

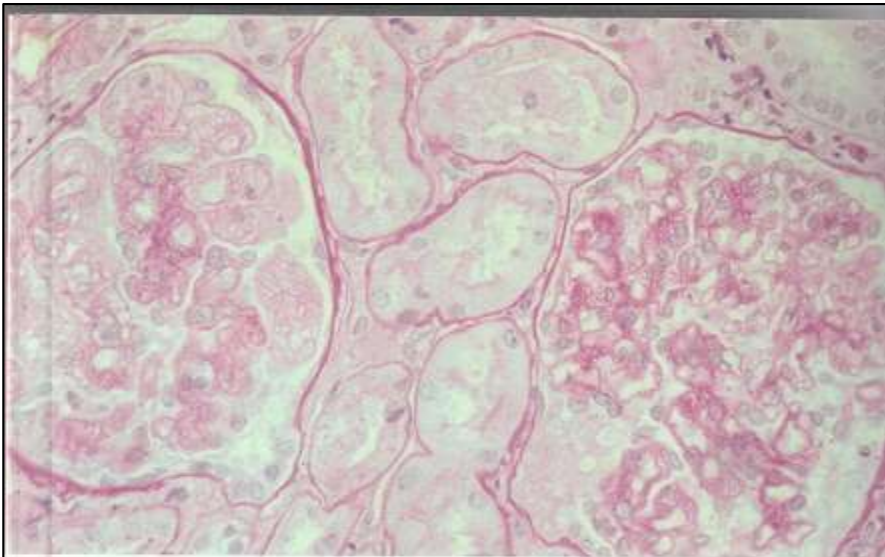
ОНКОНЕФРОЛОГИЯ – ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ И НЕ ТОЛЬКО

Москва

18 октября 2018

Е.В. Захарова





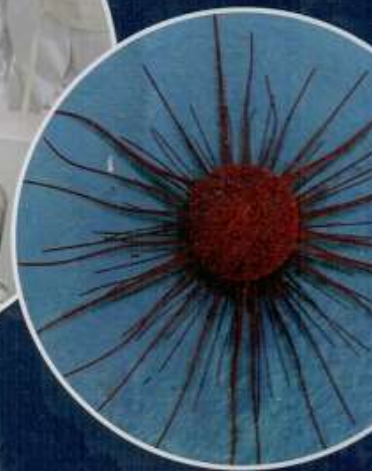
Edited by
Eric P. Cohen

Cancer and the Kidney

The frontier of nephrology and oncology
Second Edition

OXFORD CLINICAL NEPHROLOGY SERIES

Renal Disease in Cancer Patients



Edited by
Kevin W. Finkel
Scott C. Howard



Kenar D. Jhaveri
Abdulla K. Salahudeen
Editors

Onconeurology

Cancer, Chemotherapy
and the Kidney

 Springer

JON | Journal of
Onco-Nephrology

Submit a manuscript

The **Journal of Onco-Nephrology (JON)**, is an international, multi-disciplinary, peer-reviewed publication targeted to clinicians from different specialties interested in Onco-Nephrology, a novel, quickly growing subspecialty dealing with the complex interrelationships existing between kidney and cancer.

The journal will publish high quality, original research articles, review papers, thought-provoking editorials, as well as case reports, with the aim of becoming the leading worldwide reference journal in the field of Onco-Nephrology.

Manuscript submission site: www.editorialmanager.com/jo-n
Website: www.onconeurologyjournal.com



Editors in Chief

Pharmacology



Vincent Launay-Vacher
Pitié-Salpêtrière Hospital
Paris, France

Nephrology



Laura Cosmai
Istituti Ospitalieri
Cremona, Italy

Oncology



Camillo Porta
San Matteo University Hospital
Pavia, Italy

WICHTIG

55th ERA-EDTA CONGRESS

Copenhagen
Denmark May 24th - 27th
2018



Final Programme

C1-M1-2

12:45 - 16:00

CME COURSE 15

Onconeurology

Part I

Chairs: Jerzy Chudek, Katowice, Poland
Laura Cosmai, Milan, Italy

CKD in malignancy cause or consequence
Jerzy Chudek, Katowice, Poland

Nephrologic management of renal and urothelial cancer
Laura Cosmai, Milan, Italy

AKI in patients with leukemia and stem cell transplantation
Jan T. Kielstein, Braunschweig, Germany

How to use wisely renal replacement therapy in oncology patients
Ben Sprangers, Leuven, Belgium

Part II

Chairs: Jolanta Malyszko, Warsaw, Poland
Petra Tesarova, Prague, Czech Republic

Hypertension in malignancy - comorbidity or complication of the therapy
Jolanta Malyszko, Warsaw, Poland

Anemia in cancer patients to use or to avoid ESA and iron
Petra Tesarova, Prague, Czech Republic

Potassium disorders in cancer patients
Giovambattista Capasso, Naples, Italy

Development and treatment of hyponatremia in cancer patients
Francesco Trepiccione, Naples, Italy

Onco-nephrology: a new subspecialty

The nephrologic management of renal and urothelial cancer



LAURA
COSMAI

Milano, Italy

Onco-nephrology is a new and rapidly evolving subspecialty that focuses on the complex relationship between the kidneys and cancer, a relationship that has been defined as 'circular'. Kidney and urothelial cancers are among the areas where nephrologists and oncologists should work closely together in future in order to provide cutting-edge care for patients afflicted with both cancer and kidney diseases.

Kidney cancer remains the only malignancy where surgery (either total or partial nephrectomy) is indicated even in the presence of metastatic disease. It is now quite clear that patients who have undergone nephrectomy are at increased risk of developing both acute kidney injury (AKI), as well as de novo chronic kidney disease (CKD),

and worsening of pre-existing CKD, especially in the presence of certain comorbidities. Furthermore, the presence of CKD increases the risk of developing all types (not only renal) of oncological treatment-related adverse events. Thus, while the urologist is primarily involved, close follow-up by both the nephrologist and oncologist is warranted for all nephrectomized patients before and after surgery, as well as during oncological treatment, if any.

Urothelial cancer is a family of different neoplasms characterized by an extremely high incidence of kidney impairment throughout its whole natural history; furthermore, surgical and medical treatments may often worsen kidney function, or cause renal adverse events. In this setting, nephrologists could help to deal with episodes of AKI, or of a worsening of CKD due to obstructive/infections – episodes that are quite common in patients with non-muscle-invasive tumors undergoing several transurethral resections. In muscle-invasive neoplasms, an adequate and timely nephrologic evaluation could help to reduce the number of patients unsuitable for cisplatin-based neo-adjuvant (or adjuvant) chemotherapy, or of those who cannot

complete the scheduled treatment due to deterioration in their kidney function.

In patients undergoing nephrectomy (in the case of upper urinary tract neoplasms) or cystectomy (in the case of bladder cancers), deterioration of renal function is also extremely frequent. Post-operative hydronephrosis, pyelonephritis and uretero-enteric stricture indeed represent other potentially modifiable factors associated with a decrease in kidney function. Finally, in the metastatic setting, the nephrologic management of renal toxicities from systemic therapies would also be increasingly important.

The need for the involvement of the nephrologist in the complex management of patients

References

01. Cosmai L, Lavinio Vicher V, Porta C. Urothelial cancer: once there were urologists, now oncologists joined, what about nephrologists? *J Onco Nephrol* 2016 (in press).
02. Cosmai L, Porta C, Galloni M, Passerola MA. Onco-Nephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1515–9.

affected by these two malignancies is, in our opinion, highly warranted – once again, advocating for a truly comprehensive multidisciplinary management of these patients. ■

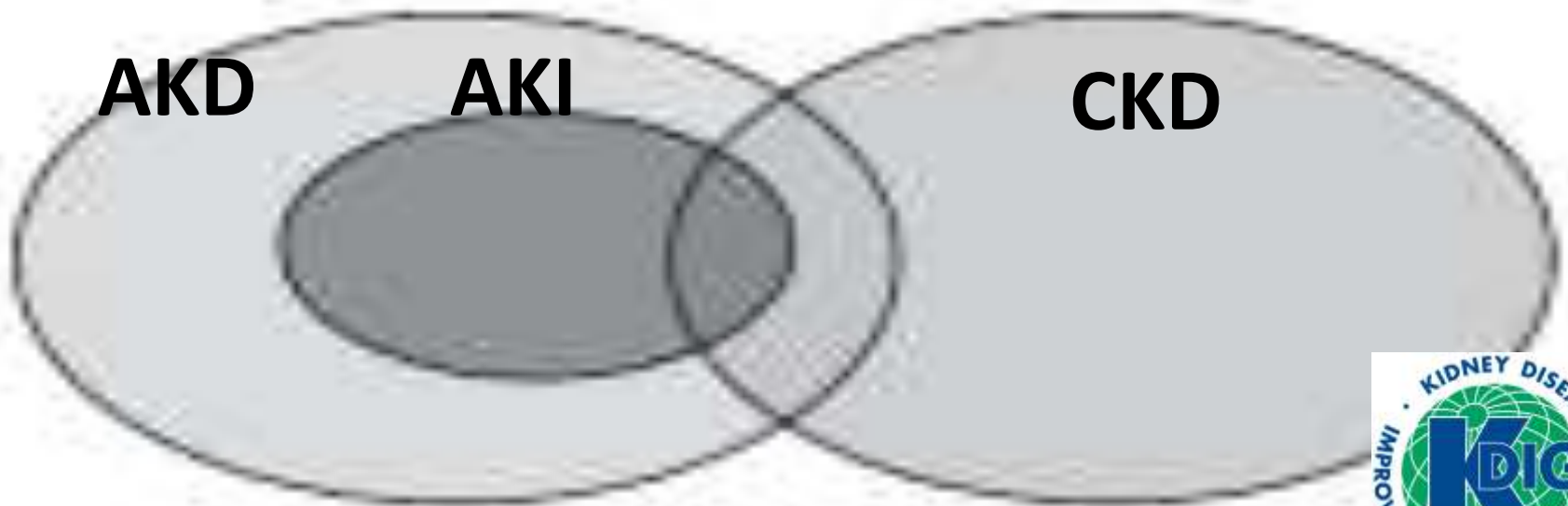
CME 15
Onconephrology
Thursday, 12.45 – 16.00,
CL-911-3



View the ERA-EDTA 2016 Broadcast
on the YouTube playlist here.



