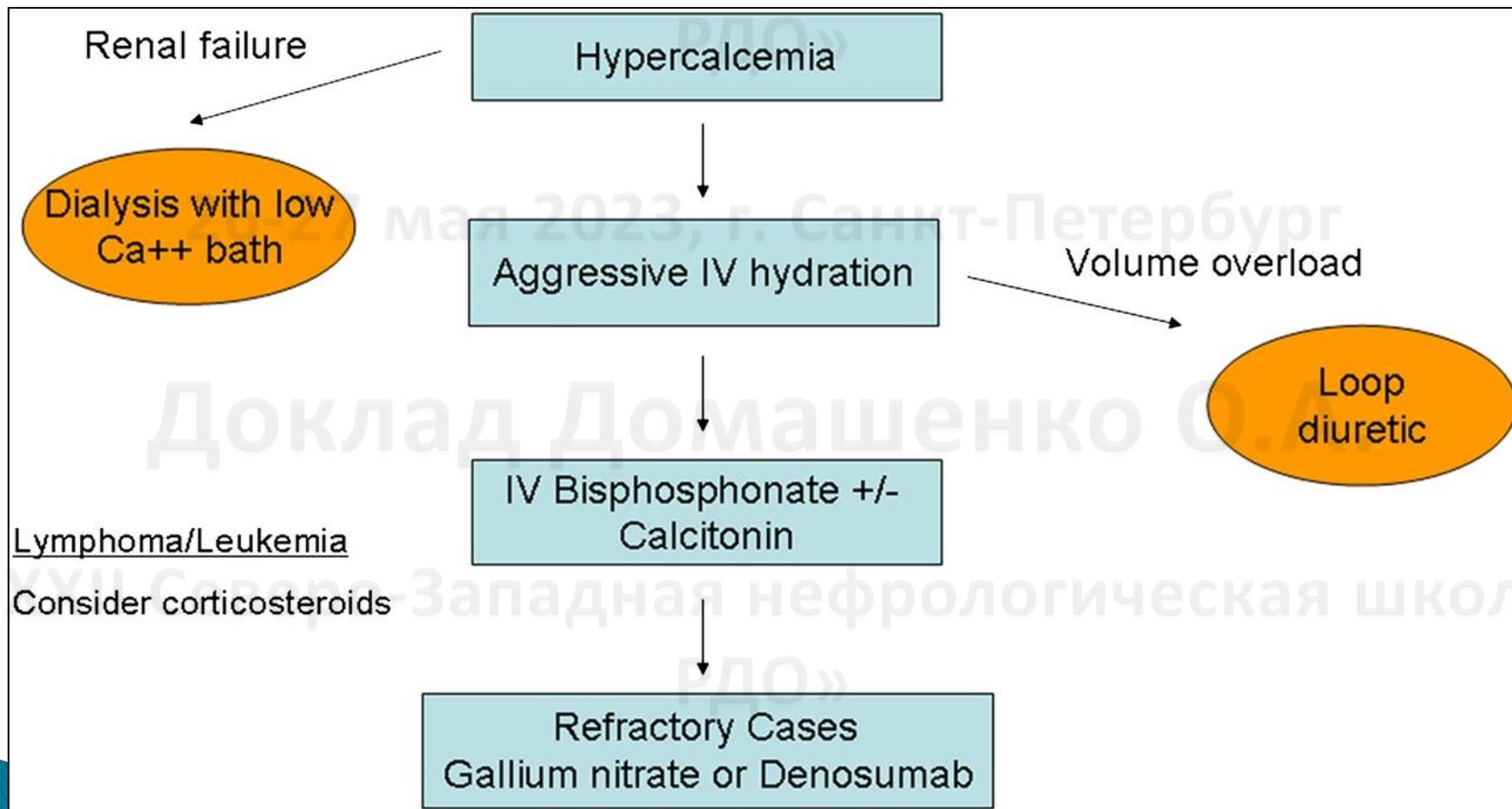


Пересекающиеся и независимые этиологии гуморальной онкоассоциированной гиперкальциемии.



*Паратиреоидный гормон (ПТГ); ПТГ- подобный пептид (PTH-RP).
1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D₃).*

Терапевтические тактики лечения гиперкальциемии при опухолях.



Обструктивная нефропатия и постренальное ОПП

▶ Причины:

- Ретроперитонеальная лимфаденопатия
- Ретроперитонеальный фиброз после лучевой терапии
- Прорастание опухолей часто малого таза.
- Опухоли мочевого пузыря и их осложнения.

▶ Лечение и профилактика:

- своевременное выявление на начальных стадиях у пациентов групп риска и своевременная урологическая помощь – стентирование мочеточников, нефростомия и тд.
- ЗПТ – по показаниям , не отменяет необходимости урологического пособия.



SOS-синдром и ОПП.

**Печеночная синусоидальная обструкция (SOS синдром)
она же веноокклюзионная болезнь печени.**

- ▶ **Причины** – лекарственное поражение: азатиоприн, бусульфан, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин . Лучевая терапия.
- ▶ **Основа патогенеза** – поражение синусоидальных эндотелиальных клеток печеночной вены. Клинические проявления связаны с быстронарастающим печеночным фиброзом и синдромом капиллярной утечки– асцит, отеки, задержка жидкости и «пустое кровеносное русло» напоминают гепаторенальный синдром.
- ▶ **Частота** до 17% при трансплантации костного мозга, чаще происходит на этапе циторедукции. Смертность при диализпотребных формах до 80%.
- ▶ **Профилактика и лечение** включают инфузии простагландина-Е, пентоксифиллина и низких доз гепарина. Раннее введение дефибротида, реализует антитромботический и фибринолитический эффект и может привести к улучшению СКФ. ЗПТ по показаниям.

