

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Onkonefrológiai kitekintő

VÁRADY Tímea, SZLOVÁK Edina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, Nefrológiai Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A daganatos betegek kezelésében elért áttörő eredmények okozta javuló életkilátás és hosszabb túlélés miatt egyre nagyobb jelentőségű az új típusú gyógyszeres onkoterápiák kapcsán kialakuló rövid és hosszú távú szövődmények, mellékhatások pontosabb megismerése. A daganatos betegek kezelése során a kemoterápiát követően kialakuló két leggyakoribb életveszélyes szövődmény az akut veseelégtelenség (AVE) és a tumorlízis-szindróma (TLS), amely miatt minden esetben nefrológus bevonása szükséges. Az onkológiai terápiás paletta szélesedésével egyre szerteágazóbb nephrotoxicus mellékhatásprofilal kell számolnunk. Jelenleg még mindig a konvencionális kemoterápiák a leggyakrabban alkalmazott tumorellenes terápiák, ezért ezen gyógyszerek használatával kapcsolatos veseszövődmények megismerése és megelőzési lehetőségeinek ismerete kiemelkedő jelentőségű, azonban az új típusú immunterápiák és a molekulárisan célzott terápiák eddig ismeretlen mechanizmusú mellékhatásaival és nephrotoxicus hatásával is számolnunk kell a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ezáltal a multidiszciplináris megközelítést igénylő onkológiai gondozás során a nefrológusok is egyre nagyobb szerepet kapnak, így egy új szubspecialitás, a klinikai onkonefrológia megjelenése figyelhető meg.

**Kulcsszavak:** kemoterápia, immunterápia, tumorlízis-szindróma, nephrotoxicitas, akut veseelégtelenség, glomerulonephritis

## An onconeurology outlook

Várady T, Szlovák E, Dolgos Sz.

**Summary** – Due to the improved life expectancy and longer survival in patients with cancer caused by the breakthrough results achieved in the treatment of cancer, it is of increasing importance to know more precisely the short- and long-term complications and side effects that arise in connection with new types of oncotherapies. During the treatment of patients with cancer, the two most common life-threatening complications that could develop after chemotherapy are acute renal failure and tumor lysis syndrome, which requires nephrology consultation in all cases. Meanwhile the therapeutic palette in oncology is developing, we have to count with an increasingly diverse nephrotoxic side effect profile. Currently, conventional chemotherapy is still the most commonly used anti-tumor therapy, therefore it is extremely important to learn about the kidney complications associated with the use of these drugs and the potential prevention strategies, however, we also have to take into account the nephrotoxic effects of new types of immunotherapies and molecularly targeted therapies in everyday clinical practice. As a result of the multidisciplinary approach, nephrologists also play an increasingly important role in oncology care, and the appearance of a rapidly evolving new subspecialty, called clinical onconeurology, can be observed.

**Keywords:** chemotherapy, immunotherapy, tumor lysis syndrome, nephrotoxicity, acute kidney injury, glomerulonephritis

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AALK = anaplastic lymphoma kinase

BCL2 = B-cell lymphoma 2 gene

BCR-ABL = génszekvencia

BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CTLA4 = cytotoxic T lymphocyte antigen 4

EGFR = epidermal growth factor receptor

FGFR = fibroblast growth factor receptor

HER = human epidermal growth factor

MEK = mitogen activated protein kinase

## Levelező szerző:

Dr. Dolgos Szilveszter  
Szent Margit Kórház,  
Nefrológiai Osztály,  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
E-mail: [dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu](mailto:dr.dolgos.szilveszter@sztmargit.hu)

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.023>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(5):222-8.

mTOR = mammalian target of rapamycin  
 PD1 = programmed cell death protein 1  
 PDGFR = platelet derived growth factor receptor  
 PDL1 = programmed cell death ligand 1  
 SLAMF7 = signaling lymphocytic activation molecule 7  
 TKI = trypsin kinase inhibitor  
 VEGF = vascular endothelial growth factor  
 VEGFR-R = vascular endothelial growth factor receptor

## Akut veseelégtelenség daganatos betegekben

A daganatos betegségek terápiájában elért ugrásszerű fejlődés és a betegek javuló túlélése következtében egyre gyakrabban szembesülünk a daganatos betegek körében kialakuló akut veseelégtelenséggel, amely szoros összefüggést mutat a betegek mortalitásával, illetve a későbbi krónikus veseelégtelenség kialakulásával, ami nagyban befolyásolhatja a későbbiekben alkalmazható tumorelles terápiait is. A következőkben a leggyakoribb akut vesekárosodáshoz vezető folyamatokat összegezzük röviden.