- ❑ У пациентов с онкозаболеваниями может иметь место ХБП, ОПП, или наложение ОПП на ХБП
- ❑ Причиной поражения почек может быть как основное заболевание, так и его осложнения, а также осложнения терапии, или же любое сочетание этих факторов
- ❑ Современные методы лечения онкозаболеваний увеличивают так называемую «cancer-free» выживаемость, вместе с тем увеличивая частоту поражения почек
- ❑ Необходима дифференциальная диагностика этих состояний и адекватное своевременное лечение, включая заместительную почечную терапию



ХБП: нефропатии, ассоциированные с не-гематологическими опухолями

Рак легкого	Мембранозная нефропатия, минимальные изменения, мембранопролиферативный ГН, IgA-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, полулунный ГН, тромботическая микроангиопатия
Почечно-клеточная карцинома	АА амилоидоз, полулунный ГН, IgA-нефропатия, минимальные изменения, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранопролиферативный ГН
Рак желудка	Мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный ГН, полулунный ГН, тромботическая микроангиопатия
Рак толстой кишки	Мембранозная нефропатия, минимальные изменения, полулунный ГН
Рак простаты	Мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, полулунный ГН
Рак мочевого пузыря	Минимальные изменения, мембранопролиферативный ГН, полулунный ГН
Рак поджелудочной железы	Мембранозная нефропатия, минимальные изменения, IgA-нефропатия
Рак молочной железы	Мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный ГН, IgA-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, полулунный ГН, тромботическая микроангиопатия
Рак пищевода	Мембранопролиферативный ГН, фокальный сегментарный гломерулосклероз
Стромальный рак ЖКТ	АА амилоидоз
Саркома селезенки	АА амилоидоз
Рак области головы и шеи	Мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия,
Опухоль Вильмса	Мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный ГН
Тератома	Мембранозная нефропатия
Рак яичника	Мембранозная нефропатия, минимальные изменения, полулунный ГН

ХБП: нефропатии, ассоциированные с не-гематологическими опухолями

Рак шейки матки	Мембранозная нефропатия
Рак эндометрия	Мембранозная нефропатия
Рак языка cancer	IgA-nephropathy
Мезотелиома	Минимальные изменения
Меланома	Мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный ГН, фокальный сегментарный гломерулосклероз
Рак кожи (базалиома, сквамозный)	Мембранозная нефропатия
Феохромоцитома	Мембранозная нефропатия
Тимома	Минимальные изменения, мембранопролиферативный ГН, фокальный сегментарный гломерулосклероз, полулунный ГН
Рак слюнной железы	Мембранозная нефропатия
Рак яичка	Мембранозная нефропатия
Злокачественные опухоли мозга	Мембранозная нефропатия
Шваннома	Мембранозная нефропатия
Саркома	Минимальные изменения
Ангиоскркома	Мембранопролиферативный ГН
Рак щитовидной железы	Полулунный ГН
Саркома Капоши	Полулунный ГН

Причины ОПП при онкозаболеваниях

Преренальные	Ренальные	Постренальные
<ul style="list-style-type: none">• Обезвоживание• ХСН• Гипоперфузия почек (<i>сепсис, асцит/синдром обструкции синусоидов</i>)• Тромбоз почечной вены• Гиперкальциемия• НПВС, иАПФ/БРА• Синдром капиллярной утечки	<ul style="list-style-type: none">• Острый канальцевый некроз: длительная ишемия, нефротоксичность (<i>контраст, аминогликозиды, платина</i>)• Острый интерстициальный нефрит• Синдром лизиса опухоли• Тромботическая микроангиопатия• Специфическая инфильтрация• Токсичности ИКН	<ul style="list-style-type: none">• Обструкция мочевыводящих путей (<i>опухоли или метастазы в брюшной полости и малом тазу</i>)• Ретроперитонеальный фиброз (<i>вторичный, лучевой</i>)• Кристаллы (<i>ацикловир, метотрексат</i>)

Онкогематологические заболевания с возможным поражением почек

Миелопролиферативные
заболевания

Истинная полицитемия,
эссенциальная тромбоцитемия,
первичный миелофиброз,
хронические миелолейкоз,
острый миелолейкоз

Лимфопролиферативные/
плазмноклеточные
заболевания

Множественная миелома
Лимфоплазмацитарные
лимфомы
Неходжкинские лимфомы/
лейкозы
Лимфома Ходжкина
Атипичные лимфомы

Поражения почек при миелопролиферативных заболеваниях

Гломерулярные повреждения

Цитокины и поликлональные Ig	Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, острый миелолейкоз
	Мезангиопролиферативный ГН	Истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, острый миелолейкоз
	Мембранозная нефропатия	Первичный миелофиброз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз
	IgA-нефропатия	Истинная полицитемия, хронический миелолейкоз
	Быстропрогрессирующий ГН	Истинная полицитемия, хронический миелолейкоз
	Мембранопролиферативный ГН	Хронический миелолейкоз
	Минимальные изменения	Хронический миелолейкоз
	МПЗ-ассоциированная гломерулопатия	Первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миелолейкоз
<i>(мезангиальный склероз/гиперклеточность, сегментарный склероз, хроническая ТМА, интракапиллярная инфильтрация гемопозэтическими клетками)</i>		

Интерстициальные повреждения

Метаболические и токсические воздействия	Мочекислая нефропатия (синдром лизиса опухоли)
	Лекарственная нефропатия

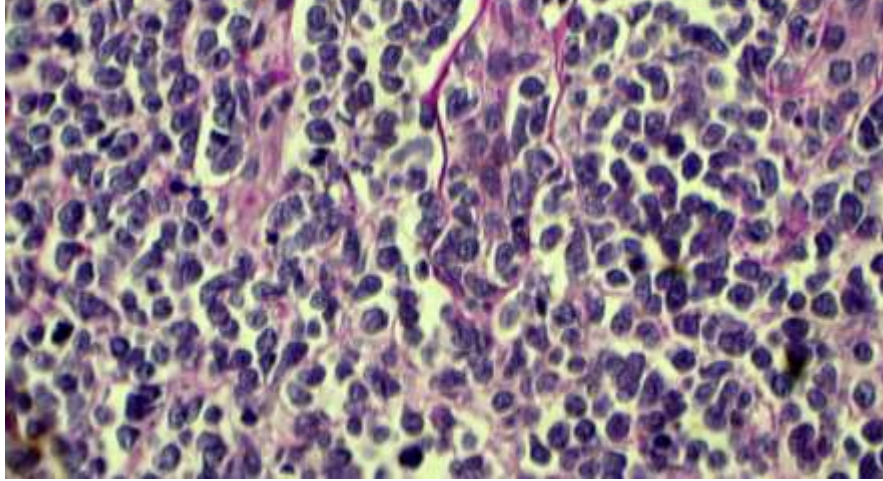
Поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях, не связанные с депозицией парапротеинов

Преренальное ОПП

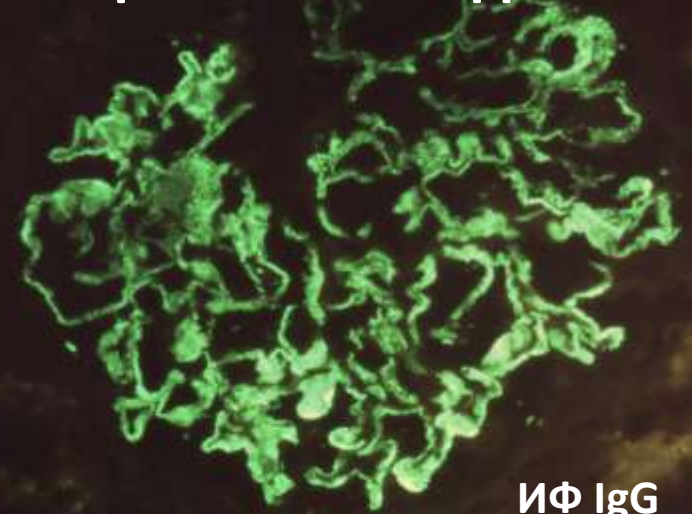
Гипервискозный синдром

Специфическая инфильтрация	Интерстициальная инфильтрация
	Интрагломерулярная лимфома
Паранеопластические ГН	Мембранозная нефропатия
	Мембранопрролиферативный ГН
	Минимальные изменения/фокальный сегментарный гломерулосклероз
	Полулунный ГН
Метаболические нефропатии	Синдром лизиса опухоли (мочекислая/фосфатная нефропатия)
	Гиперкальциемическая нефропатия
Тромботические повреждения	Тромбоз почечных вен
	Тромботическая микроангиопатия
Обструкция мочевых путей	Сдавление лимфатическими узлами
	Ретроперитонеальный фиброз
Инфекционные осложнения	Сепсис
	Инфекция мочевых путей
	АА амилоидоз вызванный хроническими инфекциями и воспалением
Радиационный нефрит	
Лекарственные повреждения	Минимальные изменения
	Мембранозная нефропатия
	Тубулоинтерстициальный нефрит

