

ОПП и рак: ответы на сложные вопросы

XX Северо-западная нефрологическая школа РДО

Санкт-Петербург

28 мая 2021

Е.В. Захарова



Statistics at a Glance: The Burden of Cancer Worldwide

- Cancer is among the leading causes of death worldwide. In 2012, there were 14 million new cases and 8.2 million cancer-related deaths worldwide.
- The number of new cancer cases will rise to 22 million within the next two decades.
- More than 60% of the world's new cancer cases occur in Africa, Asia, and Central and South America; 70% of the world's cancer deaths also occur in these regions.

The World Health Organization's website [has more information about cancer statistics across the world.](#)

2012> 2030

WORLDWIDE CANCER CASES
ARE PROJECTED TO INCREASE BY

↑ 50%

FROM **14 million** TO **21 million**

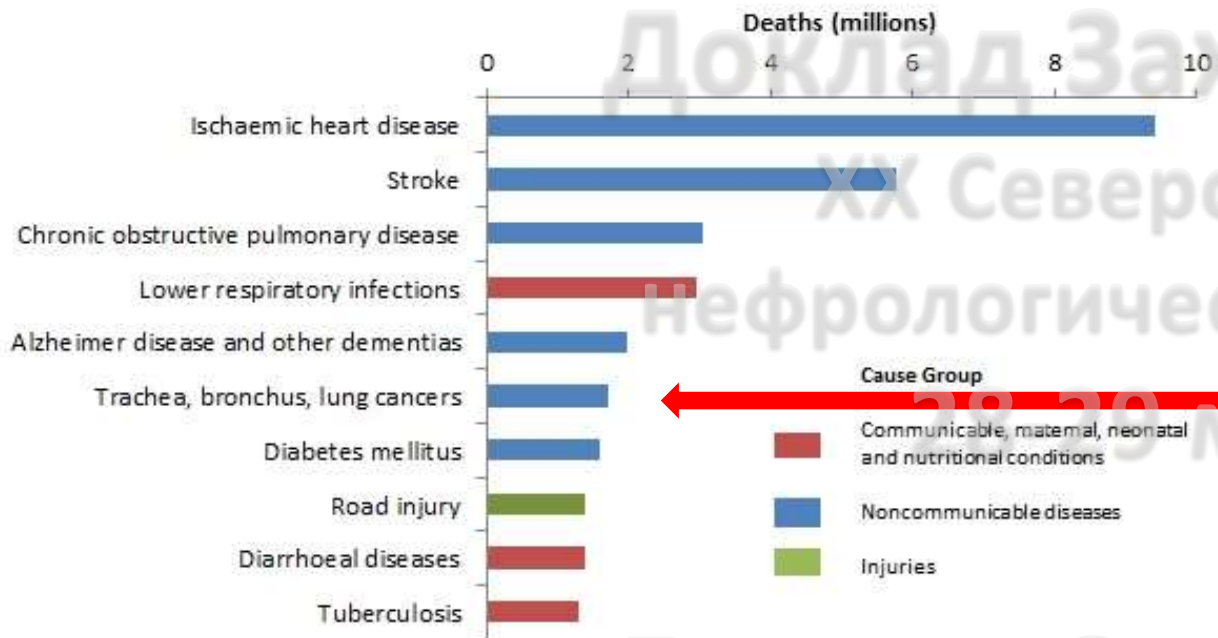
WORLDWIDE CANCER DEATHS
ARE PROJECTED TO INCREASE BY

↑ 60%

FROM **8 million** TO **13 million**

Source: American Cancer Society: Global Cancer Facts & Figures, Second Edition
cancer.gov

Top 10 global causes of deaths, 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016, Geneva, World Health Organization, 2018.

Онкозаболевания – одна из ведущих причин смертности во всем мире

По оценкам ВОЗ в 2018 г смертность от онкозаболеваний - 9,6 миллионов случаев

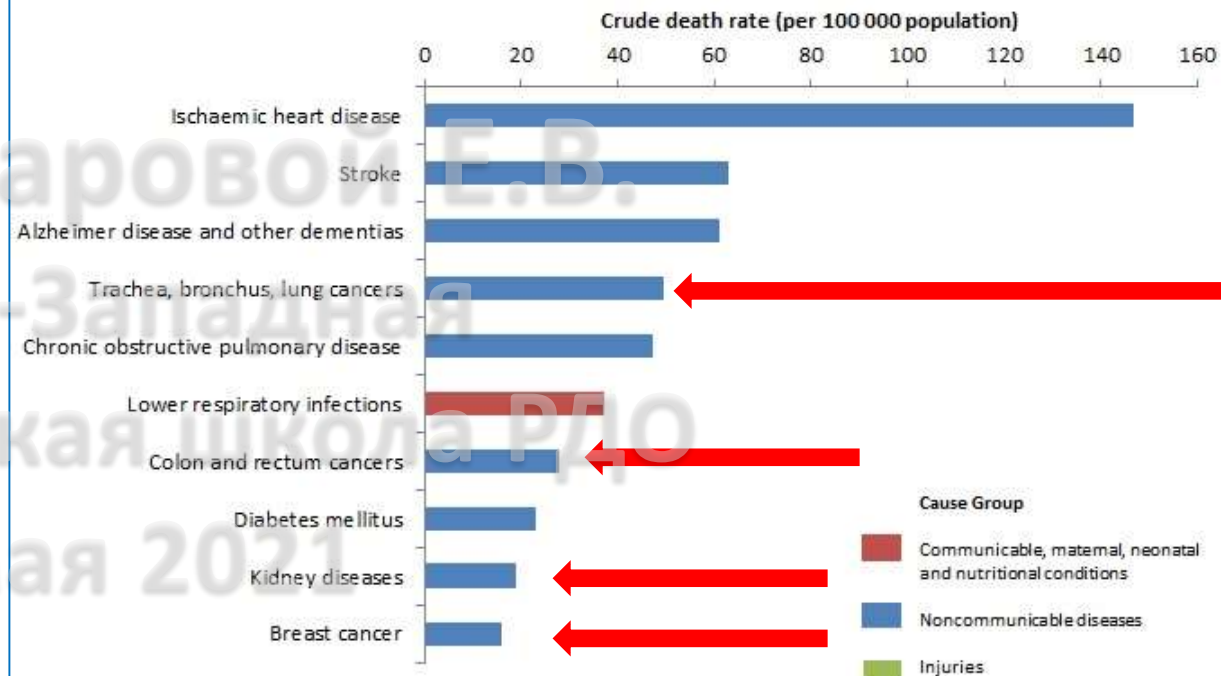
Наиболее значимыми причинами смерти являются злокачественные новообразования:

- Легких (1.76 млн смертей)
- Толстой кишки (862 тыс смертей)
- Желудка (783 тыс смертей)
- Печени (782 тыс смертей)
- Молочной железы (627 тыс смертей)