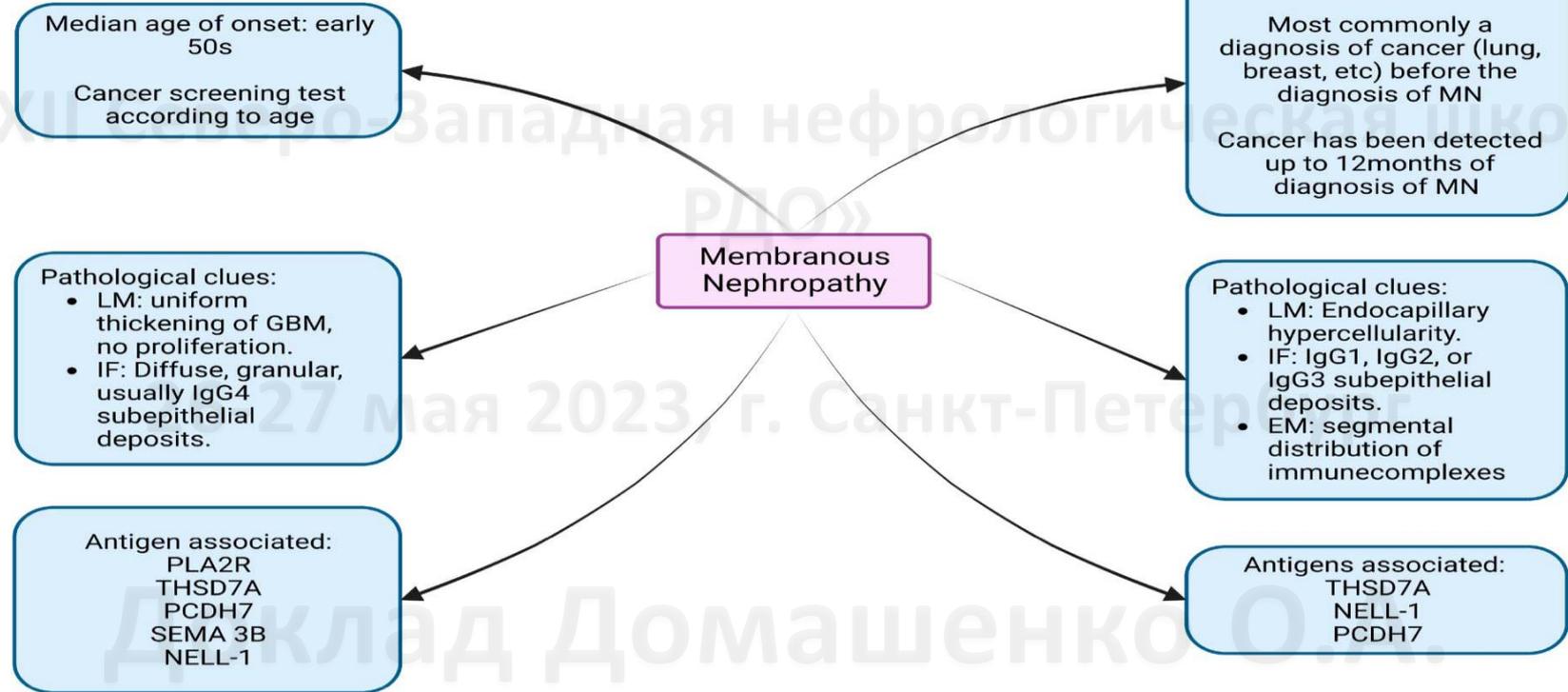
Паранеопластические гломерулопатии.

Тип гломерулопатии	Ассоциированные опухоли
Мембранозная нефропатия	Са легких, ЖКТ, почек, реже простаты, молочной железы.
Болезнь минимальных изменений	Чаще всего Ходжкинская лимфома (патогенез связан с Т-клеточной дисфункцией), рак лёгкого, почечно-клеточная карцинома, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы.
Мембранопролиферативный ГН	Хронический лимфолейкоз. Часто ассоциирован с криоглобулинемией.
ТМА	Муцин-продуцирующий рак желудка, рак легких и молочной железы.
IgA-нефропатия	Онкогематология, почечно-клеточная карцинома, рак простаты, поджелудочной железы, молочной железы.
Полулунный ГН	Рак яичника, рак молочной железы, простаты, рак лёгкого, рак желудка.
ФСГС	Рак лёгкого, почечно-клеточная карцинома, рак молочной железы.
Амилоидоз АА	Стромальный рак ЖКТ, саркома селезенки
Фибриллярные и иммунотактоидные гломерулонефриты	Плазматочные дискразии и лимфомы.

Primary

Malignancy
Associated

Мембранозная нефропатия



- THSD7A при раке предстательной железы, молочной железы, почек и толстой кишки, но может быть и при идиопатической МН.
- Аутоантитела к нейро-эпителиальному фактору роста 1 типа NELL-1, в 16% случаев PLA2R отрицательных МН не имеющих вторичной причины. Однако имеются данные и о взаимосвязи этого антитела с онкопатологией.
- 21,4% пациентов с протокадерин-7-ассоциированной МН имеют злокачественную опухоль.
- семафорин 3В (Sem-3В) антитела – у детей с первичной МН

Доклад Домашенко О.А.

Болезнь минимальных изменений

- ▶ Сопутствует онкогематологии, наиболее часто Ходжкинским лимфомам.
- ▶ Около 1% всех пациентов с лимфомой Ходжкина имеют MCD.
- ▶ В некоторых случаях проявления MCD предшествуют проявлениям лимфомы за несколько месяцев.
- ▶ Патогенез: Ген C-maf, отвечающий за активацию белка C-mir. Фосфорилированный нефрин в норме обеспечивает жизнеспособность подоцитов. При Ходжкинской лимфоме в клетках Березовского-Рид-Штернберга, как и в подоцитах увеличивается концентрация C-mir, блокирующего фосфорилирование и активацию некоторых белков, в том числе нефрина. В результате этих нарушений происходит дезорганизация экзоскелета и сглаживание ножек подоцита.
- ▶ Биопсия – изменения только на электронной микроскопии.
- ▶ Лечение – случаи стероидорезистентности до 50% и циклоспоринрезистентности до 30% пациентов с MCD и лимфомой. Ремиссия взаимосвязана с ремиссией лимфомы.

Виды поражения почек, ассоциированные с множественной миеломой и MGUS.

- ▶ Миеломная нефропатия (cast-нефропатия) 30–50%
- ▶ Острый тубулярный некроз 10%
- ▶ Интерстициальный нефрит или фиброз без cast-нефропатии 20–30%
- ▶ Амилоидоз 10%
- ▶ Болезнь отложения легких цепей 5%
- ▶ Другие виды (острая уратная нефропатия, гиперкальциемия, FSGS, и другие) 5%
- ▶ Инфекции (бактериальные, грибковые) до 7%
- ▶ Тубулопатия Фанкони от 5 до 40%
- ▶ Крайне редко – инфильтрация опухолевым плазматочным клоном.

Доклад Домашенко О.А. Миеломная болезнь.

- ▶ **MGUS (Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance)** моноклональная гаммапатия неясного значения. (<10% плазмацитов, нет клинических проявлений, по МРТ или КТ нет остеолитических очагов) . 1–1,6% в год – трансформация в ММ.
- ▶ **SMM (Smoldered Myeloma)** Тлеющая миелома (<10% плазмацитов, не более 2–х остеолитических очагов по МРТ или КТ .
- ▶ **ММ (Multiple Myeloma)** Множественная миелома

Диагностические критерии ММ:

- Наличие М-градиента (> 30г/л – PIgG, > 20г/л PIgA, протеинурия Бенс–Джонса > 1 г/сутки)
- Наличие >10% плазмацитов в КМ
- + один из признаков **CRAB** (*hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lisions*).

- **MGRS (Monoclonal Gammopathy Renal Significance)** – имеется моноклональный Ig, приводящий к поражению почек).