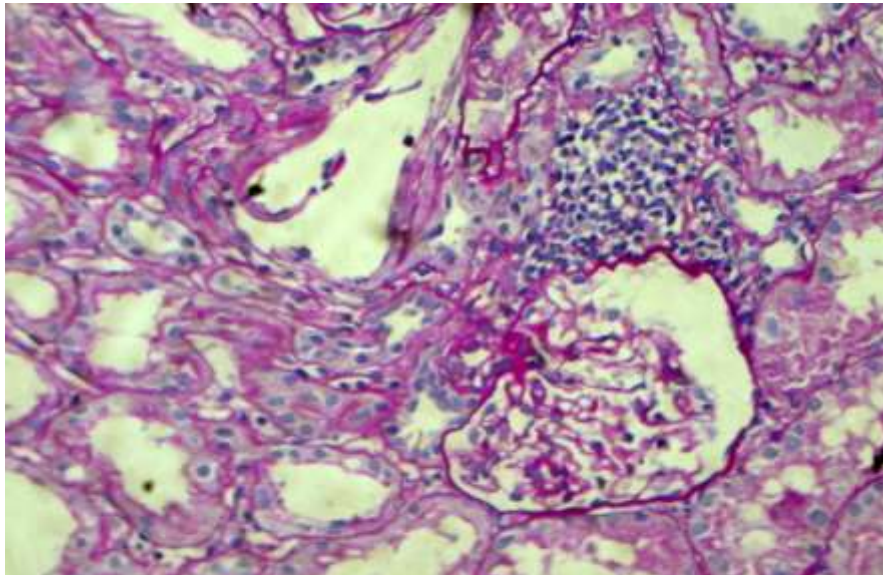
**Лимфоидная
инфильтрация**



Мембранозная нефропатия



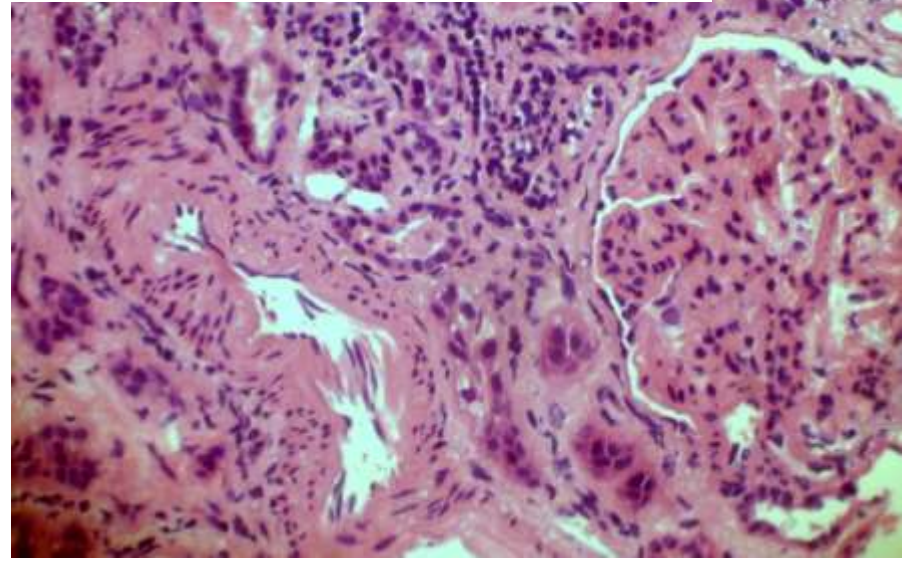
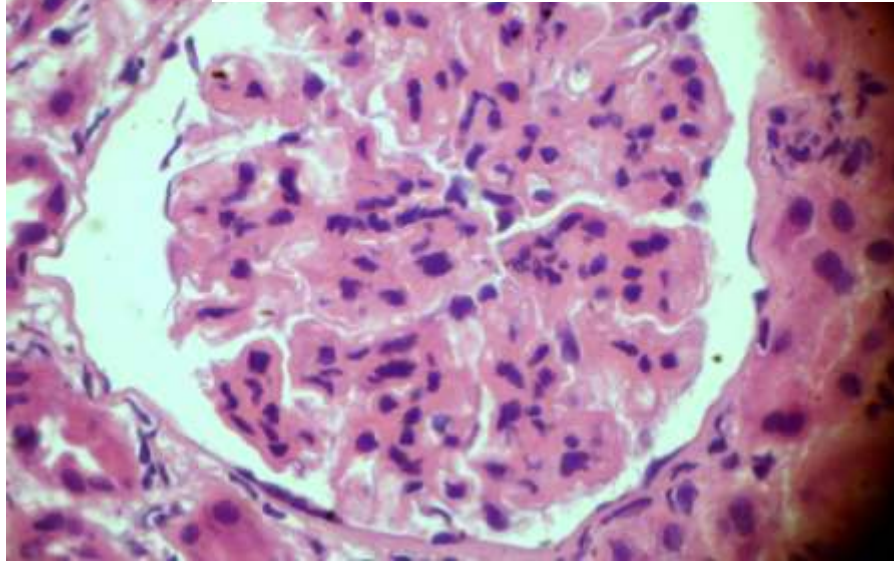
ИФ IgG



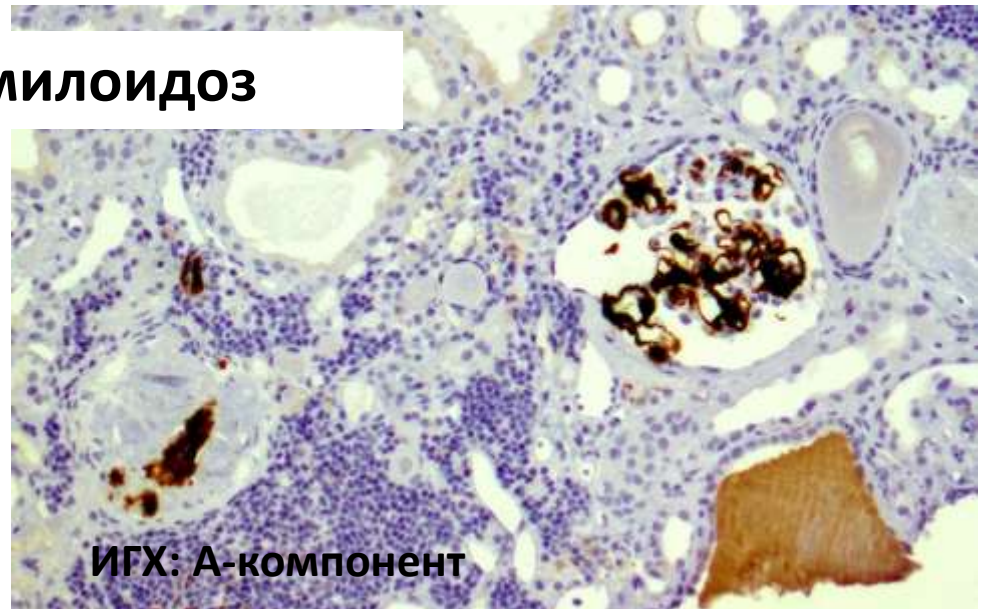
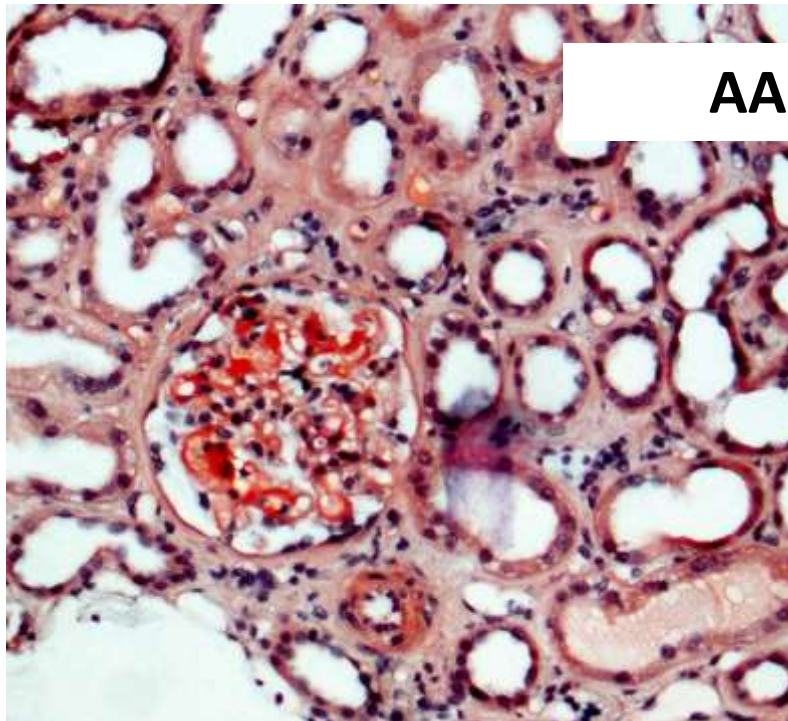
Мембранозная нефропатия + лимфоидная инфильтрация



Мембранопролиферативный гломерулонефрит



АА амилоидоз



ИГХ: А-компонент

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАРАПРОТЕИНЕМИЕЙ

с организованными депозитами парапротеинов

цилиндровая нефропатия (cast-нефропатия при множественной миеломе)

тубулопатия легких цепей (с синдромом Фанкони и без него)

иммуноглобулиновый амилоидоз (AL/AH)

иммунотактоидный гломерулонефрит (GOMMID)

криоглобулинемический гломерулонефрит (при секретирующих лимфомах и макроглобулинемии Вальденстера)

фибрилярный гломерулонефрит

кристаллиновые нефропатии

кристалл-глобулиновые нефропатии

с не организованными депозитами парапротеинов

болезнь отложения легких/тяжелых цепей (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)

пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG/IgA (болезнь Nasr)

гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM (при макроглобулинемии Вальденстера)

анти-ГБМ болезнь, индуцированная парапротеинами

С3-гломерулонефрит, индуцированный парапротеинами

мембранозная нефропатия, индуцированная парапротеинами

Причины ОПП при множественной миеломе*

Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)

Амилоидоз

Пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами

С3-гломерулопатия, ассоциированная с парапротеинемией (С3 GN and DDD)

Фибриллярный гломерулонефрит

Иммунотактоидный гломерулонефрит

Криоглобулинемический гломерулонефрит

Кристаллические нефропатии

Кристаллглобулин-индуцированные нефропатии

IgA-миелома (имитирует IgA-нефропатию)

Мембранозная нефропатия, обусловленная моноклональными IgG-к рецепторам фосфолипазы A2