### Praerenalis akut veseelégtelenség

Messze a leggyakoribb mechanizmus a praerenalis akut veseelégtelenség (AVE), amelynek hátterében leginkább a standard kemoterápiás szerek vagy a radioterápia okozta hányinger, hányás, volumenvesztés és következményes csökkent vesepertúzió áll. Az immuncheckpoint-inhibitorok okozta súlyos colitis, illetve hypadrenia szintén jelentős intravasculáris hypovolaemiához, következményes vesekárosodáshoz vezethet. Szintén gyakori a tumorasszociált hypercalcaemia okozta vesekárosodás. A hypercalcaemia hátterében egyfelől a malignus alapterbetegség (myeloma multiplex [MM], metasztatikus kissejtes tüdő-, emlő-, világos sejtveserák, lymphoma) talaján kialakult osteolyticus csontlaesiók, másfelől a (paraneoplasztikus) PTH-related peptid fokozott termelése állhat. A hypercalcaemia renalis vasoconstrictióhoz, illetve renalis diabetes insipidushoz (DI), poliuriához (kalciumdepozíció okozta csökkent aquaporin-2-csatorna kihelyeződése a gyűjtőcsatornában), következményes volumenvesztéshez, vesefunkcióromláshoz vezet.

### Postrenalis veseelégtelenség

Postrenalis veseelégtelenség általában a kismedencei besugárzás folytán az ureterek környékén kialakuló fibrosis talaján alakul ki, de kiterjedt kismedencei metasztatízisok, előrehaladott húgyúti daganatok, prostata-, illetve cervixfolyamat is okozhatja. Postrenalis obstrukció esetén szükséges a vizeletdeviálás megoldása hólyagkatéter, double J ureterkatéter, esetleg transrenalis drén behelyezésével. Kismedencei folyamatok esetén gyakori és aluldiagnosztizált eltérés a nem dilatatív obstruktív uropathia, amelynek hátterében az ureter involváltsága, oedemája és az egyidejűleg fennálló súlyos volumenhiány áll.

### Renalis okok

A különböző renalis okok, az etiológiától függően, többféle klinikai formában nyilvánulhatnak meg.

### Akut tubularis necrosis

Renalis okok közül az egyik leggyakoribb a toxin okozta akut tubularis necrosis (ATN).

A vesét károsító exogén toxinok közül ki kell emelni a CT-kontasztanyagokat, amelyek használata daganatos betegekben különösen gyakori, illetve bizonyos kemoterápiás szereket, mint például a ciszplatin, ifoszfamid, foszkarnet, nagy dózsisú metotrexát.

*Endogén toxinok* okozta ATN fordulhat elő súlyos hemolízisben vagy rhabdomyolysisben, illetve gyors tumorsejt-prolifерációval járó, leginkább agresszív hematológiai malignomák mellett vagy épp a terápiára való gyors tumorsejtszétérés miatt kialakult tumorlízis-szindróma (TLS) esetén.

### Paraproteinek

Messze a leggyakoribb etiológia a myeloma multiplex esetén 20-50%-ban előforduló *cast nephropathia*, amely a fentiekhez hasonlóan intraluminalis elzáródást okoz az immunoglobulin-könnyűláncok és Tamm-Horsfall-proteinek kicsapódásával a tubulusokban, elsősorban a felszálló Henle-kacsban.

A második leggyakoribb eltérés a *könnyűlánc- (AL-) amyloidosis*, főleg a lambda-könnyűláncok glomerulusban való strukturált lerakódásával. A kóros mértékben termelődő immunoglobulinok mellett a *glomerularis betegségek* számos formáját is létrehozhatják (monoklonális immunoglobulin-lerakódási betegség – MIDD, proliferatív glomerulonephritis monoklonális IgG-depozitumokkal – PGNMID, immuntactoid glomerulonephritis, fibrillaris glomerulonephritis, C3 glomerulopathia, cryoglobulinaemiás glomerulonephritis).