MGRS (Monoclonal Gammopathy Renal Significance) – МГПЗ (моноклональная нефропатия почечного значения)

- ▶ Моноклональные гаммапатии почечного значения (MGRS) это все пролиферативные нарушения В-клеток или плазматических клеток, когда патологический клон клеток продуцирует нефротоксический моноклональный иммуноглобулин.

Почечные заболевания вызванные МГПЗ

Парапротеин ассоциированные

Ассоциированные с лечением

Депозиты парапротеина в тканях

Канальцевые поврежден.

Немоноклон. повреждения

Amyloidosis (AL, AH, AHL)

Канальцевые повреждения кристаллическая тубулопатия синдром Фанconi

C3GN TMA

Proteasome inhibitors

Bortezomib: TMA

Carfilzomib: Hemodynamic, TMA

Conventional chemotherapy

Cisplatin: TMA, ATI

Anthracycline: collapsing FSGS, TMA

Cyclophosphamide: ATI

Melphalan: ATI

mTORi: TMA, ATI, FSGS

ICPi: AIN, ATI

BRAFi: AIN, ATI

Immunomodulators

Lenalidomide: ATI, AIN, Fanconi syndrome

Pomalidomide: Cystal nephropathy, ATI, TLS

MIDD неамилоидная форма отложения иммуноглобулинов LCDD, HCDD, L&HCDD

Организованные и неорганизованные гломерулярные депоз.

PGNMID
 Monoclonal fibrillar (IgG4)
 Immunotactoid GN (IgG1)
 Cryoglobulin-associated GN (IgM)
 Cryocryoglobulinemic GN ($\kappa > \lambda$)
 Monoclonal anti-GBM
 Masked membranous-like nephropathy
 Monoclonal IgA nephropathy

ТМА при MGRS.

- ▶ Период с 2000 по 2020 г – 24 пациента с MGRS–ассоциированной ТМА (были исключены все прочие факторы развития ТМА).
- ▶ 70% пациентов нуждались в диализе в дебюте заболевания
- ▶ Медиана почечной выживаемости составила 20 месяцев.

Исследования комплемента выявили низкий уровень C3(33%), нормальный уровень C4 (100%) и высокий уровень растворимого C5b-9 (77 %) что указывает на вклад альтернативного и терминального путей комплемента. Генетические аномалии в генах комплемента, были обнаружены только у 3 из 17 (17%) обследованных.

Kidney Histopathologic spectrum and Clinical indicators associated with MGRS



China



Retrospective study
1999-2020



Patients with
Kidney Biopsy



Monoclonal
Gammopathy;
Malignant Hematological
diseases excluded



N=687 patients
with 1 kidney biopsy



MGRS lesions - 261 patients (38%)

Monoclonal Ig-related amyloidosis
(n=164, 63%)

Monoclonal Ig deposition disease
(n=23, 9%)

Thrombotic microangiopathy
(n=22, 8%)

Non-MGRS lesions 426 patients (62%)

Membranous nephropathy
(n=171, 40%)

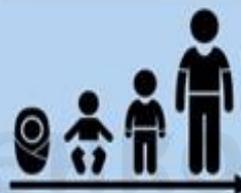
IgA nephropathy
(n=61, 14%)

Diabetic nephropathy
(n=40, 9%).

Multivariable odds ratio for association with MGRS lesions



Abnormal free light chain ratio
OR 5.6 (2.9-10.7),
P<0.001



Age - per 10-year older
OR 1.4 (1.0-1.8),
P=0.03



Proteinuria - ≥ 1.5 g/d
OR 2.3 (1.0-5.4),
P=0.047

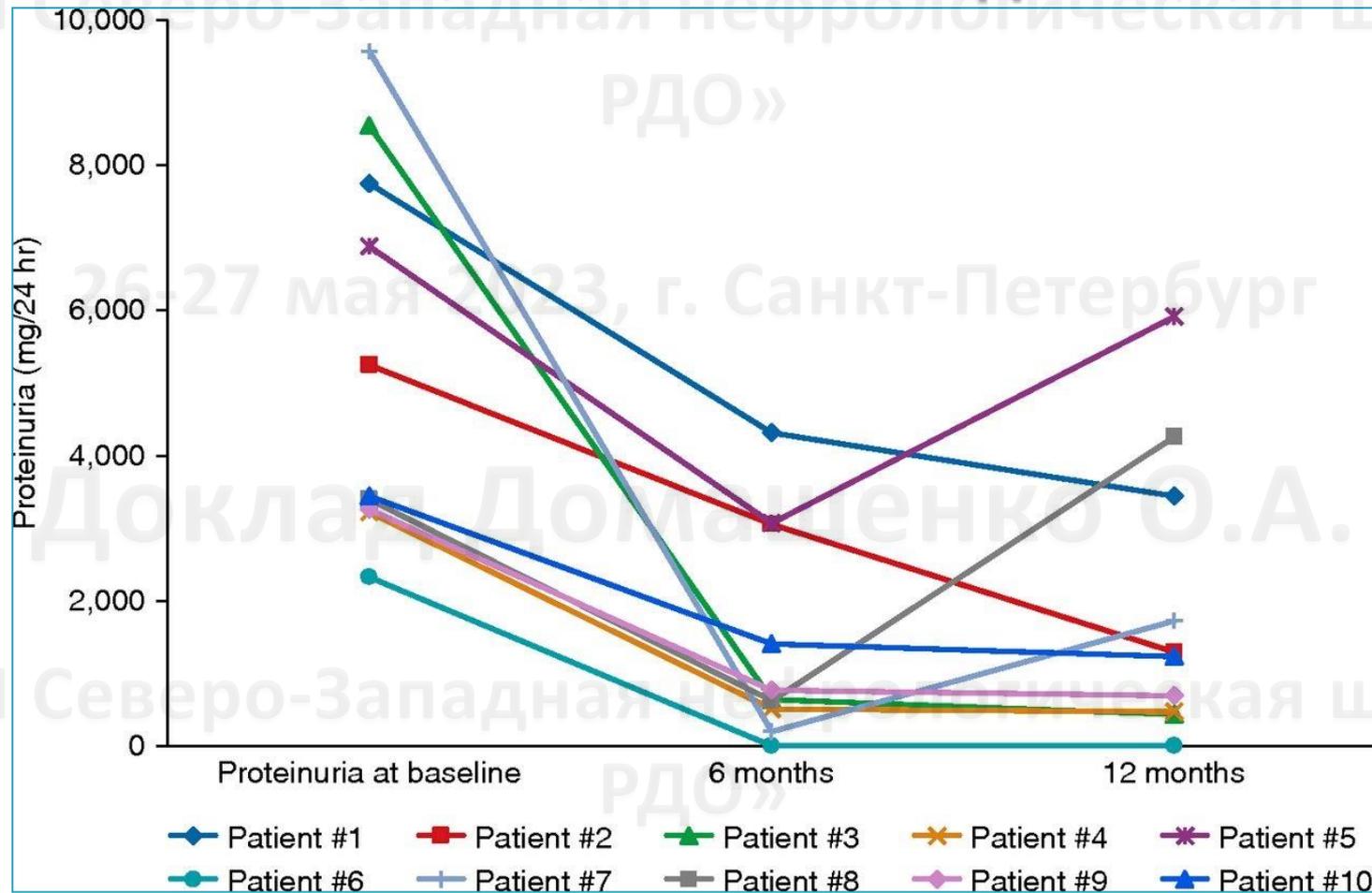
Conclusion: MGRS was a common and important cause of kidney injury in patients with monoclonal gammopathy and CKD, and amyloidosis was the leading cause. The clinical indicators associated with MGRS were the presence of an abnormal free light chain ratio, older age, and proteinuria ≥ 1.5 g/d