Цилиндр-нефропатия

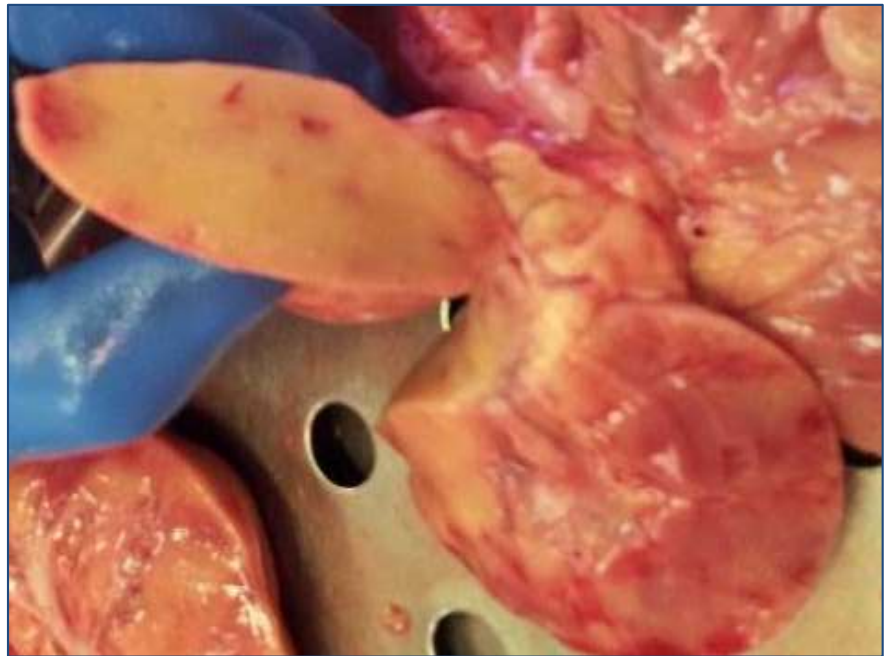
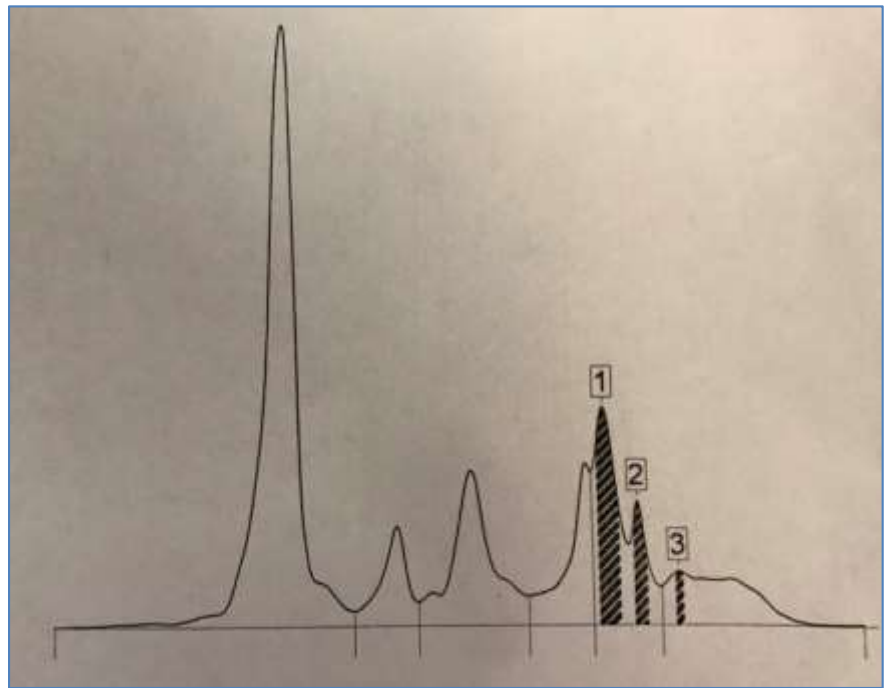
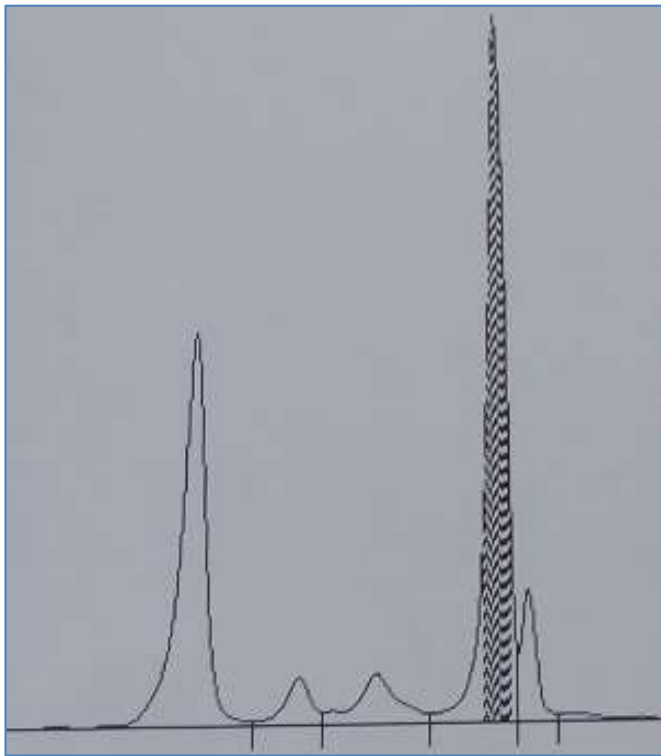
Проксимальная тубулопатия легких цепей

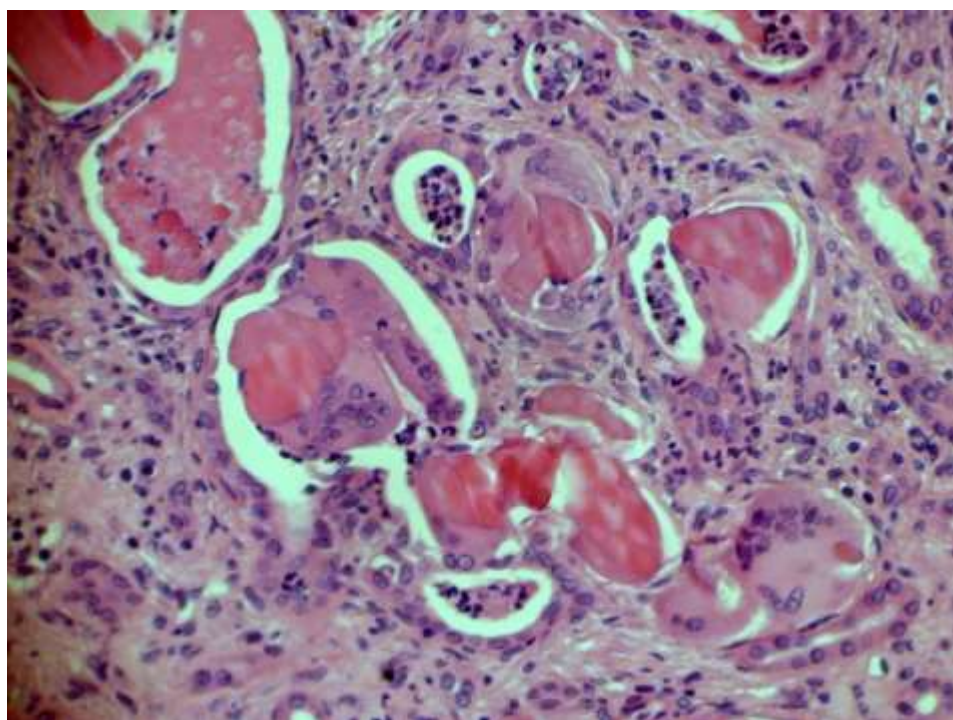
Преренальное ОПП	Рвота, диарея; лекарственная тубулопатия с сольтеряющим синдромом (ХТ – платина)
------------------	--

ОКН	Эволюция преренального ОПП, гипотензия, НПВС, рентгенконтрастные вещества
-----	---

Метаболическая нефротоксичность	Гиперкальциемия, синдром лизиса опухоли
---------------------------------	---

Лекарственная нефротоксичность	Традиционная ХТ; новые препараты - ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, ингибиторы протеин-киназ (BRAF, mTOR)
--------------------------------	--