Рак трахеи, бронхов и легких

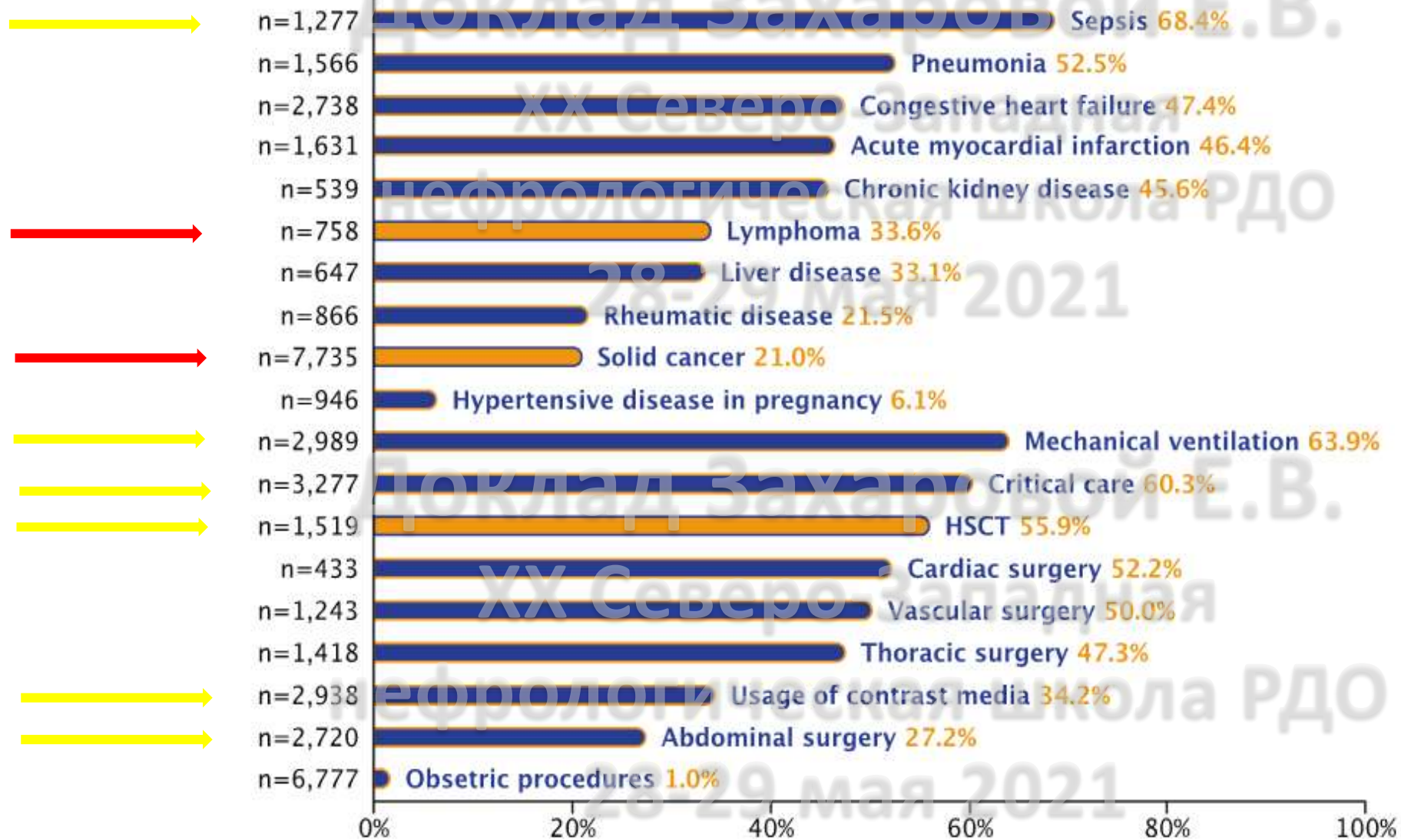
- 6 место среди причин смерти во всем мире
- 4 место среди причин смерти в развитых странах

Top 10 causes of deaths in high-income countries in 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016, Geneva, World Health Organization, 2018.
World Bank list of economies (June 2017), Washington, DC: The World Bank Group, 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906319-world-bank-country-and-lending-groups>).

ОПП при различных заболеваниях и состояниях



Доклад Захаровой Е.В.

Непосредственно
связанное с опухолью

**Прямое воздействие
химиопрепаратов**

ОПП

Осложнения
хирургического
лечения опухолей

Другие факторы

28-29 мая 2021

Адаптировано из A Vijayan, KDIGO Controversies Conference 2018

Механизмы ОПП у пациентов с онко-заболеваниями

Причины	Патофизиология	Лечение
Связанные с злокачественным заболеванием		
Гиперкальциемия	Вазоконстрикция, дегидратация	Регидратация, бифосфонаты, ингибиторы RANKL
Инвазия опухоли	Сдавление канальцев	Химиотерапия
Экстрamedулярный гемопоэз	Сдавление канальцев	Химиотерапия
Парапротеины	Обструкция канальцев, гломерулярные повреждения, канальцевые повреждения, сосудистые повреждения	Регидратация, химиотерапия, экстракорпоральные методы удаления моноклональных белков
Тромботическая микроангиопатия	Активация комплемента	Химиотерапия, комплемент-блокирующая терапия
Связанные с лечением		
Синдром лизиса опухоли	Обструкция канальцев, вазоконстрикция, тубулотоксичность	Регидратация, анти-урикемическая терапия, фосфат-биндеры
Нефротоксичность химиотерапии	Клеточная токсичность, интерстициальный нефрит, синдром капиллярной утечки, гломерулярные повреждения	Отмена нефротоксичного препарата, кортикостероиды в некоторых случаях
Тромботическая микроангиопатия	Прямое токсическое воздействие на эндотелий, иммуно-опосредованное повреждение	Отмена нефротоксичного препарата, кортикостероиды в некоторых случаях, комплемент-блокирующая терапия, плазмаобмены в некоторых случаях

KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation



OPEN

Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova
Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova

Kidney International

Volume 98 Issue 6 Pages 1407-1418 (December 2020)

DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.012

Table 1 | Research priorities for kidney disease in hematological malignancies

Research priorities

Синдром лизиса опухоли

- Define the optimal dosing of xanthine oxidase inhibitors for preventing tumor lysis syndrome and define the target level of uric acid
- Increase the knowledge base on the role of phosphorous and xanthine in tumor lysis syndrome
- Evaluate how febuxostat compares with allopurinol in onset of action, effectiveness in lowering uric acid, and safety in the medium and long-term¹⁴

Множественная миелома

- Explore whether therapeutic plasma exchange improves kidney or overall outcomes in multiple myeloma patients with high serum free light chain levels
 - Determine whether there is a threshold level for serum free light chains
- Investigate combining efficient free light chain removal techniques with effective but tolerable chemotherapy¹⁵
- Examine whether bisphosphonate is associated with adverse risks (thrombotic microangiopathy, nephrotic syndrome) in hemodialysis and peritoneal dialysis with multiple myeloma

Цилиндр-нефropатия
МГПЗ

- Investigate biomarkers for predicting risk of cast nephropathy
- Determine whether clonal deposits in the kidney are sufficient cause to start treatment
 - Develop a registry to help determine the number needed to harm vs. the number needed to treat
- Determine the percentage of light chain staining in kidney biopsies
- Determine how (and whether) to find the clone as a target of chemotherapy

Трансплантация почка при
миеломе или амилоидозе на
диализе

- Determine the optimal duration of remission of myeloma and amyloidosis prior to transplantation
- Develop a registry of transplant patients to determine the following:
 - How to diagnose extrarenal organ dysfunction of amyloid
 - Whether there is a benefit of parallel bone marrow transplantation and kidney transplantation
 - Whether it is possible to expand the kidney donor pool