Zi-hao Yong, Xiao-juan Yu, Jing-xia Liu, et al. *Kidney Histopathologic Spectrum and Clinical Indicators Associated with MGRS*. CJASN doi: 10.2215/CJN.12890921. Visual Abstract by Aakash Shingada, MD

Специфическая терапия поражений почек ассоциированных с ММ и MGRS

- ▶ **Плазмацитарная дискразия** – терапия на основе ингибиторов протеосом (бортезомиб, леналидомид, иксазомиб, карфилзомиб).
- ▶ **CD-20 В-клеточная пролиферация** – терапия на основе ритуксимаба.
- ▶ **AL-амилоидоз** – ауто трансплантация стволовых клеток, высокодозная терапия мелфаланом, комбинации мелфалана с дексаметазоном, ЦФ+дексаметахон+бортезомиб, бортезомиб + мелфалан+дексаметазон , так же добавление **Даратумумаба (анти CD38)** к схемам терапии AL-амилоидоза – увеличивает частоту гематологического ответа и выживаемость.
- ▶ **Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными отложениями** – Даратумумаб.

Даратумумаб в терапии пролиферативных гломерулонефритов ассоциированных с отложением моноклональных депозитов.



Химиотерапия класс препарат.	Названия препаратов	Механизм повреждения	Почечный эффект
Препараты платины	Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин	Аддукты платины и ДНК опосредуют остановку клеточного цикла, инициируют апоптоз. Истощение АТФ.	Острое канальцевое повреждение, истощение магния в почках, проксимальная тубулопатия, нефрогенный несахарный диабет
Антиметаболиты	Метотрексан Гемцитабин Пеметрексед	Образование внутритубулярных кристаллов. Спазм приносящей артерии. Эндотелиальное повреждение Неизвестно	Кристаллическая нефропатия, острое канальцевое повреждение. ТМА, гипертензия Острое канальцевое повреждение, интерстициальный фиброз, проксимальная тубулопатия, несахарный диабет нефрогенный
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид Ифосфамид Мелфолан Производные нитрозомочевины	Акролеин – токсический метаболит Увеличение высвобождения АДГ Алкилирование белков тубулярных клеток	Геморрагический цистит, проксимальная тубулопатия, нефрогенный несах.диабет. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; Хронический интерстициальный нефрит
Противоопухол. антибиотики	Митомицин С	Эндотелиальное повреждение	ТМА, гипертензия

Таргетные препараты	Названия препаратов	Механизм повреждения	Почечный эффект
VEGF-ингибиторы (фактора роста эндотелиоцитов)	Бевацизумаб	Эндотелиальное повреждение	ТМА, гипертензия, острое канальцевое повреждение,
Ингибиторы тирозинкиназы	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, lenvatinib.	Эндотелиальное повреждение, повреждение подоцитов	ОТИН, ТМА, ФСГС
Ингибиторы Bcr-Abl-тирозинкиназы	Imatinib, dasatinib	Тубулярное и эндотелиальное повреждение	ТМА, острое канальцевое повреждение
Ингибиторы протеинкиназы (BRAF-ингибиторы)	Vemurafenib, dabrafenib	Тубулярное повреждение, активация регулируемой внеклеточным сигналом киназы.	ОТИН, острое канальцевое повреждение.
Селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2).	Venetoclax	Тубулярное повреждение	ОПП, синдром лизиса опухоли
ALK-ингибиторы (anaplastic lymphoma kinase - ALK)	Crizotinib, lorlatinib, alectinib	Ингибирование секреции креатинина, вакуолизация миоцитов почечных артериол	Псевдо-ОПП, ОТИН, острое тубулярное повреждение, почечные кисты, подоцитопатия.

Таргетные препараты	Названия препаратов	Механизм повреждения	Почечный эффект
CDK4/6-ингибиторы	Palbociclib, ribociclib	Ингибирование MATE1 и MATE2-транспортеров (транспортные белки апикальной пов-ти мембраны)	Псевдо-ОПП, острое тубулярное повреждение
PARP-ингибиторы	Olaparib, talazoparib	Ингибирование секреции креатинина	Псевдо-ОПП
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста	Cetuximab, panitumumab	Ингибирование передачи сигнала EGFR в дистальных извитых канальцах	Истощение магния в почках
mTOR ингибиторы	Эверолимус	Снижение кубилина и мегалина, ингибирование VEGF	Острое тубулярное повреждение и подоцитопатия
Ингибиторы протеаз	Bortezomib, carfilzomib	Эндотелиальное повреждение и формирование аутоантител	ТМА, гипертензия
ВТК ингибиторы (ингибитор тирозинкиназы Брутона)	Ibrutinib	Эндотелиальное повреждение	Острое тубулярное повреждение, гипертензия
ХРО-ингибитор (ингибитор ядерного экспорта)	Selinexor	Потеря воды	Преренальное ОПП, гипонатриемия

