

#6

ONKO-NEFROLOŠKA ŠOLA

Opis vsebine

6. Onko- nefrološka šola

Izhodišče srečanja

Onko-nefrologija je novo, multidisciplinarno področje, ki povezuje znanja strokovnjakov različnih vej medicine. Pri sodobnem zdravljenju bolnika z rakom je nujno sodelovanje različnih strokovnjakov, posebej pri reševanju problemov in sprejemanju odločitev, za katere ni na voljo dokazov visoke stopnje. Cilj multidisciplinarnega pristopa je učinkovitejše in varnejše zdravljenje onko-nefroloških bolnikov.

Tarčna populacija takšne interdisciplinarne obravnave so bolniki z rakom, ki imajo okvaro ledvic in oslABLJENO ledvično delovanje različne stopnje ali končno ledvično odpoved (KLO), ter starostniki in krhki bolniki, pri katerih se je ledvično delovanje med onkološkim zdravljenjem poslabšalo. Velja tudi obratno – celosten pristop prav tako potrebujejo bolniki z boleznijo ledvic, pri katerih obstaja sum, da je vzrok ledvične okvare povezan z rakavim obolenjem, ter bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) ali KLO, pri katerih sočasne kronične bolezni (npr. debelost) ali dodatno zdravljenje (npr. imunosupresija) povečujejo tveganje za rakava obolenja.

Učinkovitejše in varnejše protirakavo zdravljenje verjetno vpliva na porast pojavnosti in razširjenosti KLB različnih stopenj. Velja tudi obratno – verjetno učinkovito zdravljenje bolnikov s KLB vpliva na večjo pojavnost in razširjenost različnih malignih obolenj.

Komunikacija je ključni element interdisciplinarnega pristopa h kompleksnemu onkološkemu bolniku. Dobro poznavanje terminologije je nujen pogoj za prenos točnih informacij, tako med različnimi strokovnjaki, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika, kot tudi med zdravnikom in bolnikom.

Temeljna opredelitev dejavnikov tveganja

Dejavniki tveganja imajo osrednjo vlogo pri napovedi pojava ali poteka bolezni, z vplivanjem nanje pa je mogoče bolezen tudi preprečiti.

Dejavnik tveganja je merljiva značilnost vsakega subjekta v določeni populaciji, prisotna pred pojavom opazovanega izida, s pomočjo katere je mogoče populacijo razdeliti v dve skupini (tisto z velikim in tisto z majhnim tveganjem). Verjetnost izida mora biti v skupini z velikim tveganjem dokazano večja kot v skupini z majhnim tveganjem.

Dejavnik tveganja je z izidom povezana spremenljivka, ki se pojavi pred opazovanim izidom. Če je dokazano, da je z vplivanjem na **spremenljivi dejavnik tveganja** mogoče spremeniti tveganje za opazovani izid, govorimo o **vzročnem dejavniku tveganja**. Če ta vzročna povezava ni dokazana, govorimo o **spremenljivem označevalcu**.

Z dobrim prepoznavanjem dejavnikov tveganja, predvsem spremenljivih in vzročnih, ter s pravočasnimi primernimi ukrepi lahko verjetno neposredno ali posredno ugodno vplivamo tudi na primarne cilje zdravljenja onkoloških bolnikov (ozdravitev, celokupno preživetje, kakovost življenja).

Problem debelosti in njena povezava z ledvično boleznijo

Razširjenost debelosti se je od osemdesetih let prejšnjega stoletja v mnogih evropskih državah potrojila, število debelih prebivalcev pa še naprej zaskrbljujoče narašča. Na podlagi zadnjih ocen ima v posameznih državah Evropske unije prekomerno telesno težo 30-70 % odraslih, medtem ko je debelih 10-30 % odraslih.

Debelost je bolezen, ki je opredeljena je z indeksom telesne mase (ITM [kg/m^2]). ITM od 25 do 30 kg/m^2 pomeni prekomerno telesno težo, ITM 30 kg/m^2 ali več pa debelost. ITM je zelo groba mera za oceno prehranjenosti, zlasti za količino visceralne maščobe, ki je povezana s tveganjem za presnovne in srčno-žilne bolezni. Količino visceralne maščobe je mogoče natančneje oceniti z obsegom pasu ali razmerjem med obsegom pasu in bokov.