Дозирование цитостатиков при
ХБП С3б-С5 стадии

- Conduct postmarketing studies to generate data on dosing in CKD G3b–G5D
- Investigate whether there is a clinically relevant difference between dosing based on creatinine clearance vs. eGFR
- Determine how the dialysis session should be adapted for drug administration
- Explore whether there are specific preventive strategies to avoid renal toxicity of cytotoxic agents or calcineurin inhibitors¹⁶

Новые методы сорбции в
гематологии/онкологии

- Determine whether adsorbent devices offer a benefit over anti-IL-6 therapy approaches
- Determine whether there is an indication for using new adsorbent devices in the setting of AKI stage 3 with need for kidney replacement therapy

Использование ЭСА у пациентов с
гемобластозами и ХБП

- Generate data on safety of ESAs in CKD patients with hematological cancer
- Determine target hemoglobin levels in CKD patients with hematological cancer
- Evaluate newer oral ESAs in CKD patients with hematological cancer

Причины ОПП при лимфомах/лейкозах

Основное заболевание	Лекарственные повреждения
Опухолевая инфильтрация почек	Лекарственная нефротоксичность мпесцифических препаратов (ТМА, ОКН, ОТИН, обструкция канальцев и лекарственные ГН)
Обструкция мочевых путей забрюшинными лимфоузлами	Синдром лизиса опухоли (мочекислая нефропатия, нефрокальциноз)
Гиперкальциемия	Преренальное ОПП вследствие анорексии, рвоты, диареи
Паранеопластические ГН	Поражение почек при сепсисе
ОКН вследствие лизоцимурии (при ОМЛ и ХММЛ)	Лекарственная нефротоксичность других препаратов – НПВС, антибиотиков, иАПФ/БРА, диуретиков (ОКН, ОТИН)
ОТИН вследствие гемофагоцитарного синдрома	Контраст-индуцированная нефропатия
ДВС	

	ОПП <i>n</i> = 116	Без ОПП <i>n</i> = 249	<i>P</i>
Возраст (лет)	53.7 ± 15.5	48.7 ± 16.5	0.005
Мужской пол	82 (70.7)	180 (72.3)	0.75
Женский пол	34 (29.3)	69 (27.7)	
Длительность пребывания в стационаре	3 (1–17)	3 (1–14)	0.62
Медиана креатинина при поступлении мг%	0.8 (0.4–2.6)	0.8 (0.4–11.1)	0.39
Медиана максимального уровня креатинина мг%	2 (0.9–11.3)	1 (0.6–25.9)	<0.001
Стадия лимфомы I	4 (9.3)	19 (9.1)	0.17
II	7 (16.3)	32 (32.3)	
III	10 (23.3)	24 (24.2)	
IV	22 (51.2)	34 (34.3)	
Диуретики	24 (20.7)	16 (6.4)	
Ванкомицин	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02
Амфотерицин В	7 (6)	9 (3.6)	0.28
Аминогликозиды	11 (9.5)	3 (1.2)	<0.001
ИВЛ	12 (10.3)	11 (4.4)	0.03
Вазопрессоры	16 (13.8)	15 (6)	0.01
Химиотерапия R-CHOP 26	(22.4)	68 (27.3)	0.31
CHOP 26 (22.4) 60 (24.1) 0.79			
R-CVP	13 (11.2)	8 (3.2)	0.004
CVP	8 (6.9)	11 (4.4)	0.32
ABVD	12 (10.3)	42 (16.9)	0.11
DHAP	17 (14.7)	16 (6)	0.009
Сепсис	38 (57.6)	26 (17.2)	<0.001
Синдром лизиса опухоли	18 (15.5)	10 (4.0)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре ≤7 дней	72 (62.1)	202 (81.1)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре >7 дней	44 (37.9)	47 (18.7)	
Смертность	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02

Е.В.

Доклад Захаровой Е.В.
 XX Северо-Западная
 нефрологическая школа РДО
 28-29 мая 2021

Факторы риска ОПП при лимфомах

Доклад Захаровой Е.В.
 XX Северо-Западная
 нефрологическая школа РДО
 28-29 мая 2021

Острый лимфолейкоз: лимфоидная инфильтрация

Доклад Захаровой Е.В.

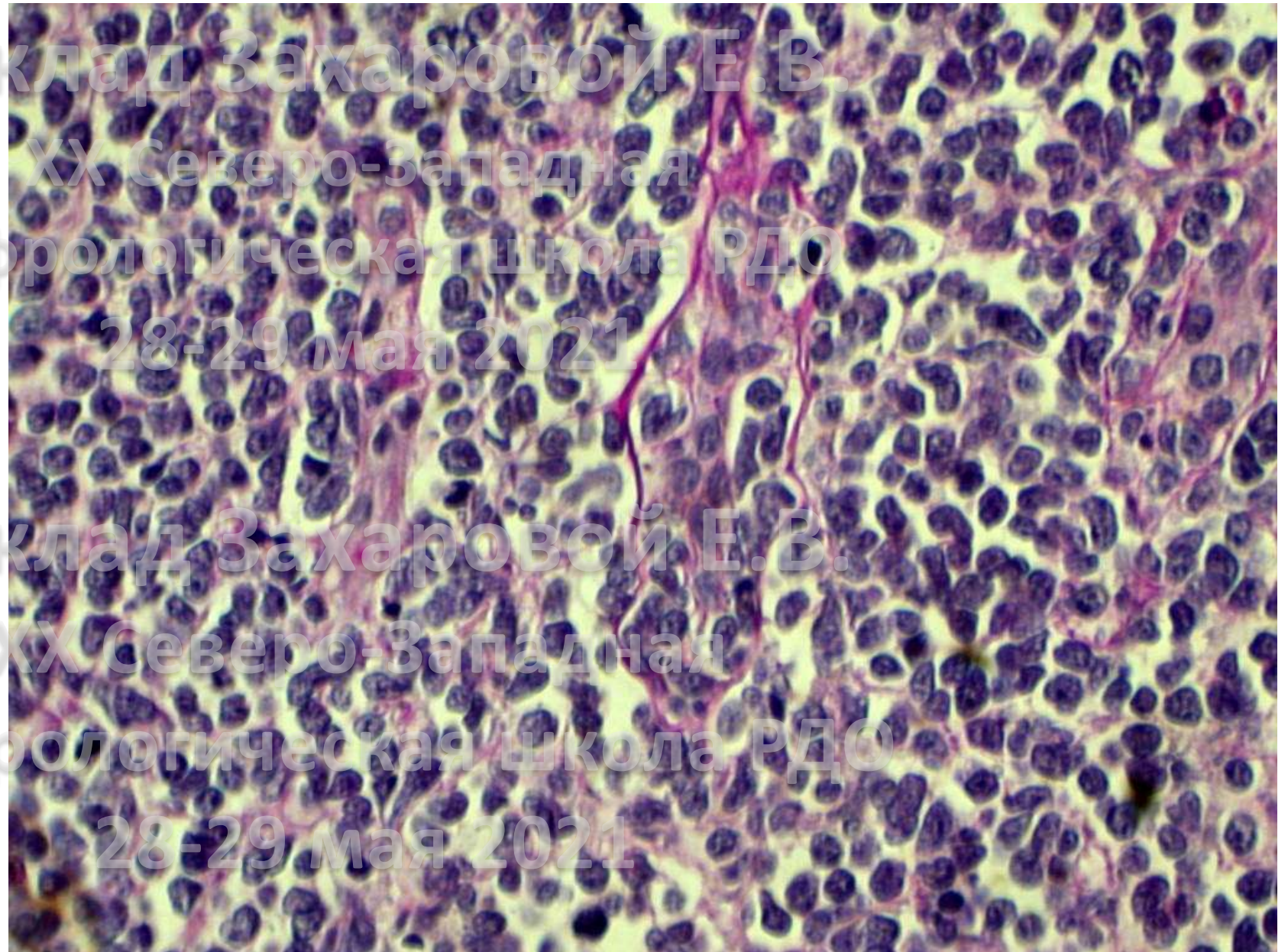
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