A proximális tubulusokban történő (főleg kappa-) könnyűlánc-lerakódás pedig *Fanconi-szindrómát* hozhat létre. Amennyiben a háttérben álló plazmasejt-dyscrasia nem teljesíti egyértelműen egy malignus hematológiai kórkép kritériumait, akkor a létrejött vesepatológiai eltéréseket összefoglalóan MGRS-nek (monoclonal gammopathy of renal significance) hívjuk.

### Egyéb okok

Egyéb okok közé tartozik a metasztatikus esetek több mint 5%-ában előforduló *tumorasszociált thromboticus microangiopathia (TMA)*, leggyakrabban gyomor-, emlő- vagy tüdőmalignitás esetén. Szintén gyakori a kemoterápia-asszociált TMA, de a két eltérő entitás okozta TMA-asszociált vesekárosodás elkülönítése rendkívül fontos (1. táblázat).

A veseállomány közvetlen *tumoros infiltrációja* a legritkább renalis okok közé tartozik. Leggyakrabban lymphomás, illetve leukaemiás esetekben fordul elő új keletű proteinuria, haematuria

### 1. táblázat. A tumorasszociált és a kemoterápia-asszociált TMA elkülönítése (1, 2)

	Tumorasszociált TMA	Kemoterápia-asszociált TMA
Metasztatikus betegség	90%-ban jelen van	nem jellemző
Fenotípus	TTP	HUS – vesére lokalizált TTP
DIC	15%-ban van	nincs
Átlagéletkor	60 év	40 év
Tünetek kezdete	21 nap	8 nap
Terápia	plazmaferézisre (PLEX) nem reagál	alacsony ADAMTS-13-szint esetén jó válasz PLEX-re; kiváltó gyógyszer elhagyása

### 2. táblázat. A TLS laboratóriumi és klinikai diagnózisa (a kezelés kezdete előtt három nappal vagy azt követő hét napon belül) (4)

Laboratóriumi diagnózis	Klinikai diagnózis
Legalább két tényező jelenléte 24 órán belül	Laboratóriumi diagnózis és egy az alábbiak közül
<ul style="list-style-type: none"> <li>• húgysavszint 25%-os emelkedése vagy <math>&gt;476 \mu\text{mol/l}</math></li> <li>• káliumszint 25%-os emelkedése vagy <math>&gt;6 \text{ mmol/l}</math></li> <li>• foszfátszint <math>&gt;2,1 \text{ mmol/l}</math> gyerekekben, illetve <math>&gt;1,45 \text{ mmol/l}</math> felnőttekben</li> <li>• korrigált kalciumszint <math>&lt;1,75 \text{ mmol/l}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szérumkreatinin-emelkedés <math>&gt;1,5</math>-szeres alapérték</li> <li>• oliguria, <math>&lt;0,5 \text{ ml/kg/h}</math> 6 órán át</li> <li>• szívritmuszavar vagy hirtelen halál</li> <li>• görcstevékenység, neuromuscularis irritabilitás, laryngospasmus, bronchospasmus, Chovstek- vagy Trousseau-jel</li> </ul>

és AVE klinikumával. A eset érintő metastázisok leggyakrabban melanoma malignum, tüdő-, emlő- vagy gyomorrák esetén fordulnak elő a veseállomány diffúz tumoros infiltrációjával. Képzővizsgálattal a vesék tömegessé válása, megnagyobbodása vagy kétoldali multifokális nodulusok megjelenése jellemzi.

Vesecarcinoma esetén végzett sebészeti beavatkozáshoz kapcsolódóan az AVE előfordulása 40-60%. Radikális nephrectomia magasabb, míg parciális nephrectomia alacsonyabb kockázattal jár AVE szempontjából. Az AVE a későbbi krónikus veseelégtelenség (KVE) kockázatát is egyértelműen növeli (3).

A nephrotoxicus kemo/immun/target terápiai gyógyszerek hatásait külön részletezzük.

#### Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-szindróma egy potenciálisan életveszélyes, onkológiai sürgősségi állapot. A jelentős tumorsejtszételés következtében hyperkalaemia, hyperphosphataemia, hyperurikaemia és hypocalcaemia alakul ki. A TLS lehetőség szerinti megelőzése, illetve korai felismerése és megfelelő kezelése segíthet kivédeni a súlyos szövődmények, így a szívritmuszavarok, görcsrohamok, vesepótló kezelést igénylő akut veseelégtelenség, illetve a beteg esetleges halálának bekövetkeztét.

TLS során a tumorsejtekből kiáramló ionok és nukleinsavak mennyisége meghaladja a vesék kiválasztókapacitását. A felszabaduló nukleinsavak a xantinoxidáz hatására húgysavvá alakulnak, végső soron a vesetubulusokban húgysav, kalcium-foszfát és xantinkristályok kicsapódása, tubulusobstrukció jön létre, a hyperurikaemia emellett pedig renalis vasoconstrictióhoz és gyulladásos állapothoz is vezet. A magas foszfátszint szintén kalciumkicsapódást, a következményes hypocalcaemia tetaniát, görcsrohamokat okozhat, a hyperkalaemia pedig életveszélyes ritmuszavarokhoz vezethet. A TLS rizikóját a tumoros folyamat és a beteg egyéni érzékenysége együttesen határozzák meg. Hajla-

mosító tényezőnek számít az eleve beszűkült vesefunkció, magasabb húgysavszint ( $446 \mu\text{mol/l}$ ), magasabb foszfátszint ( $1,45 \text{ mmol/l}$ ), a volumendeplició, a savas kémhatású vizelet, illetve a nephrotoxicus ágensek egyidejű jelenléte. A TLS előfordulása hematológiai malignus kórképekben a leggyakoribb, amelyet a daganatos betegség kiterjedése, a tumorsejt-proliferáció mértéke, illetve a tumorelles kezelésre való válaszkészség befolyásol (4). A potenciálisan TLS-hez vezető újabb terápiai lehetőségek közül a venetoclax (BCL2-inhibitor), a rituximab, az obinutuzumab (anti-CD20), a nivolumab, a pembrolizumab (anti-PD-1), a dinaciclib és az alvocidib (ciklindependens kinázinhibitor), illetve a CAR-T-sejt terápia emelendő ki (2. táblázat).

A TLS okozta akut vesekárosodás egyértelmű összefüggést mutat a várható klinikai kimenetellel, a kórházi halálozási rizikót 10-szeresére, míg a hat hónapos halálozási rizikót az ötszörösére emelheti (5). Mindezek alapján egyértelmű a TLS megelőzése és hatékony kezelésére való törekvés jelentősége.

A megelőzés egyik sarokköve az agresszív parenteralis folyadékpótlás a glomerularis filtráció növelése, a vizeletáramlás fokozása érdekében, a cél-vizeletmennyiség  $80-100 \text{ ml/m}^2/\text{h}$  (6). Ennek fenntartásához kacsdiuretikum adása lehet szükséges, illetve mindenkor törekedni kell a beteg „túltöltésének” elkerülésére. (A thiazidok húgysavszintet emelő hatásuk miatt nem javasoltak.) A korábban széles körben elterjedt vizeletalkalizálás a kalcium-foszfát-kicsapódás fokozása miatt nem ajánlott. A másik sarkalatos megelőzési lehetőség a húgysavszint csökkentése. A xantinoxidáz-gátló allopurinol hatékonyan akadályozza meg új húgysavmolekulák keletkezését, alacsony és közepes rizikójú betegek körében alkalmazása rutinszerűen javasolt normális húgysavszint esetén a tumorelles kezelés kezdete előtt 24-48 órával. Hátránya lehet számos gyógyszer-interakció, a gyakori allergiás reakciók (akár akut interstitialis nephritis is), a xantinszint emelése miatt a xantin intratubularis kicsapódása, illetve a vesefunkcióra szükséges dóziskorrektió.