Razširjenost KLB se povečuje sočasno z naraščajočo razširjenostjo debelosti. Domnevajo, da je v Združenih državah Amerike 24-33 % vseh ledvičnih bolezni povezanih z debelostjo. Številne opazovalne študije so pokazale močno povezavo med debelostjo in razvojem ter napredovanjem KLB. Osebe brez ledvične bolezni in z višjim ITM imajo večje tveganje za nastanek proteinurije. Povečan obseg pasu in ITM sta kot neodvisna dejavnika povezana z upadom glomerulne filtracije (GF). Višji izhodiščni ITM je neodvisen napovedni kazalnik KLO. Debelost je povezana z okvaro glomerulov, ki se histološko kaže kot sekundarna fokalna glomerulna skleroza oziroma z debelostjo povezana glomerulopatija (ang. obesity-related glomerulopathy).

Razširjenost KLB vztrajno narašča tudi v pediatrični populaciji, na kar poleg arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni vpliva tudi debelost. Otroci in mladostniki s KLB imajo večje tveganje za smrt v primerjavi z odraslimi bolniki s KLB. Rezultati prospektivne opazovalne študije so pokazali, da imajo debeli mladostniki 3,4-krat povečano tveganje za razvoj ne-diabetične KLO in 19-krat povečano tveganje za razvoj diabetične KLO. Rezultati kliničnih raziskav nakazujejo, da debelost matere v nosečnosti poveča tveganje za razvoj KLB pri potomcu.

Huda debelost v otroškem ali mladostniškem obdobju je dejavnik tveganja za srčno-žilne in presnovne bolezni v odrasli dobi.

Razvoj presnovnih bolezni pri debelosti je mogoče razložiti s konceptom presežka hranil, ki pravi, da presežek hranil pospešuje vnetje, moti delovanje celic in povzroča bolezni. Raziskave zadnjih desetletij so privedle do spoznanja, da je maščobno tkivo veliko več kot le zaloga maščevja. V njem se namreč tvori na stotine mediatorjev, ki uravnavajo različne fiziološke procese, vključno z imunskim odzivom in vnetjem. Pri debelosti je v maščevju zvišana raven mediatorjev, ki spodbujajo vnetje, medtem ko je raven mediatorjev s protivnetnim delovanjem znižana. Rezultati raziskav kažejo, da je povezava med debelostjo in vnetjem vzročna. Debelost povzroči kronično sistemsko vnetje, ki ima ključno vlogo pri razvoju presnovnih bolezni.

Debelost kot prognostični kazalnik pri bolnikih z rakom

Povezava med debelostjo in rakom je poznana. Debelost je dejavnik tveganja za pojav rakavih obolenj in vpliva na njihovo napredovanje. V bližnji prihodnosti se v razvitih deželah pričakuje, da bo debelost najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj rakavih bolezni.

Rezultati raziskave so pokazali, da je vsako zvišanje ITM za 5 kg/m² povezano z večjim tveganjem za nastanek čvrstih rakov, kot so rak ledvic, danke in ščitnice ter melanom, pri moških, ter večjim tveganjem za nastanek raka endometrija in dojke pri ženskah po menopavzi. Zanimivo je, da je bila pri obeh spolih ugotovljena obratna povezava med višino ITM in tveganjem za nastanek pljučnega raka.

Pri raku prostate se uporablja odtegnitev androgenov (kastracija) kot osnovno zdravljenje predvsem za razsejano bolezen. Takšno hormonsko zdravljenje je preko različnih mehanizmov povezano – verjetno vzročno – z razvojem presnovnega sindroma.

Analiza študije Cancer prevention study II je ob naraščajočem ITM pokazala linearno povečanje tveganja za smrt zaradi nekaterih čvrstih rakov (raka kolona, danke, jeter, žolčnika, trebušne slinavke, ledvic) in limfoproliferativnih rakov (plazmocitoma, ne-Hodgkinove bolezni) pri obeh spolih ter zaradi raka endometrija, dojke, materničnega vratu in jajčnikov pri ženskah oziroma zaradi raka prostate, želodca, požiralnika in levkemije pri moških.