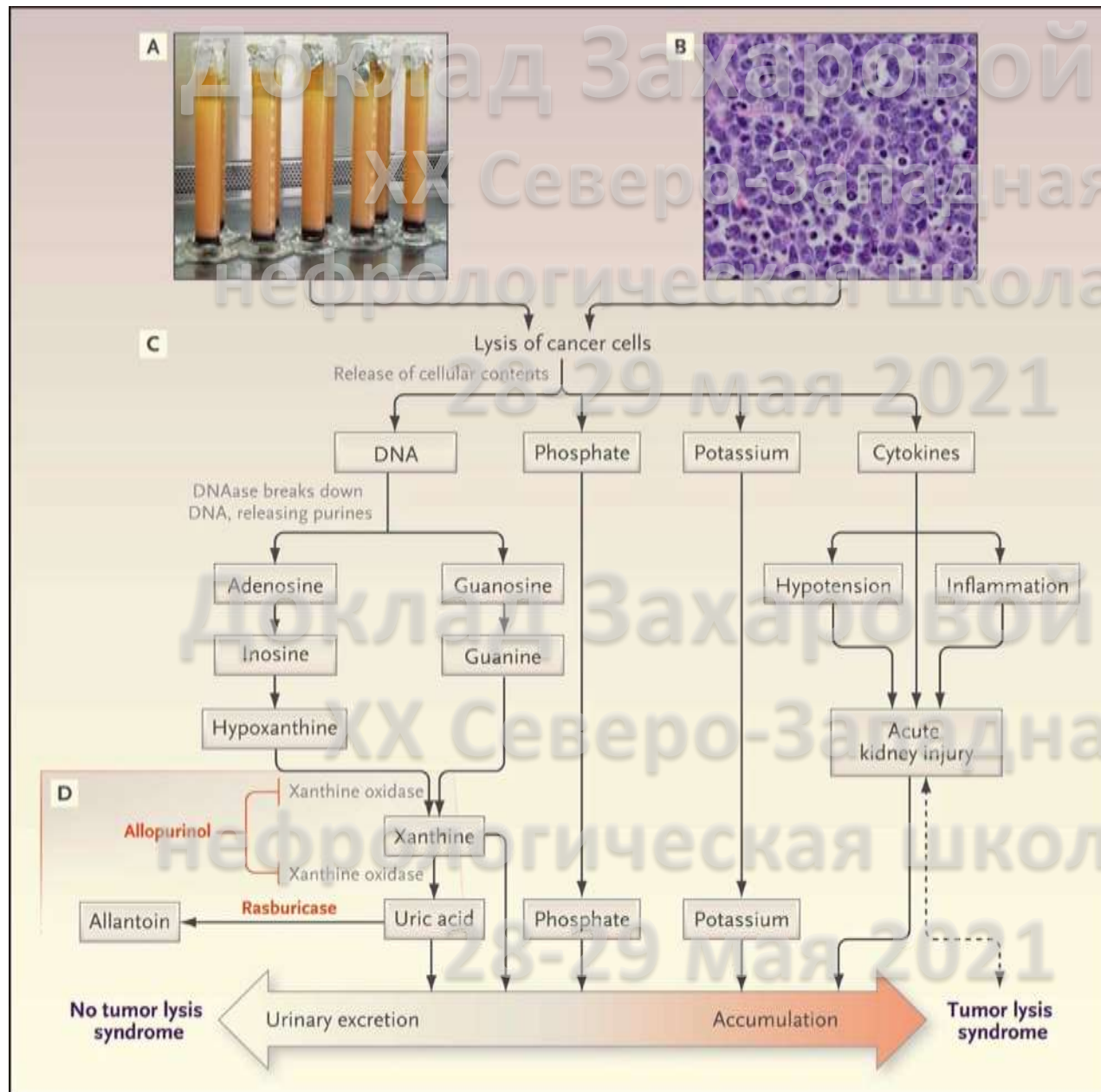
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021



Гистологическое исследование и
микрофотографии Е.С. Столяревич

Синдром лизиса опухоли



Классификация синдрома лизиса опухоли CAIRO-BISHOP

Лабораторные критерии

- $K > 6.0$ ммоль/л или повышение на 25% от исходного
- $Ca < 7$ мг/дл или повышение на 25% от исходного
- $P > 4.5$ мг/дл или повышение на 25% от исходного
- Мочевая кислота > 8.0 мг/дл или повышение на 25% от исходного

Клинические критерии

- ОПП: повышение креатинина в 1.5 выше верхней границы нормы
- Нарушения ритма сердца
- Судороги

Временные интервалы:

От 3 дней до ХТ до 7 дней после ХТ
Может быть больше при солидных опухолях

Синдром лизиса опухоли

Table 1. Risk Assessment Based on Disease Type*

Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
<p>Leukemia</p> <ul style="list-style-type: none"> – CLL receiving only alkylating agents – CML (excluding blast crisis) <p>Lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anaplastic large-cell lymphoma – DLBCL with LDH WNL – Mantle cell lymphoma (blastoid variants) with LDH WNL – Peripheral T-cell lymphoma with LDH WNL – T-cell lymphoma with LDH WNL – Transformed lymphoma with LDH WNL – Cutaneous T-cell lymphoma – Follicular lymphoma – Hodgkin's lymphoma – Mantle cell lymphoma (non-blastoid variants) – Marginal zone B-cell lymphoma – Small lymphocytic lymphoma <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> – Solid tumors (excluding neuroblastomas, germ-cell tumors, and small cell lung cancer) – Multiple myeloma – MDS 	<p>Leukemia</p> <ul style="list-style-type: none"> – AML with WBC < 25 x 10⁹/L – CLL receiving targeted and/or biological therapies <p>Lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> – DLBCL with LDH > ULN (non-bulky) – Mantle cell lymphoma (blastoid variants) with LDH > ULN (non-bulky) – Peripheral T-cell lymphoma with LDH > ULN (non-bulky) – T-cell lymphoma with LDH > ULN (non-bulky) – Transformed lymphoma with LDH > ULN (non-bulky) – Early Stage lymphoblastic lymphoma with LDH < 2x ULN <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> – Neuroblastoma – Germ-cell tumors – Small cell lung cancer 	<p>Leukemia</p> <ul style="list-style-type: none"> – ALL – AML with WBC ≥ 25 x 10⁹/L – Burkitt's leukemia – CML-BC <p>Lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> – Advanced Stage lymphoblastic lymphoma – Burkitt's lymphoma – DLBCL with LDH > ULN (bulky) – Mantle cell lymphoma (blastoid variants) with LDH > ULN (bulky) – Peripheral T-cell lymphoma with LDH > ULN (bulky) – Transformed lymphoma with LDH > ULN (bulky) <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> – Myeloma with extramedullary disease and LDH > ULN – Myelofibrosis - Intermediate-2 risk or High-risk disease – Plasma cell leukemia