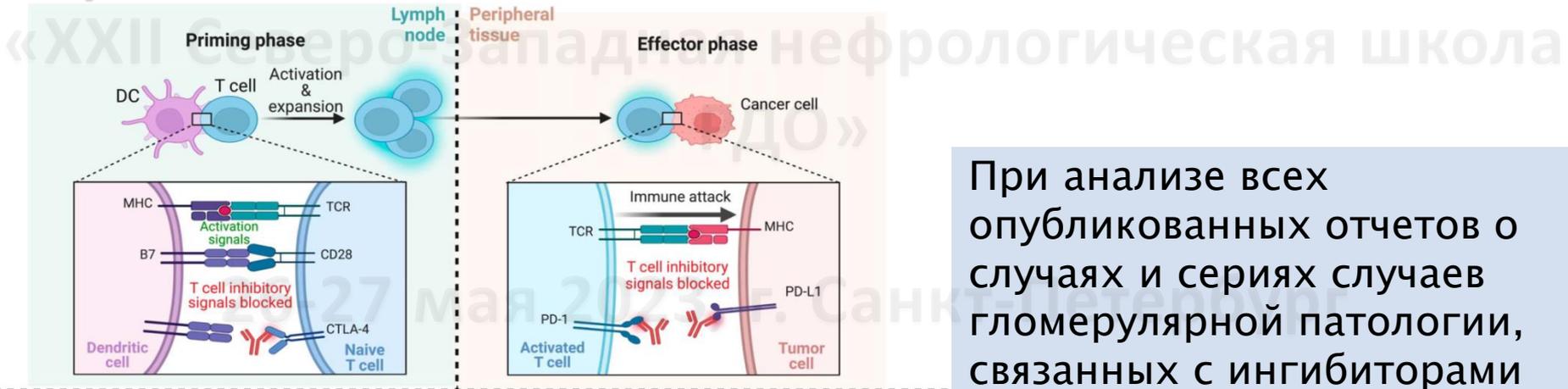
Иммунотерапия	Названия препаратов	Механизм повреждения	Почечный эффект
CAR-T- терапия	Axicabtagene ciloleucel, iclecabtagene vicleucel, brexucabtagene autoleucel, tisagenlecleucel.	Системное гипервоспалительное состояние. Ишемическое повреждение.	Преренальное ОПП, острое канальцевое повреждение
Ингибиторы конесных иммунных точек CTLA-4-ингибиторы	Ipilimumab, tremelimumab	Повреждение канальцев, эндотелия, подоцитов	ОТИН, острое канальцевое повреждение, волчаночно-подобный гломерулонефрит, некротизирующий гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений.
Ингибиторы конечных иммунных точек PD-1-ингибиторы	Pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab	Повреждение канальцев, эндотелия, подоцитов	ОТИН, острое канальцевое повреждение, IgA-нефрит, ФГС, некротизирующий гломерулонефрит, амилоидоз, Иммунокомплексный ГН
Ингибиторы конечных иммунных точек PDL-1-ингибиторы	Atezolizumab, avelumab, durvalumab	Повреждение канальцев	ОТИН, острое канальцевое повреждение

Ингибиторы контрольных иммунных точек, (check–point inhibitors).

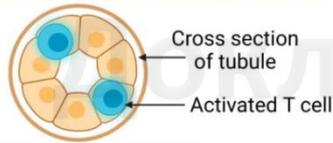
Действуют путем прямого ингибирования иммунных контрольных точек, позволяя Т–клеткам оставаться в активной форме и уничтожать раковые клетки.

- ▶ **Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, (check–point inhibitors),** — препараты моноклональных антител, блокируют ингибиторные рецепторы Т–лимфоцитов – антигена 4–го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т–лимфоцитом (CTLA–4), и белка программируемой клеточной гибели (PD–1), его лигандов PD–L1 и PD–L2, и связанных с ними ингибиторных сигналов, позволяющих опухолевым клеткам уклоняться («ускользнуть») от иммунного надзора.
- ▶ **Препараты ИКТ (НПИ):**
 - Анти–PD–1 препараты: ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб.
 - Анти–PD–L1 препараты: атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб.
 - Анти–CTLA–4 препараты: ипилимумаб, тремелимумаб.
- ▶ Клиренс зависит от опухолевой массы, при большой опухолевой массе может потребоваться увеличение дозы, так как препарат фиксируется на Rес–мишени и подвергается протеолизу вместе с клетками опухоли. При маленькой массе опухоли клиренс ниже и вероятность проявления нежелательных эффектов выше.
- ▶ Значимая неселективная протеинурия снижает клиренс.

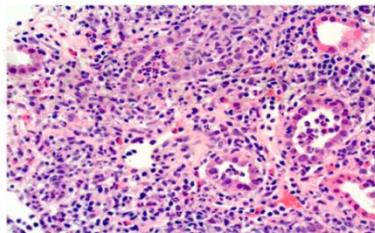
Гломерулярные поражения, связанные с применением ИКИ.



T-cell mediated injury - Direct cytotoxic injury



Tubulitis & tubular injury



Acute interstitial nephritis



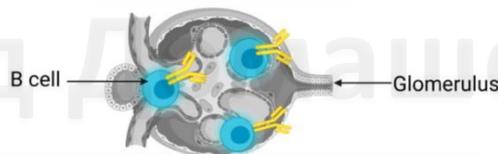
Biomarkers

Urine retinol binding protein to creatinine ratio (uRBP/Cr)



Blood C reactive protein (CRP)

B-cell mediated injury



Glomerular disorders

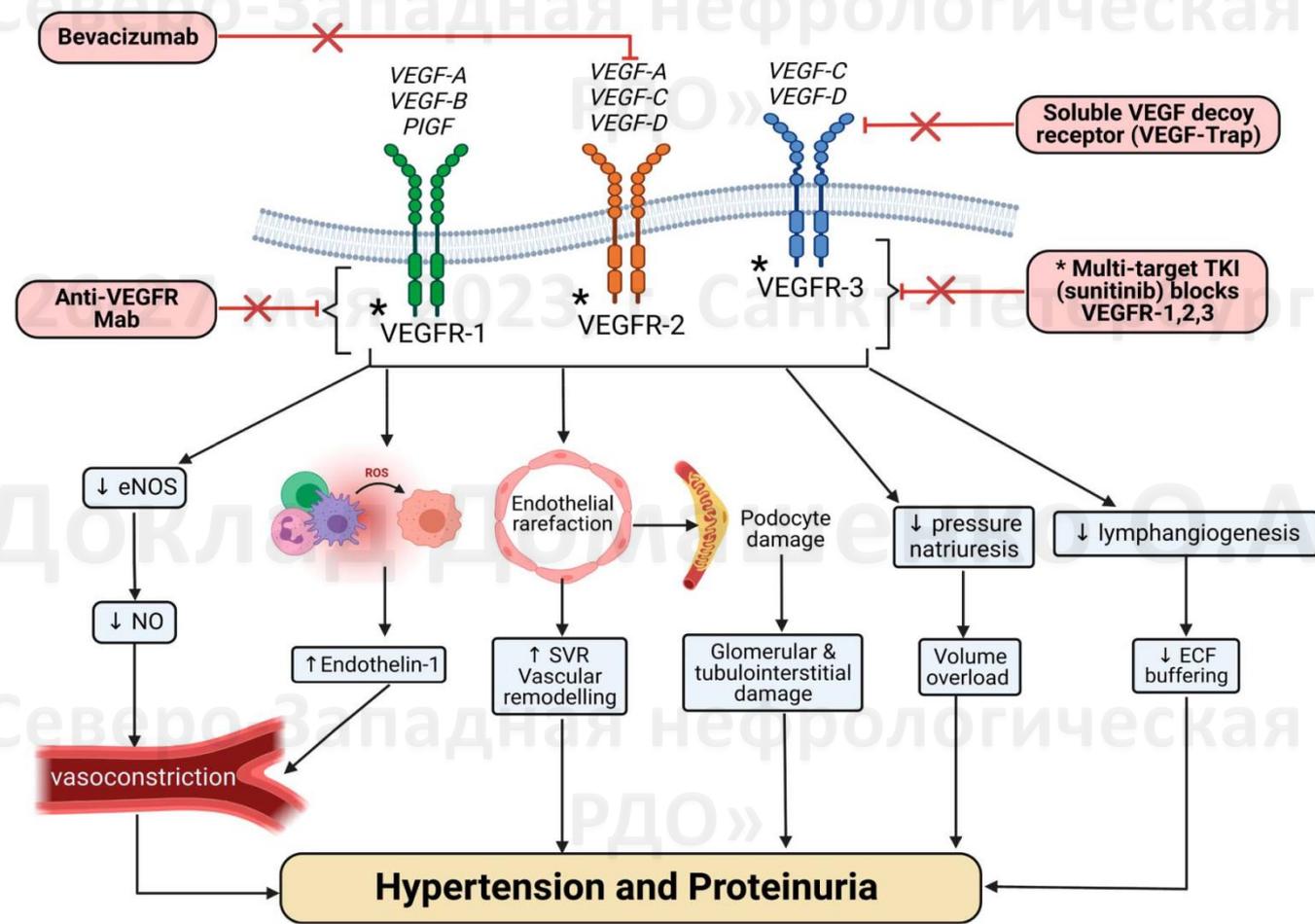
- Pauci immune GN & renal vasculitis (27%)
- Podocytopathies MCD + FSGS (24%)
 - Complement 3 GN (11%)
 - IgA Nephropathy (9%)
 - AA Amyloidosis (8.8%)
 - Anti-GBM disease (6.7%)
- Thrombotic microangiopathy (4.4%)
 - Immune complex GN (4.4%)
- Membranous nephropathy (2.2%)
 - Lupus like Nephritis (2.2%)