Izraz sarkopenična debelost, ki se pojavi pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih z odtegnitvijo androgenov, označuje stanje s povečano količino visceralnega maščevja ob pridruženem upadu mišične mase. Rezultati metaanalize kažejo na močno povezavo med sarkopenično debelostjo in krajšim celokupnim preživetjem pri starostnikih in hospitaliziranih bolnikih.

Rezultati različnih študij o povezavi med umrljivostjo in debelostjo pri bolnikih z rakom so si nasprotujoči. V študijah niso ocenjevali vzročne povezave. Debelost naj bi bila povezana z agresivno obliko raka prostate. Rezultati zadnje večje metaanalize iz leta 2021 kažejo na povezavo med debelostjo in večjo umrljivostjo pri bolnikih z rakom prostate. Debelost je potencialno spremenljiv in vzročni dejavnik, povezan s slabšim preživetjem pri bolnikih z rakom prostate.

Potencialni vpliv debelosti na protirakavo sistemsko zdravljenje

Zaradi naraščajoče razširjenosti debelosti med bolniki z rakom in vedno pogostejše uporabe imunoterapije kot učinkovitega onkološkega zdravljenja je ključno poznavanje vpliva debelosti na imunsko ravnovesje, in sicer v luči učinkovitosti imunoterapije in pojavnosti morebitnih neželenih dogodkov ob zdravljenju.

Nekaterim bolnikom z razsejanim rakom uporaba imunoterapije omogoči popoln in dolgotrajen odgovor na zdravljenje. Uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) se je izkazala kot učinkovita tudi v dopolnilnem zdravljenju nekaterih oblik raka, pri katerih je možna ozdravitev. Zdravljenje z ZINT lahko traja več let, s čimer narašča tudi tveganje za pojav neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo. Napovednih kazalcev, s katerimi bi bilo mogoče točneje predvideti odgovor na imunoterapijo in oceniti tveganje za neželene dogodke, zaenkrat ni na voljo.

Strokovnjaki so predpostavili, da lahko z debelostjo povezano vnetje ali tako imenovano metavnjetje (ang. meta-inflammation) spremeni imunski odziv ter pomembno vpliva na učinkovitost in varnost imunoterapije. Debeli bolniki z rakom naj bi se bolje odzvali na zdravljenje z ZINT, višji IMT pa naj bi bil ob takšnem zdravljenju povezan tudi z večjo pojavnostjo neželenih dogodkov.

Rezultati velike retrospektivne multikohortne analize bolnikov z razsejanim melanomom, ki so prejeli imunoterapijo in tarčna zdravila, so pokazali boljše izide (celokupno preživetje, čas do napredovanja bolezni) pri bolnikih z ITM najmanj 25 kg/m² kot pri tistih z ITM od 18 do 25 kg/m². V raziskavi niso ugotovili večje pojavnosti z imunoterapijo povezanih neželenih dogodkov. Retrospektivna analiza bolnikov z različnimi raki, ki so bili zdravljeni z zaviralci PD-1/PD-L1, je v skupini debelih bolnikov pokazala pomembno daljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni kot v skupini vitkih bolnikov.

Čeprav pri bolnikih z rakom debelost verjetno negativno vpliva na imunski odziv, pa kaže, da lahko preko imunskih mehanizmov pozitivno vpliva na zdravljenje z imunoterapijo (paradoksní učinek).

Zanimivo je, da je pri miših z rakom ledvice zdravljenje z zaviralci PD-1 privedlo do nasprotnih ugotovitev – debele miši so imele krajše celokupno preživetje in krajši čas do napredovanja bolezni kot vitke živali. Pri debelih miših, ki so bile zdravljene z zaviralci CTLA-4, niso zaznali razlik v preživetju v primerjavi s kontrolno skupino.

Povezava debelosti z zapleti kirurškega zdravljenja pri bolnikih z urološkimi raki

Debelost pomembno vpliva na večjo obolenost bolnikov z urološkimi raki po kirurškem zdravljenju. Pri bolnikih, zdravljenih z radikalno cistektomijo, je debelost povezana z večjo obolenostjo in večjimi stroški zdravljenja.