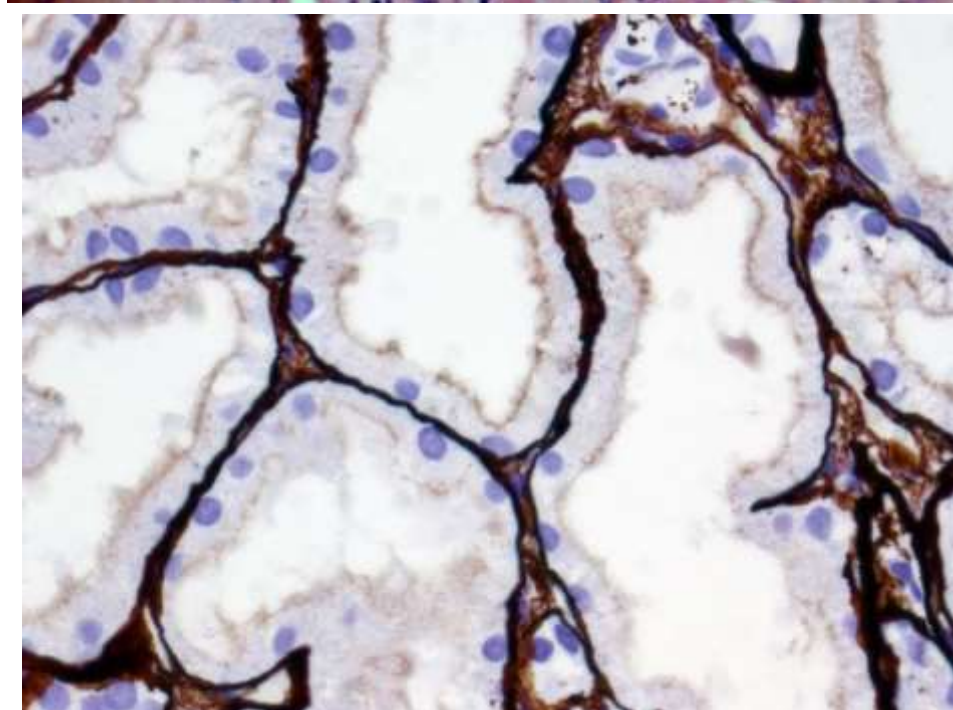




Цилиндр-нефропатия



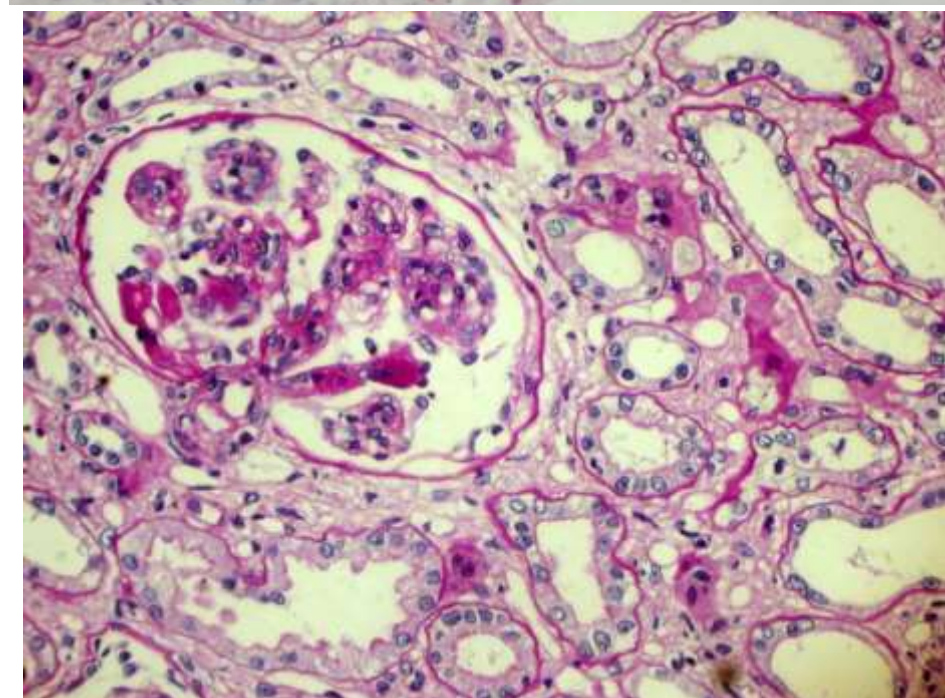
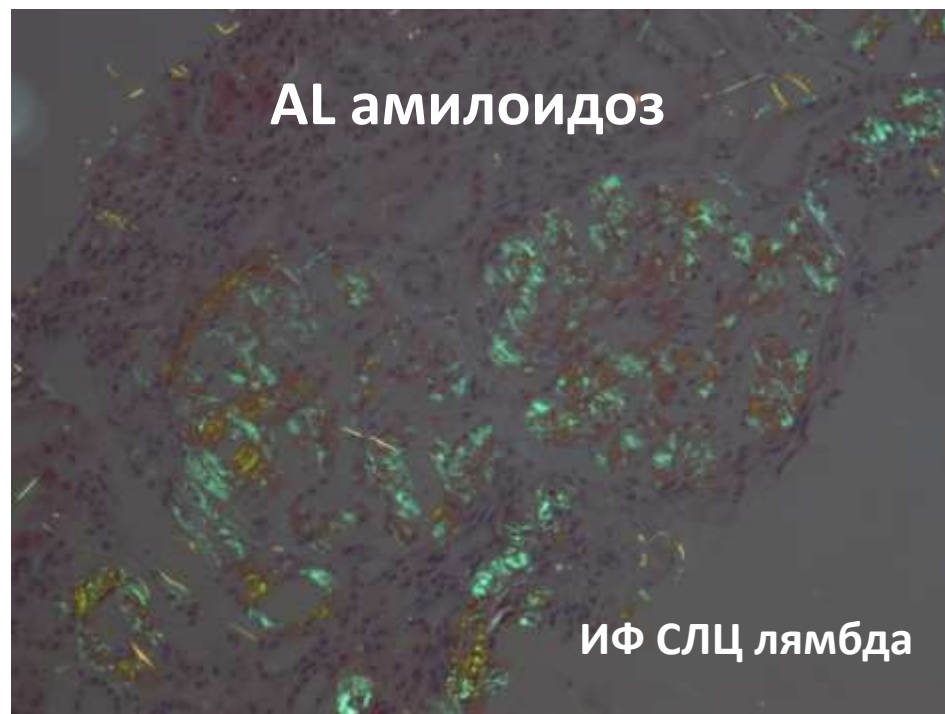
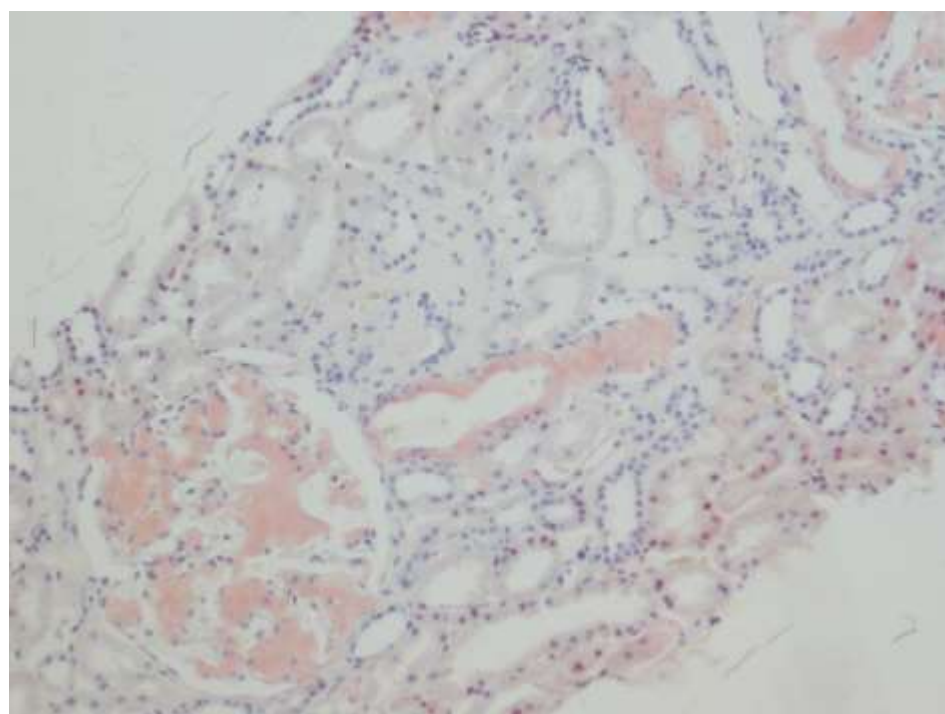
ИФ СЛЦ каппа

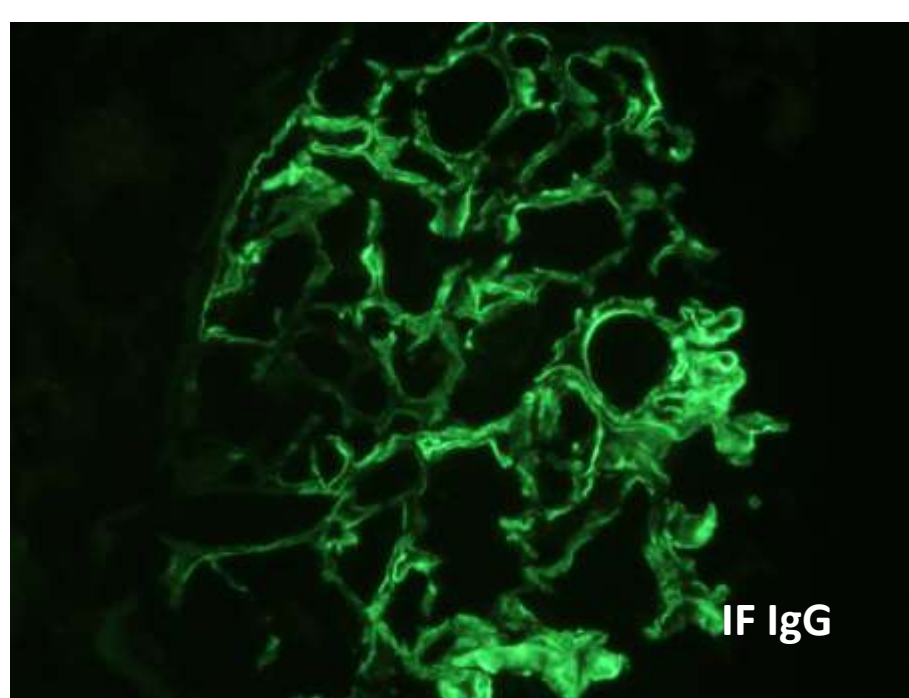
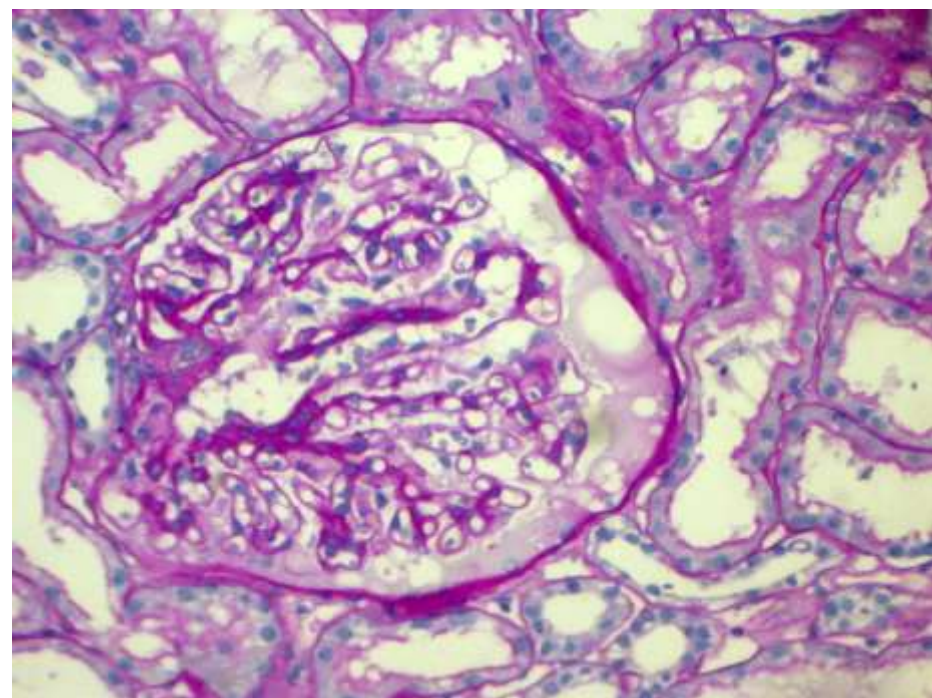