A febusostat egy szelektív xantinoxidáz-gátló gyógyszer kevesebb interakcióval, amely nem igényel dózismódosítást, azonban jóval drágább készítmény. A harmadik húgysavcsökkentő készítmény a raszburikáz, egy rekombináns húgysav-oxidáz, amely a húgysavat vízdékony allantoinra bontja. Nagy rizikójú betegeknél alkalmazása rutinszerűen javasolt, illetve a gyors hatáskezdet miatt magas húgysavszinttel rendelkezőkben ez a preferált készítmény. Jelentős mellékhatása a glükóz-6-foszfát-deficiencia esetén kialakuló súlyos hemolízis, amelynek szűrése javasolt az alkalmazást megelőzően (7). Tartós oliguria, folyadékterhelés, terápiarefrakter hyperkalaemia, hyperphosphataemia melletti tünetes hypocalcaemia, illetve  $5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  fölötti Ca $\times$ P szorzat fölött vesepótló kezelés szükséges. A folyamatos sejtsejtés miatt kialakult hyperkalaemia esetén a „hagyományos” hemodialízissel történő káliumszint gyors korrekciója után a folyamatos vesepótló kezelés fenntartása preferált (8).

## A konvencionális kemoterápia nephrotoxicus hatása

Az onkológiai terápiák gyors fejlődése, az új típusú terápiák megjelenése ellenére a konvencionális kemoterápiás szerek továbbra is igen széles körben használatosak a rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelése során. Ezen szerek nephrotoxicus hatása régóta ismert, AVE-t okozhatnak tubuluskárosodás, tubulointerstitialis nephritis, glomerularis betegségek, thromboticus microangiopathia és egyéb károsodás révén, valamint hosszú távú vesefunkció-romlást, krónikus veseelégtelenséget, elektrolitzavarokat is előidézhetnek. A nephrotoxicus hatás következtében kialakult vesekárosodás jelentősen befolyásolhatja a további kemoterápiás kezelés folytatását, a beteg túlélési esélyét, valamint a beteg klinikai vizsgálatokban való részvételének lehetőségét is (9) (3. táblázat).

### 3. táblázat. A leggyakoribb kemoterápiás szerek mellékhatások szempontjából fontos tulajdonságai, valamint a nephrotoxicitás megelőzési lehetőségei (9–13)

Gyógyszer neve	Vesekárosodás típusa	Előfordulási gyakoriság	Megelőzési lehetőségek, kezelés
<b>Platinavegyületek</b>			
Ciszpaltin	nonoliguriás AVE, hypomagnesaemia, KVE, Fanconi-szindróma, distalis RTA, TMA, sóvesztő szindróma, enyhe proteinuria	20–30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2–4 l fiziológiás sóoldat 4–6 óra alatt beadva</li> <li>– magnéziumpótlás</li> <li>– mannitoladás magas vérnyomás és nagy dózisu ciszpaltin adása esetén</li> <li>– Na-thioszulfát</li> </ul>
Carbopaltin	AVE, KVE, hypomagnesaemia, Fanconi-szindróma, TMA	10–15%, eGFR-függő dozírozás	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hidrálás</li> <li>– magnéziumpótlás</li> </ul>
Oxaliplatin	AVE, TMA, hypokalaemia	<5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hidrálás</li> <li>– elektrolitzavar rendezése</li> </ul>
<b>Antimetabolitok</b>			
Metotrexát	intratubularis kristályképződés, afferens arteriola vasoconstrictio nonoliguriás AVE	30–50%, dózisdependens	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– vizeletkatalizálás</li> <li>– a metotrexát kiválasztását gátló szerek elhagyása (NSAID, porbenicid, penicillin)</li> <li>– leucovorin, glucarpidáz adása</li> <li>– hemodialízis (high-flux HD)</li> </ul>
Pemetrexed	AVE (ATN), progresszív interstitialis fibrosis, nephrogen DI, distalis RTA, KVE	>20% (45 ml/perc alatt kontraindikált)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– NSAID elhagyása</li> <li>– hidrálás</li> <li>– folsav adása</li> <li>– B<sub>12</sub> adása</li> </ul>
Gemcitabin	TMA	1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– hemodialízis, plazmacsere</li> <li>– eculizumab</li> </ul>
<b>Alkilálószer</b>			
Ciklofoszfamid	haemorrhagiás cystitis (acrolein), hyponatraemia, mikroszkópos haematuria, hólyagtumor	15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– Mesna (50 mg/kg/nap)</li> <li>– hipotóniás oldatok kerülése, szoros szérumelektrolit-monitorozás</li> </ul>
Ifoszfamid	AVE (ATN), haemorrhagiás cystitis, Fanconi-szindróma (főleg foszfátvesztés), KVE	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> <li>– Mesna</li> </ul>
Bendamustin	ATN, diabetes insipidus, Gitelman-szindróma	50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Melfalan	AVE, SIADH	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Nitrozourea (carmustin, streptozotocin)	AVE	igen magas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
Trabecitidin	rhabdomyolysis, AVE	<1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– erélyes hidrálás</li> </ul>
<b>Egyéb</b>			
Doxorubicin	podocytopathia, proteinuria, TMA		
Mitomycin C	KVE, TMA+hypertonia		
Vinca alkaloidok	SIADH, TMA		