Ukrepi pri debelosti

Aerobna telesna vadba velja za enostaven in učinkovit ukrep, ki ugodno vpliva na presnovo in imunski sistem. Premalo fizične aktivnosti strokovnjaki povezujejo s hipertrofijo visceralnega maščobnega tkiva, ki spodbuja sistemsko vnetje in povečuje tveganje za mnoge kronične bolezni.

Telesno vadbo povezujejo tudi z boljšo kakovostjo življenja pri bolnikih z rakom prostate, ki prejemajo hormonsko zdravljenje s ciljem kastracije. Strokovnjaki, ki obravnavajo bolnike z rakom prostate, kljub pomanjkljivim dokazom visoke stopnje, priporočajo telesno vadbo kot nujen dodaten ukrep ob protirakavem sistemskem zdravljenju.

Radiološka kontrastna sredstva

Slikovna diagnostika (npr. CT in MR), ki vključuje uporabo kontrastnih sredstev, je pri bolnikih z rakom (predvsem pri tistih s čvrstim rakom) osnovno orodje za objektivno oceno učinka onkološkega zdravljenja. Akutna ledvična okvara (ALO), ki jo povzročijo kontrastna sredstva, je v bolnišničnem okolju pogost pojav. Zaradi različnih vzrokov (raznolikosti preiskovanih populacij ter drugih dejavnikov) je opisan razpon pojavnosti ALO ob preiskavah s kontrastom zelo širok.

Tveganje za s kontrastom povzročeno ALO je pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB višje stopnje (G4–G5) kljub potencialno preventivnim ukrepom (kot je intravenska hidracija) značilno večje kot pri bolnikih s KLB stopnje G3. Rezultatov randomiziranih prospektivnih raziskav, ki bi bili v pomoč pri oceni tveganja za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom in ledvično z okvaro različne stopnje, zaenkrat ni na voljo. Dokler nimamo

na voljo dovolj točnih podatkov o tveganju za s kontrastom povzročeno ledvično okvaro pri bolnikih z rakom, ki že imajo ledvično okvaro, se svetuje individualna ocena potencialnih tveganj in koristi, povezanih s CT-preiskavo s kontrastom.

Randomizirana nadzorovana raziskava pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB 3. stopnje ni pokazala pomembne dobroti intravenske hidracije pred preiskavo pri preprečevanju s kontrastom povzročene ALO. Ocena ledvičnega delovanja pred preiskavo in nadaljnje spremljanje ledvičnega delovanja sta nujno potrebna ukrepa.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (GdCA), se uporabljajo za izboljšanje kontrasta pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) in magnetnoresonančni angiografiji (MRA). Glede na tveganje za nastanek nefrogene sistemske skleroze (NSS) je Ameriško združenje za radiologijo (ang. The American College of Radiology) kontrastna sredstva GdCA razdelilo v tri skupine (I, II, III). NSS je potencialno smrtna bolezen, ki je povezana z aplikacijo gadolinija pri bolnikih z ALO ali KLB kategorije G4 ali G5 (z oGF pod 30 ml/min/1,73 m²). Sredstva GdCA iz skupine II naj bi imela najmanjši vpliv na nastanek NSS pri bolnikih s slabim ledvičnim delovanjem.

Rezultati metaanalize so pokazali, da je bilo pri bolnikih s KLB kategorije G4 ali G5 (vključeni so bili tudi bolniki s KLO, zdravljeni s hemodializo), ki so prejeli GdCA skupine II, tveganje za nastanek NSS minimalno. Avtorji so omenili, da individualnega tveganja ni mogoče oceniti. V zaključku so poudarili, da je morebitna škoda, ki bi nastala zaradi odtegnitve indicirane preiskave z uporabo GdCA iz skupine II, večja od tveganja za nastanek NSS pri bolnikih z ledvično odpovedjo.

Podporna zdravljenja

Z razvojem novih sistemskih protirakavih zdravil in sodobnih pristopov k zdravljenju se je življenjska doba bolnikov z rakom bistveno podaljšala. Tudi učinkovitejše podporno zdravljenje verjetno pomembno vpliva na doseganje zastavljenih ciljev zdravljenja.