Проксимальная тубулопатия легких цепей

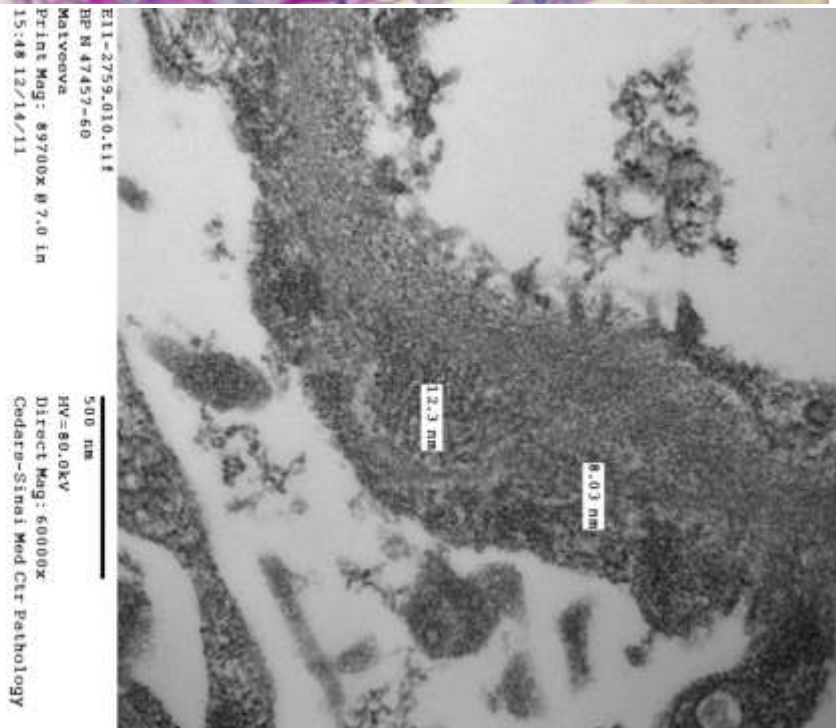


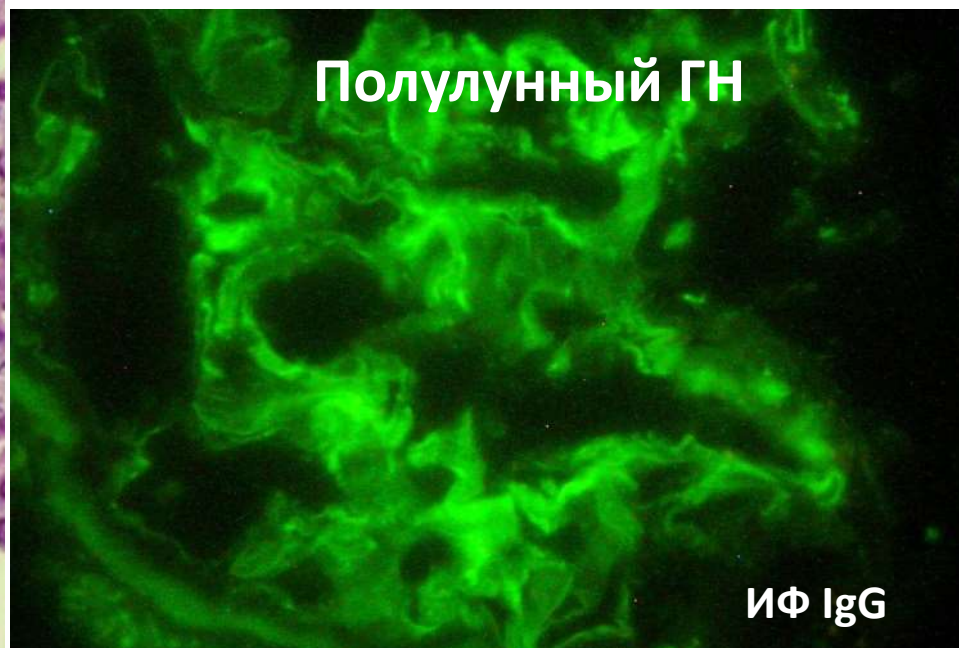
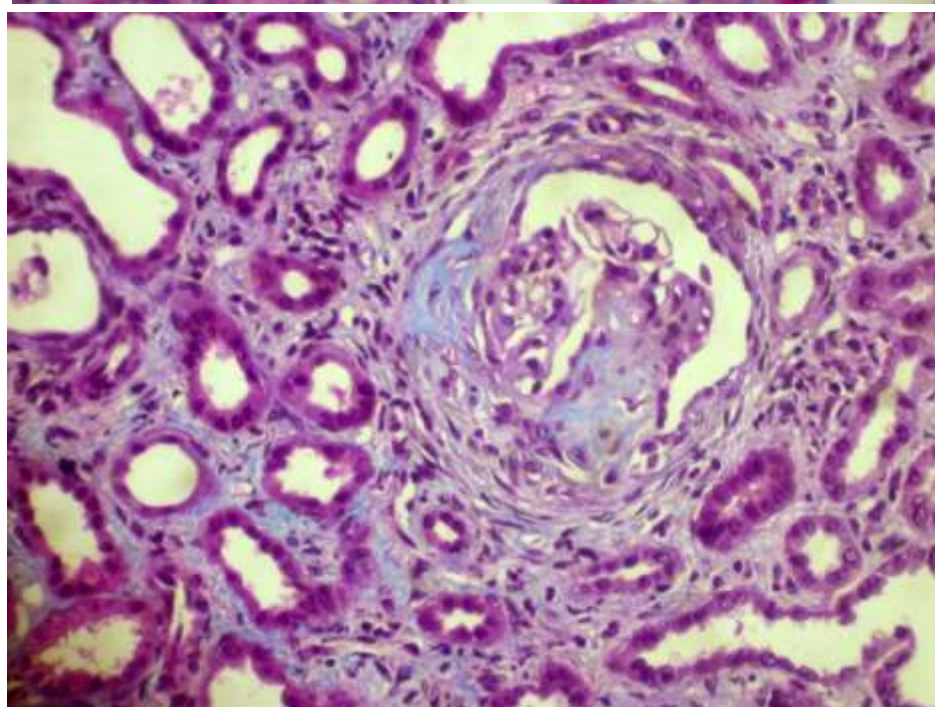
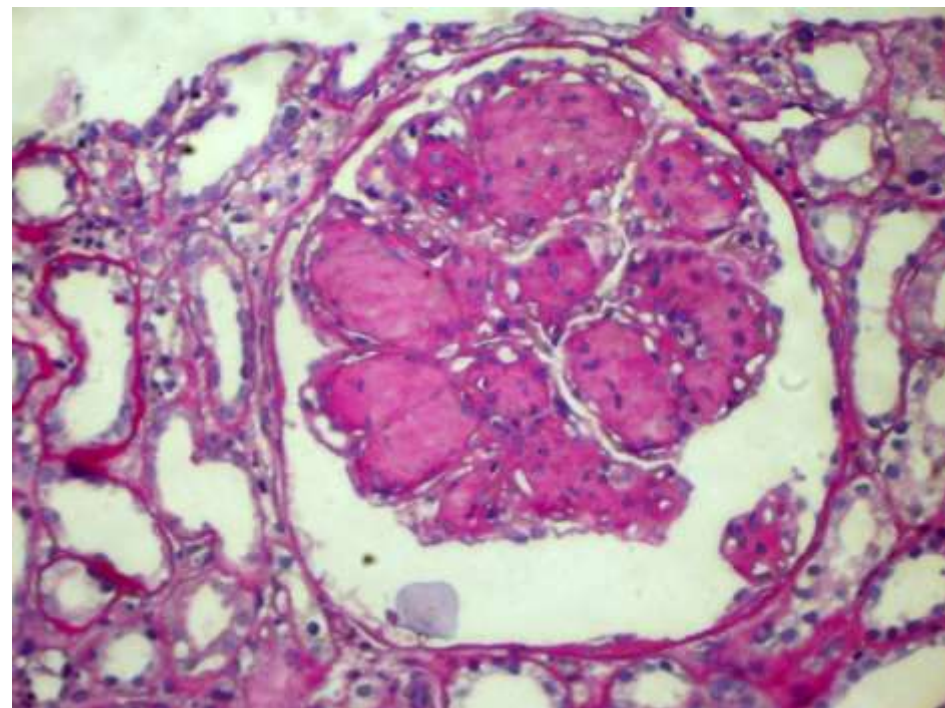
ИФ СЛЦ лямбда