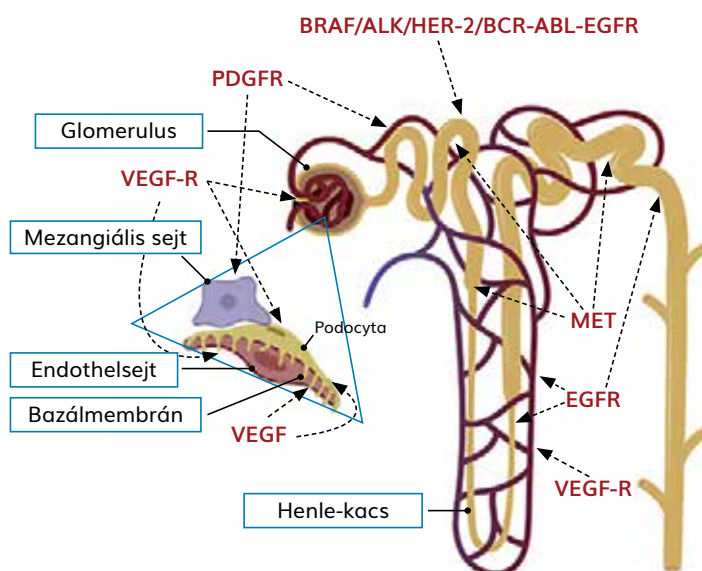
A betegek körében észlelhető nephrotoxicitás előfordulása valószínűleg alábecsült a szérumkreatinin-alapú vesefunkció-mérés alapján (9). Egyelőre azonban más labor diagnosztikai eszköz a mindennapi gyakorlatban nem áll rendelkezésünkre, további randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek szenzitív biomarkerek azonosítása céljából. A szérum-cisztatin-C például egy használható alternatív marker lehet a metotrexát dozírózása során a nephrotoxicitás korai monitorozására (14). Más vizsgálatban a vizelet-NGAL-szint és vizelet-csúcs-cisztatin-C-koncentráció alapján azonosíthatók voltak az akut vesekárosodásra nagy rizikójú betegek (15).

## Új típusú terápiák nefrológiai aspektusa

### Molekulárisan célzott terápiák

A molekulárisan célzott terápiák olyan, a tumorsejtekben fokozott fehérjeexpresszió és fehérjeaktivitás gátlásán alapulnak, amelyek támogatják a daganatsejtek proliferációját és/vagy túlélését. A célzott terápia során főleg növekedésfaktor-receptorokat, tirozinkináz-receptorokat és jelátviteli útjaik komponenseit támadják, főként monoklonális antitestekkel, illetve kis molekulású gátlókkal. Ezek az újabbnál újabb daganatellenes gyógyszerek hatékonyabb kezelési módot biztosítanak a daganatos betegek számára, azonban a vesére gyakorolt potenciális mellékhatásuk miatt az onkológusok és a nefrológusok együttműködése szükséges a rövid és hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében. A célzott molekuláris terápia kifejezés megtévesztő lehet, sok gyógyszer ugyanis nem rendelkezik specificitással és szelektivitással, és több célpontra is hatnak, akár az egészséges vesében, bőrben, szív- és érrendszerben is. Ennek oka, hogy olyan membránfehérjéket és intracelluláris jelátviteli útvonalakat céloznak meg, amelyek a daganatos sejtekben és a normálsejtekben is megtalálhatók (16) (1. ábra) (4. táblázat).