Zdravljenje neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo, pri bolnikih z rakom večinoma temelji na soglasju strokovnjakov, zdravimo jih v skladu s priporočili NCCN in/ali ESMO. Za zdravljenje življenje ogrožajočih neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo (ob hudi obliki avtoimunskega odgovora), je pri bolnikih z rakom poleg različnih imunosupresivov (npr. kortikosteroidov, zaviralcev TNF-alfa, imunoglobulinov, monoklonskih protiteles proti CD20 na limfocitih B) indicirano tudi invazivno zdravljenje s plazmaferezo. To zdravljenje se priporoča predvsem pri neželenih dogodkih hujše stopnje s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, srčne mišice ali kože, če imunosupresivno zdravljenje ni učinkovito.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) je najpogostejša pridružena bolezen pri bolnikih z rakom in zelo pogost neželeni dogodek ob sistemskem protirakavem zdravljenju. AH je povezana s KLB in srčno-žilnimi zapleti. Kljub jasni in tesni povezavi med KLB in AH so si mnjenja glede vzročne povezave med KLB in AH nasprotujoča.

Rezultati analiz o povezanosti AH s povečano pojavnostjo malignih obolenj ter povečano umrljivostjo so si nasprotujoči. Predpostavlja se, da imajo ženske z AH večje tveganje za nastanek endometrijskega raka in raka dojke, pri obeh spolih pa naj bi bila AH dejavnik tveganja za raka ledvic. Verjetno ima AH kot del presnovnega sindroma vpliv tudi na pojavnost raka prostate. Predlaganih je kar nekaj potencialnih mehanizmov, preko katerih naj bi imela AH vpliv na nastanek rakavih obolenj. Pri raku ledvic naj bi opazili boljše onkološke izide pri tistih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci VEGF in zaviralci angiotenzin konvertaze ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Za spremljanje in zdravljenje AH pri bolnikih, ki prejemajo protirakavo zdravljenje, ni jasne in s trdnimi dokazi podprte strategije. Skrbno spremljanje in učinkovito zdravljenje AH zelo verjetno pomembno vpliva na doseganje tako onkoloških kot »ne-onkoloških« ciljev zdravljenja.

Anemija

Anemija je zelo pogosto pridruženo stanje pri bolnikih z napredovalo KLB. Patogeneza anemije je raznolika, osrednja motnja pa je pomanjkanje eritropoetina. Drugi pomemben dejavnik, ki je povezan z anemijo pri bolnikih s KLB, je pomanjkanje razpoložljivega železa, ki je lahko absolutno ali relativno (funkcionalno). Veliko je dejavnikov, povezanih z absolutnim ali/in relativnim pomanjkanjem železa pri bolnikih s KLB (npr. krvavitve, sistemsko vnetje, slabša absorpcija železa), te dejavnike običajno povezujemo s pomanjkanjem razpoložljivega železa v krvi tudi pri bolnikih z rakom.

Rezultati opazovalnih študij kažejo, da je anemija pri KLB tesno povezana s poslabšanjem KLB, srčno-žilnimi zapleti in celokupno umrljivostjo. Pri bolnikih s KLB in KLO predstavlja anemija neodvisen dejavnik tveganja za slabšo kakovost življenja. Bolniki s KLB in zmerno ali hudo stopnjo anemije potrebujejo v primerjavi z bolniki s KLB z blago stopnjo anemije v času zdravljenja več hospitalizacij, kar predstavlja veliko ekonomsko breme in pomembno obremenitev zdravstvenega sistema. Najpogostejša ukrepa za zdravljenje anemije pri bolnikih s KLB in KLO sta poleg nadomeščanja železa in vitaminov še zdravljenje z eritropoetini in transfuzijami eritrocitov.

Tudi pri bolnikih z rakom se pogosto pojavlja anemija različnih stopenj, ki je tesno povezana s slabšim stanjem zmogljivosti. Rezultati večje raziskave so pokazali, da je bilo pri bolnikih z rakom zvišanje ravni hemoglobina v krvi za 2 g/dl povezano z boljšo kakovostjo življenja, in to celo pri bolnikih z znaki napredovanja rakave bolezni. Kljub dokazom, da celo anemija blage stopnje vpliva na kakovost življenja z rakom, ostaja veliko bolnikov z rakom in anemijo zmerne ali hude stopnje nezdravljenih.