При анализе всех опубликованных отчетов о случаях и сериях случаев гломерулярной патологии, связанных с ингибиторами контрольных иммунных точек, наиболее частыми видами поражения были малоиммунные ГН и почечный васкулит (27%), подоцитопатии (24%) С3 GN (С3GN; 11%).

Доклад Домашенко О.А. Диагностика и лечение.

1. Поиск и устранение обратимых причин ОПП. ЗПТ при наличии показаний.
2. ОПП 2–3 стадии – отмена препарата (требуется в среднем в 90%).
3. **Нефробиопсия (для определения тактики лечения и возможности возобновления терапии).**
4. **При отсутствии иммунного компонента по биопсии – терапия может быть возобновлена после восстановления почечной функции.**
5. При иммуноопосредованном поражении – стероиды и полная отмена ИКТ.

Механизм действия различных сигнальных путей VEGF ингибиторов и патофизиологических изменений, ведущих к гипертонии и протеинурии.



Коррекция дозировок ХТ по СКФ

Generic name	Normal dose			GFR or Cr (mL/min)						Hemodialysis (HD), Peritoneal dialysis (PD)
	>80	70	60	50	40	30	20	10>		
				Moderate renal impairment		Severe renal impairment	End-stage renal failure			
Cisplatin [81,93]	See package insert			Cr 31-45 mL/min: reduce dose to 50%, Cr 46-60 mL/min: reduce dose to 75%		Although a contraindication, reduce dose to 50% when necessary		Although a contraindication, reduce dose to 50% following dialysis when necessary for hemodialysis (HD) patients, and reduce dose to 50% for CAPD patients		
Carboplatin [93]	Single dose of 300-400 mg/m ² ; cease for at least 4 weeks. This constitutes 1 course.			Calvert formula: Target AUC × (GFR + 25) (mg). For single administration, the initial target AUC is 7 mg/mL/min; for repeated dose administration, the target AUC is 4-5 mg/mL/min. For dialysis patients, substitute 5-10 for GFR. In Japan, where Cr values are determined with an enzymatic method, the CG equation yields high Cr values, which can easily lead to excessive administration. Recommended measures are to add 0.2 to the serum Cr value [99] or to use eGFR without correcting for body surface area.						
Methotrexate [93, 100]	See package insert			Reduce dose to 50%				Contraindicated due to concern for pronounced side effects resulting from delayed excretion		
Capecitabine [101]	See package insert			Cr 30-50 mL/min: reduce dose to 75%		Contraindicated				
Tegafur/gimeracil /oteracil potassium [93, 102]	Cr ≥ 80 mL/min: normally, the initial reference dose is set at a single dose of 40, 50, or 60 mg in accordance with body surface area, with 2 doses per day for 28 consecutive days, followed by cessation for 14 days. This constitutes 1 course. Note: 80 > Cr ≥ 60 mL/min: the dose is reduced 1 level below the initial reference dose as necessary; 60 > Cr ≥ 40 mL: the dose is reduced 1 level in principle; 40 > Cr ≥ 30 mL: the dose is reduced 2 levels in principle; Cr < 30 mL: administration is not possible.			For patients with serious renal impairment, administration is contraindicated due to concern for pronounced side effects such as myelosuppression, due to marked delay in renal excretion of gimeracil, catabolic enzyme inhibitor of 5-FU, leading to an increase its blood concentration.						
Iofosfamide [103]	See package insert			Cr 46-60 mL/min: reduce dose to 80%		Cr 31-45 mL/min: reduce dose to 75%		Cr ≤ 30 mL/min: reduce dose to 70%		Although dialyzable, additional administration is unnecessary

CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis. CG: Cockcroft-Gault

Рекомендованные дозы наиболее распространенных химиопрепаратов на ХГД

Drug	Dose adjustment	Timing of administration
5-Fluorouracil	Standard dose	After HD
Capecitabine	Limited data to recommend its use*	No data
Carboplatin	AUCx25	Non-dialysis day
Cisplatin	Reduction of 50%–75%	After HD
Cyclophosphamide	Reduction of 25%	After HD
Docetaxel	65 mg/m ²	Before or after HD
Doxorubicin	Standard dose	After HD
Epirubicin	Standard dose	After HD
Etoposide	Reduction of 40%–50%	Before or after HD
Gemcitabine	Standard dose	6–12 hours before HD
Ifosfamide	Not recommended	
Irinotecan	Reduced dose: 50 mg/m ² /week	After HD
Methotrexate	Reduction of 75%†	After HD
Oxaliplatin	Reduction of 30%	After HD
Paclitaxel	Standard dose	Before or after HD
Vinorelbine	Reduction of 25%–33%	After HD

*Reduction by 50% proved safe in two patients.

†Limited data, not recommended.

AUC, area under the curve; HD, haemodialysis.