*Renal dysfunction elevates the patient to the next risk level; Bulky disease is defined as any mass ≥ 10 cm

Факторы риска развития синдрома лизиса опухоли

Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с ХТ
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Онкогематологические заболевания с большой массой опухоли• Лейкоцитоз > 50 000• Повышение ЛДГ• Лимфома Беркитта• Диффузная В-крупноклеточная лимфома• Лимфобластный лейкоз<input type="checkbox"/> Солидные опухоли с очень большой массой	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Предшествующая ХБП<input type="checkbox"/> Другие нефротоксические воздействия<input type="checkbox"/> Сопутствующая ХСН/заболевания печени<input type="checkbox"/> Гиповолемия<input type="checkbox"/> Лимфоидная инфильтрация почечной ткани<input type="checkbox"/> Исходная гиперурикемия	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Таргетная терапия<ul style="list-style-type: none">• Венетоклакс (ингибитор BCL-2)• Обинутузумаб (моноклональные антитела к CD-20)• Ибрутиниб (ингибитор BTK)• Динациклиб (ингибитор CDK)

Неходжкинская лимфома: синдром лизиса опухоли

Доклад Захаровой Е.В.

Параметр	Значение	Ед-ца изм	Норма
Билирубин общий (TBIL)	35	мкмоль/л	5 - 21
Билирубин прямой (DBIL)	20	мкмоль/л	0 - 4
Билирубин не прямой (NDBIL)	15	мкмоль/л	2 - 17
Мочевина	47.6	ммоль/л	2,8 - 7,3
Креатинин	355	мкмоль/л	72 - 120
Глюкоза (в сыворотке)	6.11	ммоль/л	4,1 - 5,6
АЛТ	61	ед/л	0 - 40
АСТ	83	ед/л	0 - 37
ЛДГ	1854	ед/л	0 - 250
Мочевая кислота	737	мкмоль/л	208,3 - 416,6
Калий	5.3	ммоль/л	3,5 - 5,5
Натрий	139	ммоль/л	136 - 146
Магний	1.15	ммоль/л	0,73 - 1,05
Фосфор	5.48	ммоль/л	0,81 - 1,48
Кальций	1.58	ммоль/л	2,2 - 2,6
Общий белок	56	г/л	60 - 80
Альбумин (б/х)	29	г/л	30 - 50

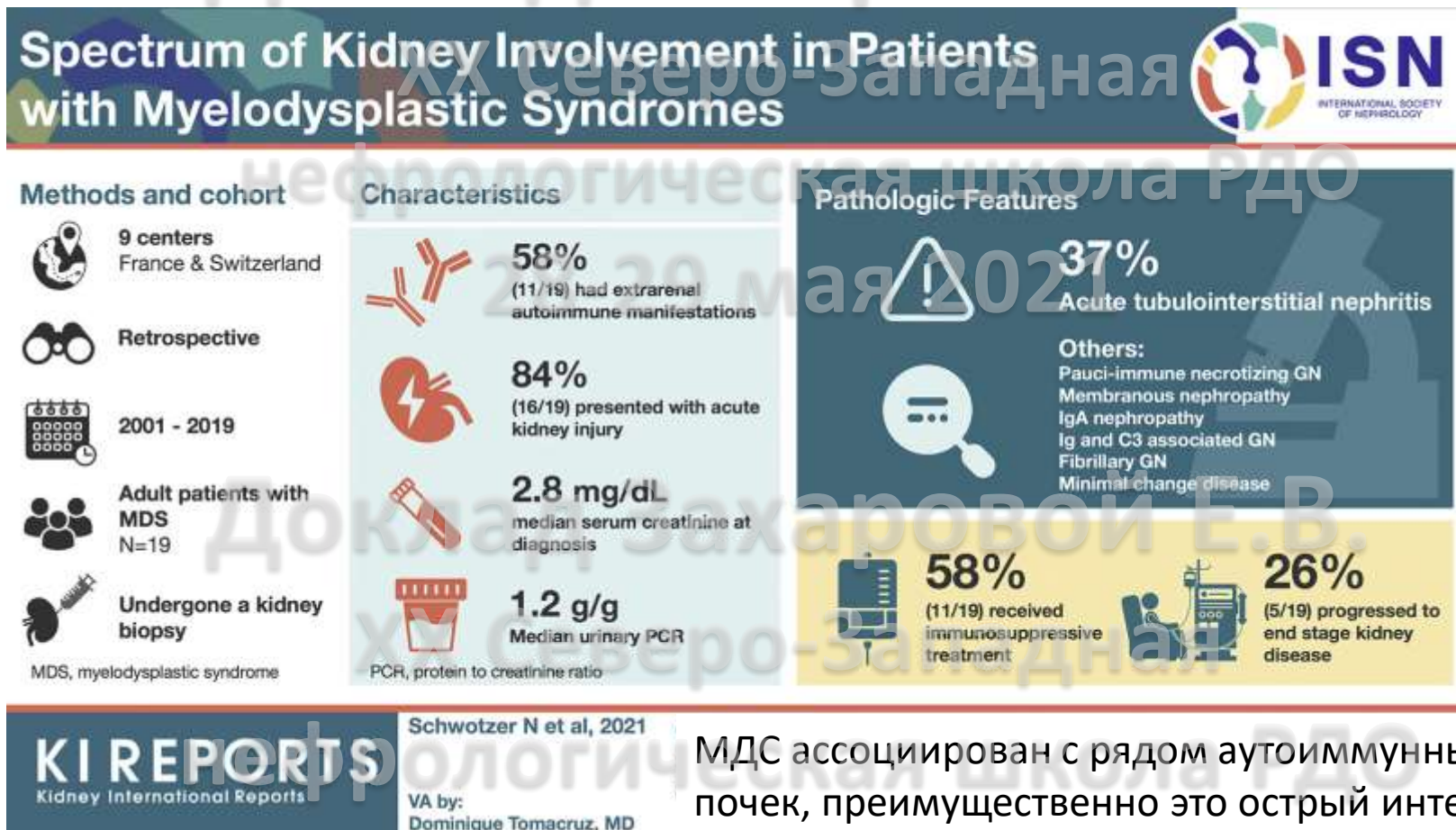
28-29 мая 2021

Доклад Захаровой Е.В.

XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО

Параметр	Значение	Ед-ца изм	Норма
----------	----------	-----------	-------

Поражения почек при миелодиспластическом синдроме



МДС ассоциирован с рядом аутоиммунных поражений почек, преимущественно это острый интерстициальный нефрит, реже – различные иммунокомплексные гломерулонефриты

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 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
-----	---

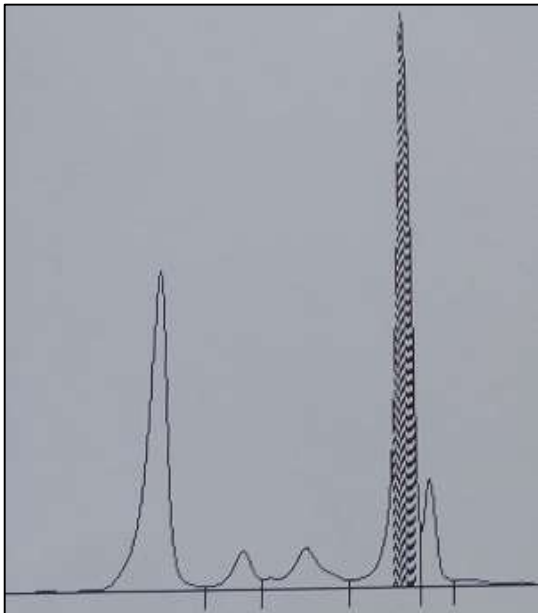
Метаболическая нефротоксичность	Гиперкальциемия, синдром лизиса опухоли
---------------------------------	---

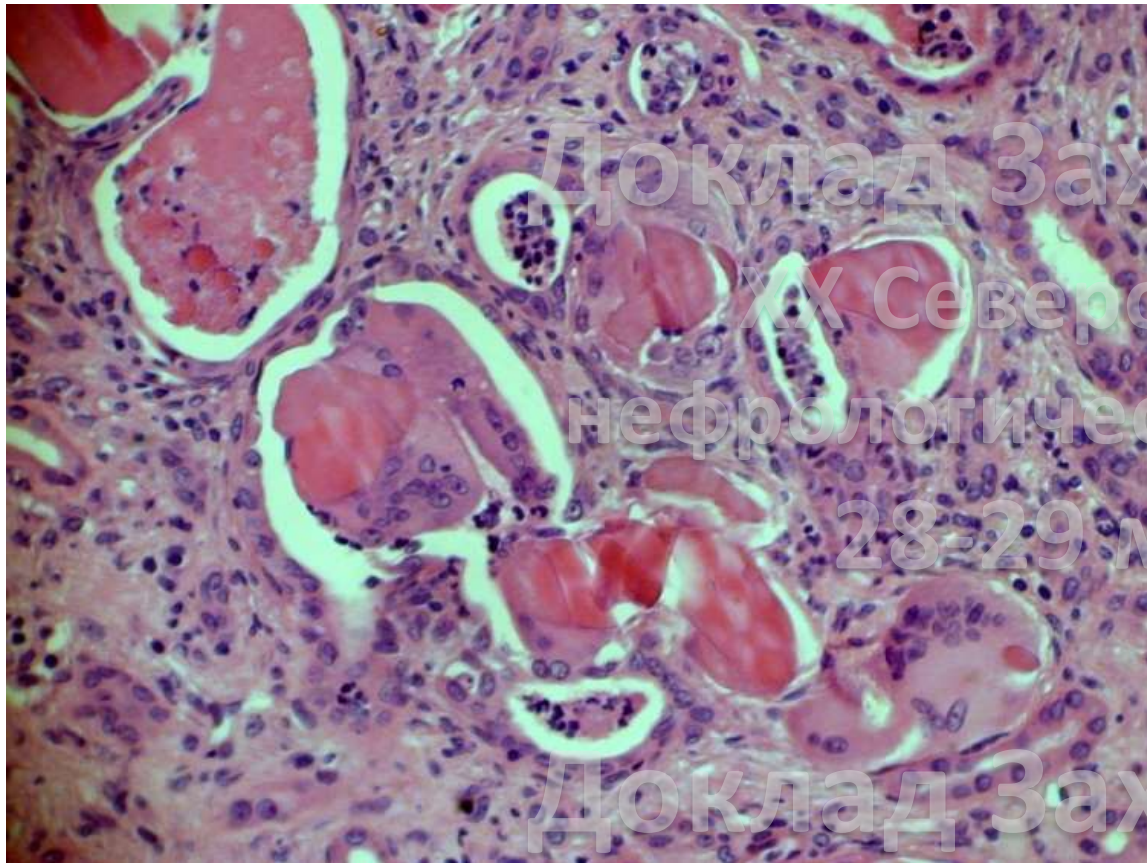
Лекарственная нефротоксичность	Традиционная ХТ; новые препараты - ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, ингибиторы протеинкиназ (BRAF, mTOR)
--------------------------------	---



Доклад Захаровой Е.В.
 XX Северо-Западная
 нефрологическая школа РДО
 28-29 мая 2021

Исследование	Результат	Предыдущий результат/дата	Единицы	Референсные значения	Комментарии
АлАТ	13		Ед/л	< 31	
АсАТ	19		Ед/л	< 31	
Амилаза панкреатическая	66*		Ед/л	8 - 51	
Билирубин общий	6,2		мкмоль/л	3,4 - 20,5	
Билирубин прямой	2,7		мкмоль/л	< 3,8	
Билирубин не прямой	4,1		мкмоль/л	< 19,0	
Глюкоза	5,1		ммоль/л	4,1 - 6,0	
Креатинин	262*		мкмоль/л	49 - 90	
Уреаза	10,5		Ед/л	8 - 78	
Лактоза	10,5		ммоль/л	2,1 - 7,1	
Общий белок	79	78 22.08.20	г/л	64 - 83	
Белковые фракции (электрофорез)					
альбумин	44,6	40,0 22.08.20	г/л	27,5 - 50,1	
альфа-1-глобулины	3,0	3,3 21.08.20	г/л	1,9 - 4,6	
альфа-2-глобулины	6,4	6,2 22.08.20	г/л	4,8 - 10,5	
бета-глобулины	7,8	9,0 22.08.20	г/л	4,8 - 11,0	
гамма-глобулины	17,1*	19,5* 22.08.20	г/л	6,2 - 15,1	
Кальций	4,04*	3,56* 30.09.20	ммоль/л	2,10 - 2,55	РЕЗУЛЬТАТ ПРОВЕРЕН ДВАЖДЫ
Калий	3,6		ммоль/л	3,5 - 5,1	