Poleg z rakom povezane anemije in anemije pri KLB velja posebej izpostaviti še anemijo, ki je povezana s sistemsko kemoterapijo. Anemijo blage ali zmerne stopnje (z ravno hemoglobina 9-11 g/dl) naj bi imelo približno 75 % bolnikov z rakom, ki se zdravijo s kemoterapijo ali obsevanjem. Raziskave so pokazale, da pri bolnikih z rakom in anemijo zdravljenje z eritropoetini poviša raven hemoglobina in zmanjša potrebo po transfuzijah s koncentriranimi eritrociti. Sočasno pa je zdravljenje z eritropoetini pri bolnikih z rakom povezano s povečanim tveganjem za tromboembolične zaplete. Rezultati raziskav o vplivu zdravljenja z eritropoetini na izide zdravljenja bolnikov z rakom, kot so preživetje, tveganje za napredovanje ali ponovitev rakave bolezni, so si nasprotujoči.

Pri bolniki z rakom, zdravljenih s sistemsko kemoterapijo, lahko pričakujemo zadovoljiv odziv na zdravljenje z eritropoetini alfa le pri 30-50 % bolnikov. Verjetno je zmanjšana funkcionalna rezerva železa pri bolnikih z rakom glavni dejavnik, ki vpliva na slabši odziv na zdravljenje z eritropoetini. Rezultati prospektivne raziskave so pokazali, da so se med bolniki z rakom na zdravljenje z eritropoetinom alfa bolje odzvali tisti, ki so sočasno prejeli železo intravensko (železov dekstran), kot tisti, ki so železo prejeli peroralno.

V klinični praksi anemijo pri bolnikih z rakom zdravimo v skladu s priporočili ESMO in NCCN, ki sicer niso podprta z dokazi visoke stopnje, zato se mnogokrat odločamo individualno. Pri bolnikih z neozdravljivo rakavo boleznijo, ki prejema sistemsko kemoterapijo, je zdravljenje anemije z eritropoetini indicirano, če so izpolnjeni vsi splošni pogoji za uvedbo takšnega zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo ozdravitev, pa individualno pretehtamo med koristmi in potencialno škodo zaradi zdravljenja z eritropoetini. Glede na tveganja za zaplete se pri zdravljenju anemije z eritropoetini svetuje čim manjši odmerek, ki je še potencialno učinkovit za doseganje zastavljenih ciljev zdravljenja, kar še posebej velja pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, pri katerih pričakujemo ozdravitev.

Mesto novejših peroralnih zdravil za anemijo, ki zavirajo ob hipoksiji inducirani dejavnik-proliferacijski faktor (HIF-1 α), pri bolnikih s KLB/KLO še ni jasno določeno. Glede na mehanizme delovanja bi zaviralci HIF-1 α lahko negativno vplivali na potek malignega obolenja. Pri bolnikih s KLB, ki niso bili odvisni od dialize in so za zdravljenje anemije prejeli zaviralec HIF-1 α (daprodustat), so v raziskavi opazili večjo pojavnost »onkoloških dogodkov« (z rakom povezane smrti, napredovanja bolezni, ponovitve malignega obolenja) kot pri bolnikih, zdravljenih z darbepoetinom alfa.

Posebna skupina so onko-nefrološki bolniki z anemijo in KLB ali KLO, zdravljeni s hemodializo, ki so preboleli rakavo bolezen ali prejema sistemsko protirakavo zdravljenje. Za zdravljenje anemije pri tej skupini bolnikov ni jasnih usmeritev. Individualni pristop k zdravljenju anemije in preiščljena presoja med koristmi in potencialno škodo zaradi zdravljenja sta trenutno ključna elementa pri doseganju ciljev zdravljenja.