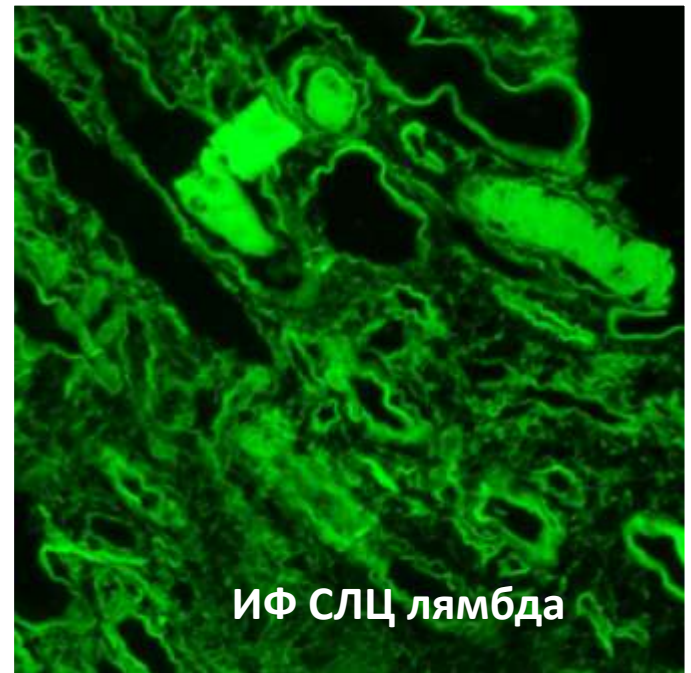
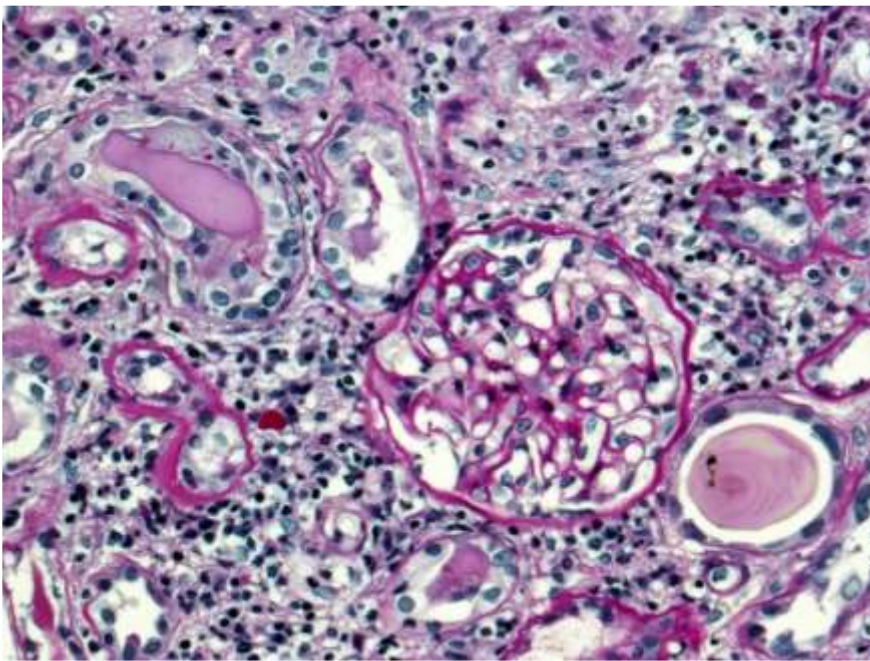




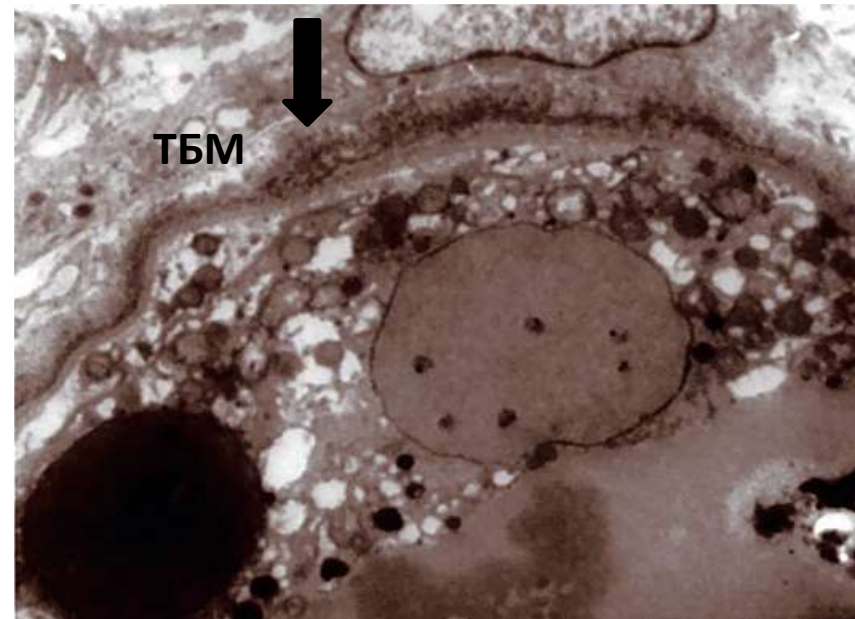
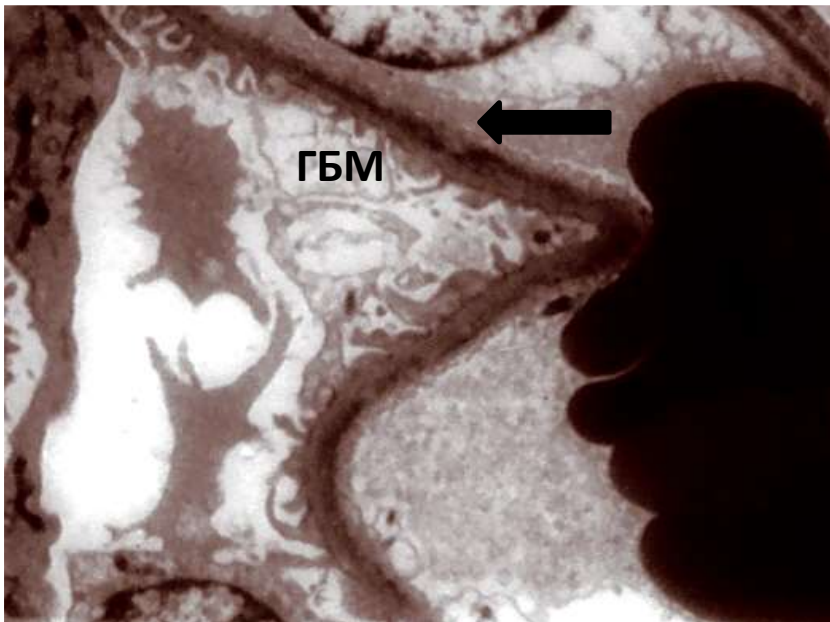
Иммунотактоидный ГН (мембранозная нефропатия)