Цилиндр-нефропатия

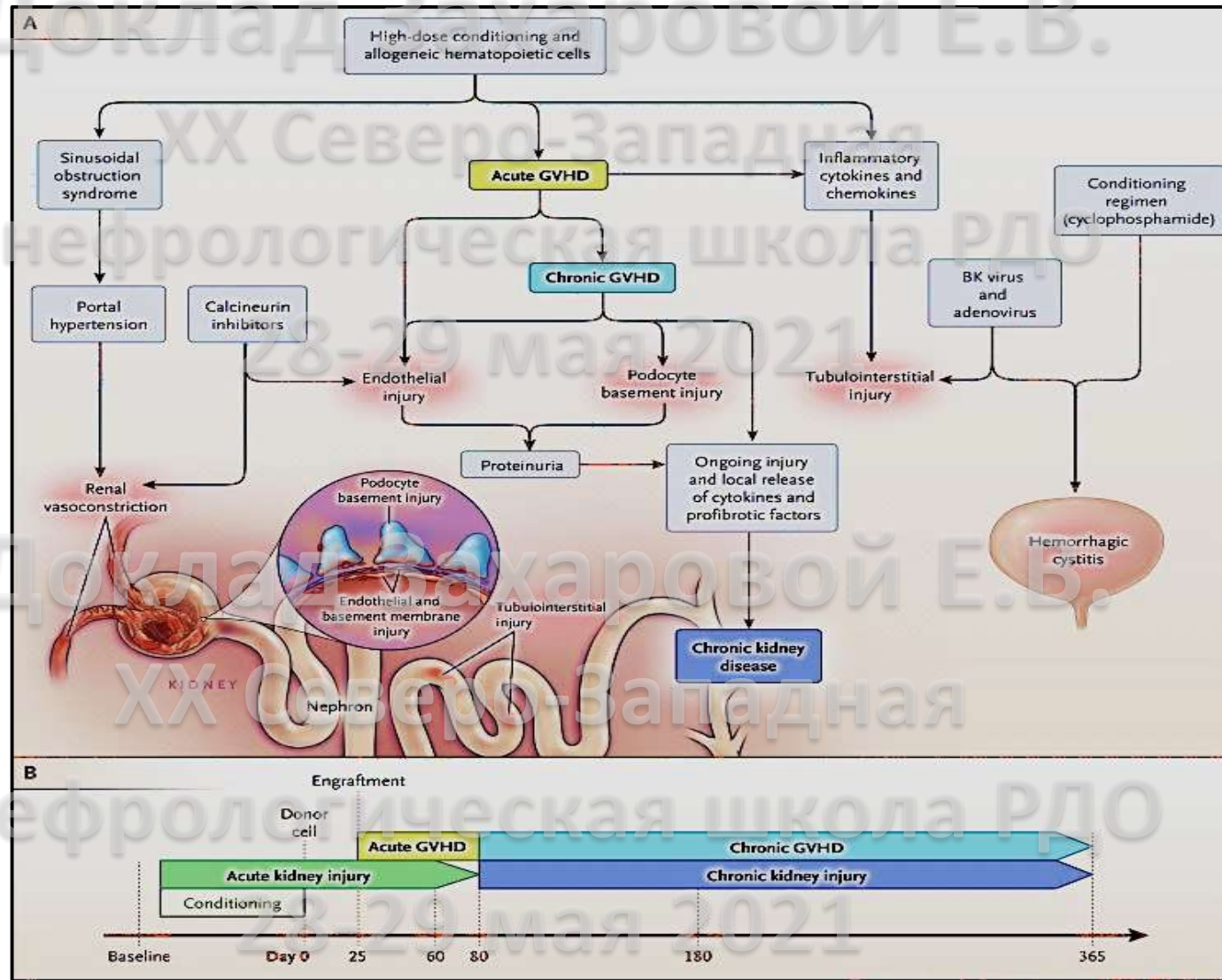
Гистологическое исследование и
микрофотографии Е.С. Столяревич



ЛЦ карра

Причины ОПП после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

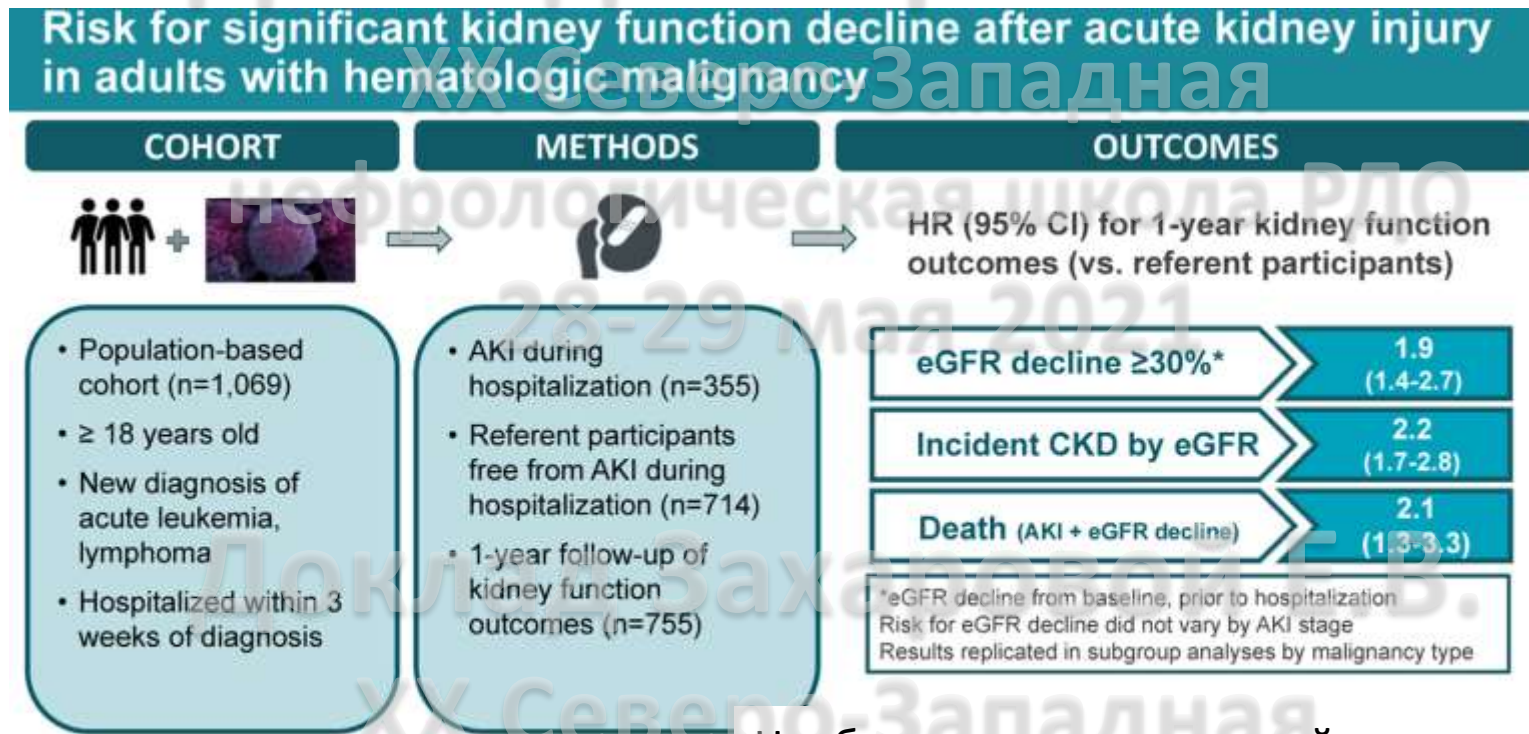
- Реакция трансплантат против хозяина
- Синдром синусоидальной обструкции
- ТМА
- Сепсис
- Лекарственная нефротоксичность



Причины ОПП после трансплантации гематopoэтических стволовых клеток

Преренальные	Ренальные	Постренальные
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Гиповолемия (недостаточное потребление жидкости, рвота, диарея) <input type="checkbox"/> Сепсис/шок <input type="checkbox"/> Лекарства (ингибиторы кальциневрина, НПВС) <input type="checkbox"/> Гепаторенальный синдром (вено-окклюзивные заболевания/синдром синусоидальной обструкции) disease/sinusoidal obstruction syndrome) <input type="checkbox"/> Синдром капиллярной утечки <input type="checkbox"/> Низкий сердечный выброс (перикардит/гидроперикард, тампонада) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Острый тубулoneкроз <ul style="list-style-type: none"> • Ишемия (сепсис, шок) • Нефротоксичные препараты (йод-содержащие контрастные средства, аминогликозиды, амфотерицин, циклофосфамид/ифосфамид, цисплатин, метотрексат) <input type="checkbox"/> Острый интерстициальный нефрит <ul style="list-style-type: none"> • Лекарственный (ингибиторы протонной помпы, НПВС, тиазидовые диуретики, фуросемид) • Инфекционный (пиелонефрит, сепсис) <input type="checkbox"/> Сосудистые повреждения <ul style="list-style-type: none"> • ТТП/ГУС • Тромбоз почечных вен 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Внутриканальцевая обструкция <ul style="list-style-type: none"> • Синдром лизиса опухоли/уратная нефропатия • Преципитация лекарств в канальцах (ацикловир, метотрексат) <input type="checkbox"/> Внепочечная обструкция <input type="checkbox"/> Обструкция мочевого пузыря и/или мочеточника (геморрагический цистит при применении циклофосфамида, грибковые конгломераты)