Схемы комбинированной ПХТ пациентов на ХГД

Cancer type	Chemotherapy regimen	Dosage proposed	Timing of dialysis
Lung	CDDP+VNR	CDDP (25–50 mg/m ²) day 1 + VNR (20 mg/m ² /week) days 1, 8	1 hour after CT, daily
	CBDCA+VNR	CBDCA (AUC x 25) day 1 + VNR (20 mg/m ² /week) days 1, 8	12–24 hours after CT
	CBDCA+DXL	CBDCA (AUC x 25), DXL (65 mg/m ²) day 1	12–24 hours after CT
	CDDP+GEM	CDDP (25–50 mg/m ²) day 1 + GEM (800 mg/m ²) days 1, 8	1 hour after CDDP
	CDDP+TXL	CDDP (25–50 mg/m ²) day 1 + TXL (175 mg/m ²) day 1	1 hour after CDDP
	CBDCA+ETP	CBDCA (AUC 5x25) day 1 + ETP (50–100 mg/m ²) days 1, 3	12–24 hours after HD
	CDDP+ETP	CDDP (25–50 mg/m ²) day 1 + ETP (50–100 mg/m ²) days 1, 3	1 hour after CDDP
	No available data supporting the use of pemetrexed		
GI cancer	FOLFOX6	OX (40–50 mg/m ²), 5-FU and LV reduced by 70%–80%	1 hour after OXA infusion, 2 days later
	5-FU+LV	Standard dose	after CT
	CDDP+5-FU	CDDP (25–50 mg/m ²) day 1, 5-FU (500 mg/m ² i.c.) day 1–5	1 hour after CDDP, every 2 days
	FOLFOXIRI bevacizumab	Standard dose reduced by 30%	1 hour after CPT-11 infusion, 2 days later
	FOLFIRI	CPT-11 (180 mg/m ² and 125 mg/m ²), 5-FU standard dose	1 hour after CPT-11

Схемы комбинированной ПХТ пациентов на ХГД.

Продолжение.

Table 2 Multiagent chemotherapy regimens feasible in patients undergoing dialysis (modified from ref. 3)

Cancer type	Chemotherapy regimen	Dosage proposed	Timing of dialysis
Breast cancer	Epirubicin+CTX	Epirubicin standard dose+CTX reduced of 25%	24 hours after CT
	Epirubicin+TXL	Standard dose	24 hours after CT
	FEC75	Epirubicin and 5-FU standard dose+CTX reduced of 25%	24 hours after CT
Germ cell tumours	CDDP+ETP	CDDP (14–20 mg/m ²), ETP (50–100 mg/m ²) days 1–4	Daily or on days 2 and 4
	CBDCA+ETP	CBDCA (100 mg/m ²) day 1, ETP (50–100 mg/m ²) days 1–4	On days 2 and 4
		On the basis of available data, the use of ifosfamide and bleomycin is not recommended	
Urothelial cancer	TXL+GEM	TXL (175 mg/m ²) day 1+GEM (800 mg/m ²) days 1, 8	24 hours after CT
	CBDCA+TXL	CBDCA (AUC 5×25) day 1 + TXL (175 mg/m ²) days 1, 8	24 hours after CBDCA
	CBDCA+GEM	CBDCA (AUC 5×25) day 1 + GEM (800 mg/m ²) days 1, 8	24 hours after CBDCA
	M-VAC	MTX (15 mg/m ²), CDDP (40 mg/m ²), VLB (1.8 mg/m ²), DX (18 mg/m ²) day 1	1 hour after CDDP
	VAC	CBDCA (100 mg/m ²), VLB (3 mg/m ²), DX (22.5 mg/m ²) day 1	24 hours after CBDCA

Противораковые препараты, требующие коррекции у пациентов со сниженной СКФ и находящихся на ГД.

Amsacrine, arsenic trioxide

Bleomycin, bosutinib, brentuximab vedotin, brigatinib, busulfan,

Capecitabine, carboplatin, carmustine, cisplatin, cladribine, clofarabine,

crizotinib, cyclophosphamide, cytarabine (high dose ≥ 1 g/m²),

Dacarbazine, daunorubicin, decitabine, doxorubicin.

Для моноклональных антител нет необходимости в коррекции дозы (в отличии от конъюгатов антитело-лекарственное средство)

Melphalan, mercaptopurine, methotrexate, mitomycin,

Olaparib, oxaliplatin,

Pemetrexed, pentostatin, pralatrexate, procarbazine,

Raltitrexed, ruxolitinib,

Sorafenib, streptozocin, sunitinib,

Tegafur-gimeracil-oteracil, thiotepa, topotecan, treosulfan,

Vandetanib, and vinflunine.



Клинические рекомендации Минздрава РФ

Уважаемые члены Российского общества клинической онкологии!

Для вашего удобства нами принято решение разместить в этом разделе ссылки на клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (см. ниже).

Рак пищевода и кардии

Возрастная категория: взрослые
Год утверждения: 2021
Год окончания действия: 2023

Опухоли невыявленной первичной локализации

Возрастная категория: взрослые
Год утверждения: 2021
Год окончания действия: 2023

Рак поджелудочной железы

Возрастная категория: взрослые
Год утверждения: 2021
Год окончания действия: 2023

Рак трахеи

Возрастная категория: взрослые
Год утверждения: 2020
Год окончания действия: 2022

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

Возрастная категория: взрослые, дети
Год утверждения: 2020
Год окончания действия: 2022

Злокачественные новообразования влагалища

Возрастная категория: взрослые
Год утверждения: 2020
Год окончания действия: 2022

Практические рекомендации

Рекомендации RUSSCO:

- ▶ Практические рекомендации RUSSCO по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19
- ▶ Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO
- ▶ Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO
- ▶ **Разъяснения к Практическим рекомендациям RUSSCO**
- ▶ Рекомендации для медперсонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-591-603

Ключевые слова: почечная недостаточность, нефротоксичность, гемолитикоуремический синдром, синдрома лизиса опухоли, синдром Фанкони, электролитные нарушения

Реализация потенциала противоопухолевых лекарственных препаратов невозможна без эффективной профилактики и коррекции их неблагоприятного воздействия на здоровые органы. Осложнения противоопухолевой терапии, даже если они ассоциируются с выраженным противоопухолевым эффектом, всегда ухудшают качество жизни, а в отдельных случаях могут сокращать её продолжительность. Своевременное выявление осложнений и их коррекция, напротив, улучшает прогноз. Эффективность противоопухолевого лечения в известных пределах коррелирует с дозой препаратов, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, их возможного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов), длительности терапии, а также от исходного функционала

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таким образом, ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уремического синдрома, синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлечённые в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. **При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови** (табл. 5).