Krvavitev

Krvavitev iz zgornjih prebavil (KZP) je opredeljena kot vsaka krvavitev med ustno votlino in Treitzevim ligamentom. Na tveganje za KZP poleg spremenljivih dejavnikov (npr. uporabe nesteroidnih protivnetnih analgetikov ali protitrombotičnih zdravil) vplivajo tudi predhodne krvavitve iz zgornjih prebavil in starost. Poleg rakavih obolenj so med vzroki za KZP še želodčni ulkus, gastritis, ezofagitis, varice in sindrom Mallory-Weiss.

Bolniki s KLO, zdravljeni s kronično hemodializo, so zaradi pogostih pridruženih bolezni, kot so npr. kronične motnje srčnega ritma, ishemična bolezen srca, ishemična možganska kap in trombembolična stanja (npr. arteriovenska fistula, venska trombembolija), izpostavljeni spremenljivim dejavnikom (npr. protitrombotičnim zdravilom), ki povečajo tveganje za KZP. Tudi zunajtelesno uporabo antikoagulacijskih zdravil med dializnim postopkom, trombocitno disfunkcijo ob uremiji in anemijo povezujejo s tveganjem za nastanek pomembnih krvavitev pri bolnikih s KLO, zdravljenih s kronično hemodializo. Kot dober napovedni kazalnik za pomembno krvavitev iz prebavil se je pri »ne-dializni« populaciji izkazala krvavitev iz prebavil v zadnjih 12 mesecih.

Bolniki z razsejanim rakom ledvic in KLO, zdravljeni s kronično hemodializo, so poleg vseh pridruženih bolezni izpostavljeni še sistemskemu protirakavemu tarčnemu zdravljenju (npr. z zaviralci angiogeneze), ki lahko poveča tveganje za KZP.

Obravnavanje bolnika z rakom, za katerega presodimo, da ima povečano tveganje za KZP, zahteva individualen pristop, ki vključuje skrben nadzor zdravljenja in multidisciplinarno obravnavo v primeru neželenih dogodkov, kot je KZP. Presoja o nadaljevanju protirakavega in mnogokrat tudi protitrombotičnega zdravljenja po KZP je zahtevna in pogosto terja posvet različnih strokovnjakov.

Tomaž Milanez

Vodja delovne skupine za onko-nefrologijo

Priporočena literatura

- Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1336-1351.
- Canter RJ, Le CT, Beerthuijzen JMT, Murphy WJ. Obesity as an immune-modifying factor in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):487-497.
- Chen L, Jiang H, Gao W, et al. Combination with intravenous iron supplementation or doubling erythropoietin dose for patients with chemotherapy-induced anaemia inadequately responsive to initial erythropoietin treatment alone: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012231.
- Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202-211.
- Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther*. 2021;38(1):52-75.
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):786-802.
- Milanez T, Ocvirk J, Arnol M. Onko-nefrologija. *Onkologija: Strokovno-Znanstveni časopis Za Zdravnike*. 2021;25(1):48-59.
- Naik A, Monjazeb AM, Decock J. The Obesity Paradox in Cancer, Tumor Immunology, and Immunotherapy: Potential Therapeutic Implications in Triple Negative Breast Cancer. *Front Immunol*. 2019;10:1940.
- O'Rourke RW. Inflammation, obesity, and the promise of immunotherapy for metabolic disease. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):609-616.
- Parfrey P. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for Anemia in CKD. *N Engl J Med*. 2021 Nov 5.
- Rivera-Izquierdo M, Pérez de Rojas J, Martínez-Ruiz V, et al. Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4169.
- Rosa-Neto JC, Silveira LS. Endurance Exercise Mitigates Immunometabolic Adipose Tissue Disturbances in Cancer and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 21;21(24):9745.
- Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol*. 2019;281:133-139.
- Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, Deconomou A, Pisters LL, Bargiota A. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones (Athens)*. 2017;16(2):115-123.
- Verbeke N, Beguin Y, Wildiers H, et al. High prevalence of anaemia and limited use of therapy in cancer patients: a Belgian survey (Anaemia Day 2008). *Support Care Cancer*. 2012;20(1):23-28.
- Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med*. 2019;25(1):141-151.
- Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(5):294-300.
- Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223-230.
- Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: prevalence, mechanism, and management. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(10):511-518.
- Zhang X, Xie X, Dou Q, et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):183.