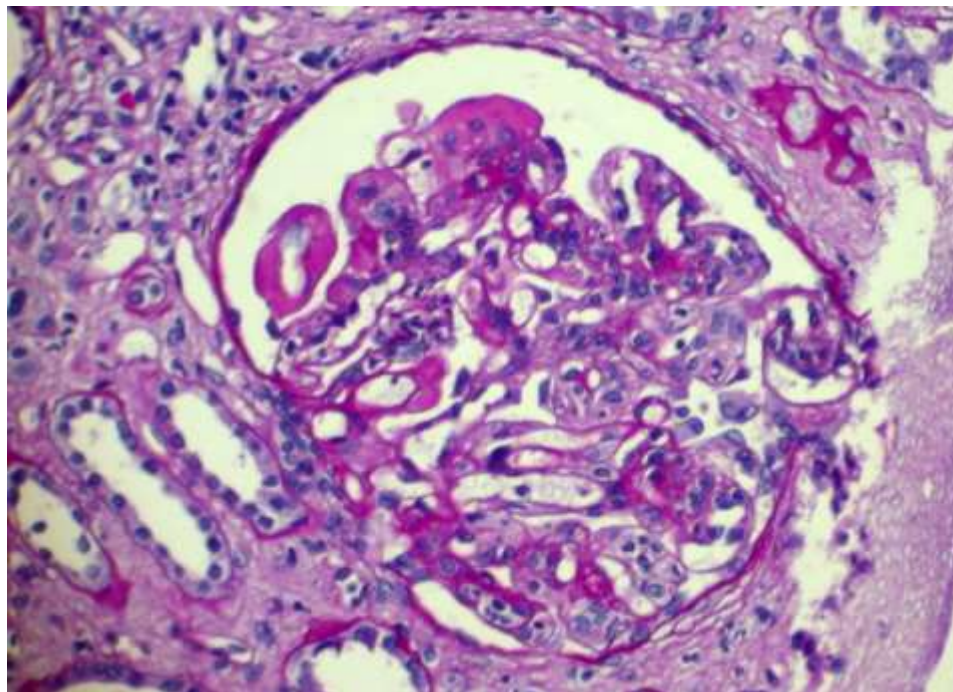






Болезнь отложения легких цепей + цилиндр-нефропатия

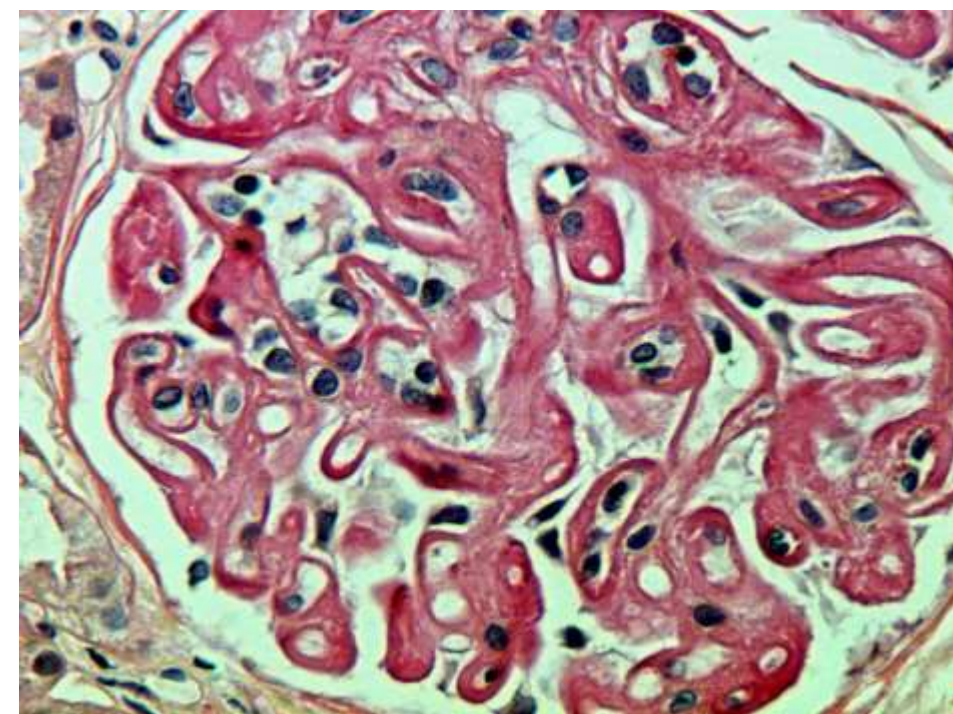




Пролиферативный ГН с
моноклональными
депозитами IgA



IF IgA



Непролиферативный ГН с
моноклональными
депозитами IgM



Парапротеинемические поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях

Повреждение/Диагноз	Множественная миелома	Макроглобулинемия Вальденстрема	Болезнь Франклина	Неходжкинские лимфомы	Всего
AL амилоидоз	25	1	-	-	26
АН амилоидоз	-	-	1	-	1
Цилиндр-нефропатия	5	-	-	-	5
Проксимальная тубулопатия легких цепей	2	-	-	-	2
Криоглобулинемический гН	-	1	-	-	1
Болезнь отложения легких цепей	5	-	-	-	5
Пролиферативный гН с моноклональными депозитами IgA	1	-	-	1	2
Непролиферативный гН с моноклональными депозитами IgM	-	4	-	-	4
Анти-ГБМ нефрит	1	-	-	-	1
С3-гломерулонефрит	-	1	-	-	1
ЦН + AL	2	-	-	-	2
ЦН + БОЛЦ	1	-	-	-	1
ЦН + БОЛЦ + AL	1	-	-	-	1
ЦН + ПТЛЦ	1	-	-	-	1
БОЛЦ + ПТЛЦ	1	-	-	-	1
Всего	45	7	1	1	54
Нарушение функции почек					37 (68%)
Потребность в диализе					12 (22%)

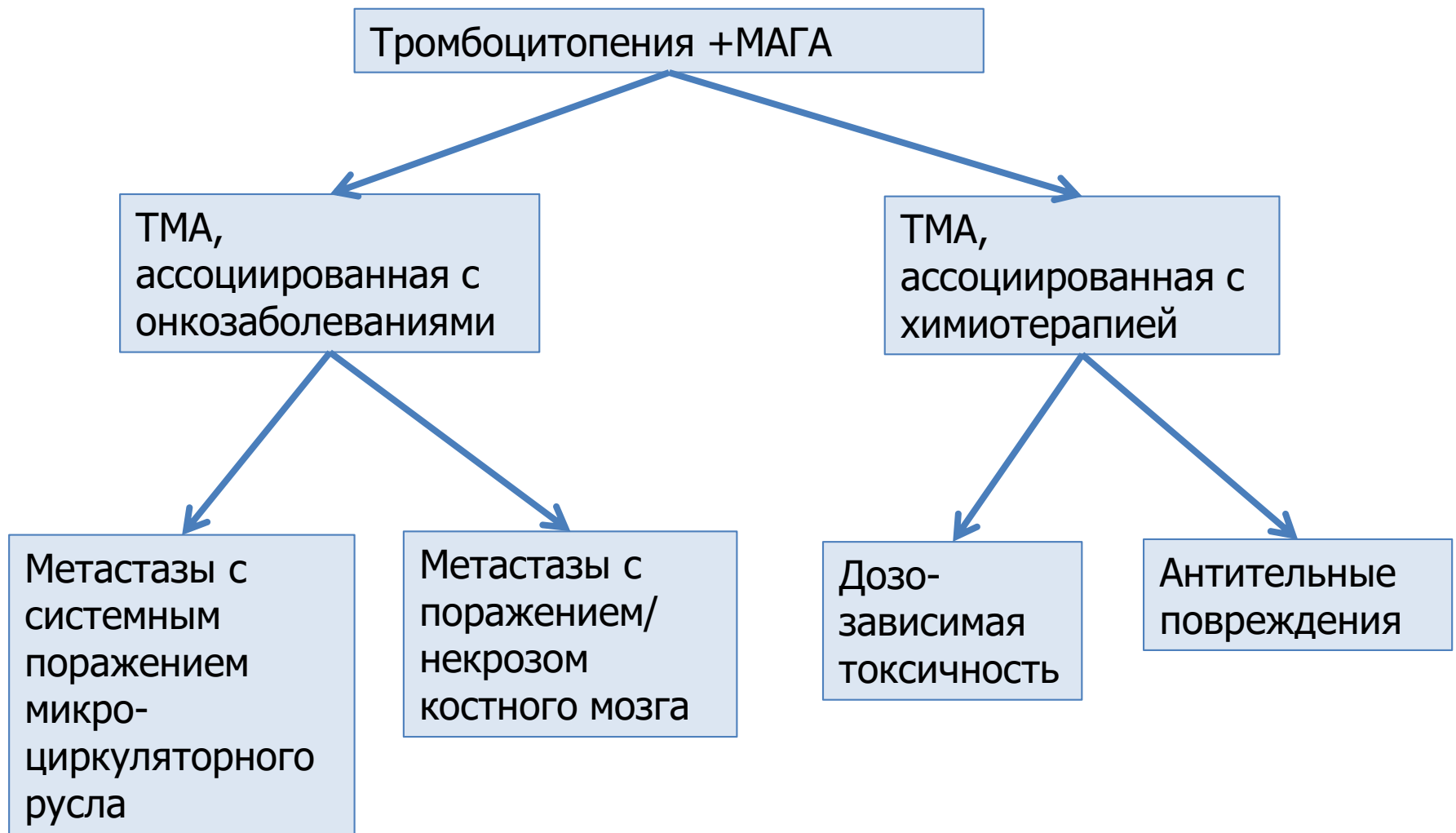
Поражения почек, ассоциированные с нефротоксическими препаратами

Сосуды	Гемодинамическое ОПП (синдром капиллярной протечки)	Денилейкин дефтитокс (ИЛ-2)
	ТМА (антиангиогенные препараты)	Бевацизумаб, гемцитабин, цисплатин, интерфероны
Клубочки	Болезнь минимальных изменений	Памидронат, интерфероны
	Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Памидронат, интерфероны, золедронат
Канальцы	Острый тубулонекротоз	Платина, золедронат, ифосфамид, митрамицин, пентостатин, иматиниб, диазихон, пеметрексед
	Тубулопатии	
	Синдром Фанкони	Цисплатин, ифосфамид, азацитадин, диазихон, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющий синдром	Цисплатин, азацитадин
	Синдром потери магния	Цисплатин, цетуксимаб, панитутумаб
	Нефрогенный несахарный диабет	Цисплатин, ифосфамид, пеметрексед
	Синдром непропорциональной продукции АДГ	Циклофосфамид, винкристин
	Острый интерстициальный нефрит	Сорафениб, сунитиниб, ингибиторы иммунных контрольных точек
Кристалл-нефропатия	Метотрексат	

Новые таргетные препараты вызывающие поражения почек

Препарат		Проявления	Тип поражения почек	Лечение
Ингибиторы иммунных контрольных точек		Различные	Острый тубулоинтерстициальный нефрит с гиперэозинофилией Волчаночноподобный нефрит Гранулематозный интерстициальный нефрит Минимальные изменения, ФСГС, мембранозная нефропатия	Стероиды (особенно при ОТИН)
Ингибиторы ангиогенеза (анти-VEGF)		Артериальная гипертензия Протеинурия ОПП	Тромботическая микроангиопатия (73%) Минимальные изменения Мембранозная нефропатия	Отмена препарата иАПФ (избегать блокаторов Са-каналов, индуцирующих синтез VEGF)
Ингибиторы пролиферации	Ингибиторы BRAF (активирующей миссенс-мутации протеин-киназы)	ОПП	-	Отмена препарата
	Ингибиторы ALK (киназы анапластической лимфомы)	Кисты Отеки ОПП	-	
	Ингибиторы рецепторов VEGF и тирозинкиназы	Различные	Тубулоинтерстициальный нефрит Минимальные изменения Полулунный ГН Эндотелиоз	

ТМА у пациентов с онко-заболеваниями



Противоопухолевые препараты, вызывающие ТМА

Митомицин С

Гемситабин

Цисплатин

Гидроксимочевина

ИНтерферон- α

Тамоксифен

Блеомицин

5-флуороурацил

Цитарабин

Хлорозотоцин

Даунорубицин

Деоксикоформицин

Анти-CD22 иммунотоксин

Пегилированный липосомальный доксирубицин

Доцетаксел/трастузумаб

Эстрамустин/ломустин

Антиангиогенные препараты, направленные против VEGF/рецепторов VEGF

Моноклональные антитела

Бевацизумаб, рамуцирумаб

Ингибиторы тирозинкиназы

Сунатиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, нинтеданиб

Растворимые рекомбинантные «ловушки»

Афлиберсепт

Терапия лекарственной ТМА

Опухоли	Препараты, вызывающие ТМА	1 линия терапии	2 линия терапии
Поджелудочной железы Легких Молочной железы 12-перстной кишки	Митомицин С Гемситабин Платина Бевацизумаб	Стероиды + Ежедневный плазмаобмен/СЗП	Ритуксимаб Экулизумаб Рекомбинантный человеческий тромбомодулин

Адаптировано из Izzedine H. Am J Kidney Dis 2015

- ❑ У пациентов с онкозаболеваниями может иметь место ОПП, ХБП, или наложение ОПП на ХБП
- ❑ Причиной поражения почек может быть как основное заболевание, так и его осложнения, а также осложнения терапии, или же любое сочетание этих факторов
- ❑ Современные методы лечения онкозаболеваний увеличивают так называемую «cancer-free» выживаемость, вместе с тем увеличивая частоту поражения почек
- ❑ Необходима дифференциальная диагностика этих состояний и адекватное своевременное лечение, включая заместительную почечную терапию и плазматерапию