Коррекция дозы препарата в зависимости от СКФ

Лекарственный препарат	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30-60	10-30	<10
Блеомицин	50% расчётной дозы	Отмена	Отмена
Карбоплатин	Расчёт дозы препарата по формуле Калверта		
Цисплатин	50	Отмена	Отмена
Циклофосфамид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Цитозин-арабиноза	50	Отмена	Отмена
Дакарбазин	75	50	Отмена
Этопозид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Флударабин	75	50	Отмена
Гидроксимочевины гидроксикарбонат	75	75	50
Ифосфамид	75	50	Отмена
Мелфалан	75	75	50

Лекарственный препарат	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30-60	10-30	<10
Метотрексат	50	Отмена	Отмена
Митомицин	75	50	Отмена
Пентостатин	50	Отмена	Отмена
Топотекан	75	50	Отмена

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ▶ ***Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (табл. 6). Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.***

Рекомендации по коррекции дозы противоопухолевых препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Лекарственный препарат	Рекомендации и комментарии
Цисплатин	Дозу снижать на 50%. Выводится при гемодиализе
Карбоплатин	Период между введением препарата и гемодиализом не должен превышать 16 часов. Дозу рассчитывают по формуле с учётом СКФ
Этопозид	Около 40% препарата выводится почками. Дозу назначаемого препарата снижают на 60%. Плохо выводится при гемодиализе
Фторурацил	Коррекция дозы не требуется. Метаболизируется в печени и других органах
Метотрексат	При выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата или назначении высокодозной ХТ (см. п. 3.3.) необходимо назначение кальция фолината: при концентрации метотрексата >0,2 мкмоль/л через 72 часа и 0,05 мкмоль – через 96 часов после его введения назначается кальция фолинат внутрь, в/м или в/в в дозе 15 мг каждые 6 часов до тех пор, пока концентрация метотрексата не снизится до уровня <0,05 мкмоль/л. При сохранении высоких сывороточных концентраций метотрексата (≥50 мкмоль/л – через 24 часа, ≥5 мкмоль/л – через 48 часов) или увеличении содержания креатинина в плазме на ≥100% в течение 24 часов после введения метотрексата назначается кальция фолинат в дозе 150 мг в/в через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата до уровня <1 мкмоль/л, затем – в/в, в дозе 15 мг через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата в плазме до уровня <0,05 мкмоль/л. Степень элиминации препарата увеличивается при увеличении продолжительности каждой процедуры гемо(диа)фильтрации и увеличении кратности процедур, вне зависимости от уровня азотемии. При возможности интенсивной экстракорпоральной детоксикации доза метотрексата может не снижаться, в остальных случаях доза определяется индивидуально
Циклофосфамид	Гемодиализ следует проводить через 12 часов после введения препарата с целью предотвратить его выведение в ранней фазе распределения; редукция дозы не требуется
Ифосфамид	При возникновении симптомов энцефалопатии препарат отменяют. В этом случае может быть полезен внеочередной гемодиализ
Антибиотики (митомycin, дактиномицин)	Препараты распределяются в тканях и очень медленно выводятся с мочой; период полувыведения длительный. Не рекомендуется применять в высоких дозах
Антрациклины (доксорубин, эпирубин, даунорубин)	Не выводятся при гемодиализе. После введения препарат распределяется в тканях. Период полувыведения препарата длительный. Редукция дозы не требуется
Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин)	Не диализируются из-за большого объёма распределения в тканях. Редукция дозы не требуется
Бисфосфонаты	Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней. С осторожностью применять у пациентов, находящихся на гемодиализе



Результатов: примерно 286 000 (0,40 сек.)

asn-online.org
https://www.asn-online.org › ... · Перевести эту страницу

Online Curricula - Onco-Nephrology

This updated ASN **Onco-Nephrology** curriculum addresses some of these novel clinical entities and provides information on innovations in laboratory and ...

Похожие запросы :

What is nephrology oncology?

What category is nephrology?

Does a nephrologist deal with kidney cancer?

Does nephrology mean?

wikipedia.org
https://en.wikipedia.org › wiki · Перевести эту страницу

Onconephrology - Wikipedia



Management of AKI or CKD in Patients with Cancer

Kidney Injury Due to Therapy Chemotherapy/Immunotherapy

CKD from Total or Partial Nephrectomy for Kidney Cancer

Screening Fluid and Electrolyte Abnormalities

CKD from Paraneoplasms

Dosing and Timing of Chemotherapy

Acute kidney injury

Directly related to malignancy: Tumor infiltration, East nephropathy, Hyperkalemia, Obstruction, TMA

Direct effects of cancer therapy: Nephrotoxicity, Radiation damage, Immune mediated, Crystal formation, Nephrotoxicity

Non-cancer related risk factors: Age, CKD, Comorbidities

Patient factors: Sepsis, Hypotension, Nephrotoxic agents, Pre-existing AKI

Complications of cancer treatment: Tumor lysis, Neurotoxic agents, Cytokine release syndrome

Другие картинки

Onconephrology

Переведено с английского языка. -
 Онконефрология — раздел нефрологии, занимающийся изучением заболеваний почек у онкологических больных. Врач-нефролог, который лечит пациентов с раком и заболеваниями почек, называется онконефролог.

[Википедия \(Английский язык\)](#)

Оригинал описания

Основные проблемы онконефрологии в России

- ▶ Отсутствие специальности онконефрология, профстандарта, отсутствия понимания необходимости таковых.
- ▶ Отсутствие актуальных клинических рекомендаций, как в области особенностей фармакотерапии рака у пациентов с почечной дисфункцией, так и в области лечения МГПЗ.
- ▶ Отсутствие нефролога в онкологической службе – неоправданный отказ в химиотерапии пациентам с ХБПс3 и выше, диализным пациентам.
- ▶ Отсутствие диализных мест в паллиативных учреждениях. в т.ч. в хосписах.
- ▶ Отсутствие или разрозненность научных исследований в области онконефрологии.
- ▶ Отсутствие специализированных клиник, имеющих в своем составе такие подразделения, соответственно отсутствие обучения, стажировки по данному направлению.
- ▶ Отсутствие диализной помощи в онкологических стационарах.

Возможные пути решения отсутствия онконефрологической помощи для России?

1. Обязательное введение нефролога (онконефролога) в состав онкокомиссий.
2. Создание национальных клинических рекомендаций по проведению химио- и иммунотерапии злокачественных новообразований у пациентов со сниженной почечной функцией.
3. Создание национальных клинических рекомендаций по лечению МГПЗ.
4. Создание онконефрологических отделений на базе онкологических клиник федерального уровня.
5. Введение в номенклатуру медицинских должностей врача – онконефролога.
6. Внесение в порядок оказания мед. помощи по профилю онкология онконефрологической помощи.
7. Создание диализных мест в паллиативных учреждениях и онкоклиниках.



*Это неважно, что медленно ты идёшь...
главное — не останавливайся.*

Конфуций