Риск ухудшения функции почек после ОПП у взрослых с онкогематологическими заболеваниями



Необходимы ранние воздействия для предотвращения нарушения функции почек, главная детерминанта – насколько пациент подходит для проведения соответствующей химиотерапии, трансплантации почки и участия в клинических исследованиях

KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer



OPEN

Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel,

Механизмы развития ОПП при злокачественных новообразованиях солидных органов

- Преренальные: гиповолемия, гипотензия, вазоконстрикция, кахексия
- Ренальные: гломерулопатии, тубулоинтерстициальные повреждения, реноваскулярные повреждения
- Постренальные: обструкция МВП, задержка мочеиспускания, нефролитиаз

Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczynszyn, Rümeyza Kazancıoğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova

ОПП у пациентов с почечно-клеточным раком

> 7000 пациентов, перенесших радикальную или частичную нефрэктомиию

Variables	PN (частичная)	RN (радикальная)
<i>N</i>	2278	4795
Age (years), mean \pm SD	62 \pm 9	64 \pm 10
Gender (% female)	3.5	3.7

Time point	Total	PN	RN
Presurgery	78.5 \pm 19.4	81.3 \pm 18.9	77.2 \pm 19.6
Immediately after surgery	60.4 \pm 20.2	71.0 \pm 22.2	55.3 \pm 17.0
At least 180 days postsurgery	60.5 \pm 20.5	74.8 \pm 20.3	53.6 \pm 16.7
Last eGFR obtained postsurgery	61.9 \pm 21.8	73.8 \pm 21.9	56.2 \pm 19.3

Влияние гипонатриемии на выживаемость пациентов с онкозаболеваниями

Study	Country	Cancer type	n of patients	Definition of hyponatremia	Median OS in univariate analysis	p-value	Outcome in multivariate analysis	p-value
Kimura et al. (2001) [18]	Japan	NSCLC	109	Not reported	4.40 versus 6.95 mos	.0019	Not reported	NS
		Good PS subset	76		4.4 versus 9.5 mos	.0281	RR, 2.4; 95% CI, 1.1–5.4	.0302
Kim et al. (2007) [22]	Korea	Gastric cancer	39	≤133 mEq/L	25 versus 87 days	.002	RR, 4.57; 95% CI, 1.99–10.52	<.001
Jacot et al. (2008) [19]	France	NSCLC	301	Not reported	4.1 versus 18.7 mos	<.0001	HR, 1.99; 95% CI, 1.04–3.77	<.05
Vasudev et al. (2008) [20]	UK	RCC	212	<139 mEq/L	Not reported	<.10	HR, 1.18; 95% CI, 1.05–1.30	.004
Jeppesen et al. (2010) [21]	Denmark	RCC	123	<136 mEq/L	5.5 versus 18.6 mos (HR, 2.43; 95% CI, 1.51–3.92)	<.001	HR, 1.86; 95% CI, 1.12–3.11	.014
Aggerholm-Pedersen et al. (2011) [23]	Denmark	GIST	80	<135 mEq/L	15 versus 61 mos	<.01	HR, 3.3	<.04
Hospital-admitted cohorts								
Hampshire et al. (2009) [25]	UK	Hematological malignancies	7,869	<130 mEq/L	Not performed	–	OR, 2.47; ^a 95% CI, 1.70–3.60	<.001
Waikar et al. (2009) [26]	USA	Metastatic cancers	6,612	<135 mEq/L	Not performed	–	OR, 2.05; ^a 95% CI, 1.67–2.53	.005
Doshi et al. (2012) [27]	USA	All cancers	3,357	130–134 mEq/L	Not reported	–	HR, 2.04; ^b 95% CI, 1.42–2.91	.01
				120–129 mEq/L	Not reported	–	HR, 4.74; ^b 95% CI, 3.21–7.01	<.01
				<120 mEq/L	Not reported	–	HR, 3.46; ^b 95% CI, 1.05–11.44	.04

Причины гипонатриемии у пациентов с онкозаболеваниями

- Хирургические вмешательства
- Инфекции
- Диарея
- Синдром непропорциональной продукции АДГ
 - Опухоли
 - Легкие – рак легкого и мезотелиома
 - ЖКТ – рак двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, толстой кишки
 - Мочеполовая система – аденокарцинома надпочечников, рак шейки матки, рак мочеточника/мочевого пузыря, рак яичников
 - Другие – опухоли мозга, карциноид, саркома Юинга, лейкоз, лимфома, назофарингеальные карциномы, нейробластома (ольфакторной ямки) и тимома
 - Лекарственные средства
 - Цитостатики (винкристин, циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид)
 - Обезболивающие (прегабалин, трамадол)
 - Многие химиопрепараты вызывают рвоту, являющуюся мощным стимулом высвобождения АДГ

Shepshelovich D, et al. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. Br J Clin Pharmacol. 2017 Aug. 83 (8):1801-1807

Синдром непропорциональной продукции АДГ у онкологических больных

Table 1 | Etiology of the SIAD in cancer patients

- I. SIAD directly associated with malignancy
 1. Primary paraneoplastic endocrine effect
 - Small-cell lung cancer
 - Head and neck cancer
 - Other malignancies
 2. Malignancy with brain involvement (primary or metastatic)
 3. Malignancy with pulmonary involvement (primary or metastatic)
- II. SIAD not directly associated with malignancy
 1. Antineoplastic drugs
 - Increase vasopressin production/release
 - Vinca alkaloids: vincristine, vinblastine
 - Alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide
 - Platinum compounds: cisplatin, carboplatin
 - Methotrexate
 - Interferon α
 - Interferon γ
 - Imatinib
 - Increase water permeability of distal nephron
 - Cyclophosphamide
 - Unknown
 - Brivanib
 - Cetuximab
 - Pazopanib
 - BRAF/MEK inhibitors
 - Selinexor
 2. Pulmonary infections
 3. Pain
 4. Nausea

BRAF, v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase enzyme; SIAD, syndrome of inappropriate antidiuresis.

Заключение:

- ❑ Причины ОПП при онкологических заболеваниях многообразны
- ❑ Общие для всех онко-заболеваний причины:
 - алиментарная гиповолемия
 - потери жидкости через ЖКТ
 - побочные эффекты лекарственной терапии (обезболивающие препараты, антибиотики, противоопухолевые ЛС)
 - применение йод-содержащих рентген-контрастных веществ
 - септические осложнения
 - обструкция мочевых путей опухолевыми массами или лимфоузлами
 - синдром непропорциональной продукции АДГ
- ❑ Специфические, характерные для отдельных онко-заболеваний причин:
 - Синдром лизиса опухоли (преимущественно лимфомы)
 - Лимфоидная инфильтрация (лимфомы, лейкозы)
 - Цилиндровая нефропатия (множественная миелома)
 - Гиперкальциемия (множественная миелома)
 - Потеря массы действующих нефронов (почечно-клеточная карцинома)