**1. ábra.** A nefron és a molekuláris célpontok elhelyezkedése a vesében. A nephrotoxicus hatás a gátolt célmolekulától függ (16)



### Immunterápiák

#### Proinflammációs citokin alapú daganatterápiák

A citokinek a sejt-sejt közötti kommunikációért felelősek, amelyek közül egyesek proapoptotikus vagy antiproliferatív aktivitás útján gátolják a tumorsejteket. Az IFN-alfa és az IL-2 alapú immunterápiák mérsékelt klinikai hatékonysággal és jelentős toxicitással jellemezhetők, így használatuk is egyre kiszorul a klinikai gyakorlatból. Az IL-2 metasztatikus melanoma, illetve előrehaladott világos sejtveserák kezelésében elfogadott. Jellemző mellékhatása a kapilláris leak szindróma, amely alacsony vérnyomással és tüdőödémával, akut vesekárosodással jár. Az IFN-alfa-terápia hajlas sejtveserák kezelésében használható. Thromboticus microangiopathiát okozhat, illetve podocytasérülés nyomán MCD-t és FSGS-t idézhet elő nephrosisszindróma klinikumával (20).

#### Immunellenőrzőpont-gátló terápia

Az immunellenőrzőpont-gátló (immunecheckpoint inhibitor – ICI) terápia során a daganatsejtek által is kiváltott, normális esetben csak a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunszuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), citotoxikus T-sejt-aktiválást eredményez, amelynek következtében az immunrendszer képes hatékonyan fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Ez a terápiás csoport, mivel nem szelektív, nem csak a daganatos szövetekre hat. A leggyakrabban kialakuló mellékhatások a normális szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg. Az első ilyen eset például az ipilimumab mellett kialakult nephrosisszindróma volt, amelynek hátterében biopszia során lupusnephritishez hasonló elváltozás igazolódott (21). Az immunellenőrzőpont-gátló szerek egyre szélesebb körű használata mellett az akut vesekárosodás gyakorisága 2-4%, amely az esetek több mint 80%-ában akut interstitialis nephritis. Az akut vesekárosodás rizikófaktorai az alacsonyabb kiindulási eGFR-érték, más szerveket érintő immunreakcióval összefüggő nemkívánatos események, májbetegség, magas vérnyomás, protonpumpagátló, NSAID és antibiotikum szedése, valamint kombinált immunellenőrzőpont-gátló szer használata. Az ICI által okozott akut interstitialis nephritis (AIN) diagnosztizálásához a vizelet rutinvizsgálata nem elegendő, a pontos diagnózishoz vesebiopszia szükséges. A biopszia indikációjának felállítása szakmai vita tárgyát képezi a különböző társszakmák között, a kockázat-haszon mérlegelése alapján egyes szakmai társaságok a terápia megkezdését biopszia nélkül is javasolják. Az AIN diagnózis felállításában egyéb noninvazív vizsgálati módszerek segíthetnek, mint például a CRP és a vizelet-RBP (retinolkötő fehérje) vizsgálata, illetve egyéb, remélhetőleg a klinikai gyakorlatban használható biomarkerek vizsgálata is folyamatban van (vizelet-TNF, vizelet-IL-9). AIN kezelése során fontos a kiváltó gyógyszerek átmeneti felfüggesztése, valamint az egyéb nephrotoxicus gyógyszerek elhagyása, amellyel legtöbbször jó terápiás válasz érhető el. ICI-terápia mellett ritkábban, de glomerularis károsodás lehetőségére is gondolnunk kell. Nephrosis- vagy nephritiszindrómával járó nagyszámú esetközlésről tudunk: pauci immun GN, IgA-nephropathia, anti-GBM-betegség, C3 glomerulopathia, lupusnephritis, MCD, FSGS, membranous nephropathia formájában (22).

#### 4. táblázat. Leggyakoribb molekulárisan célzott terápiás célpontok és gyógyszerek nephrotoxicus hatása (16–19)

Célpont	Gyógyszer	Vesekárosító hatás	Kezelés
VEGF-gátlás, angiogenezist gátló gyógyszerek	bevacizumab	proteinuria, magas vérnyomás, TMA, akut interstitialis nephritis, egyéb glomerulonephritis, podocytopathia (MCD, FSGS)	ACE-gátló, ARB-adás, vérnyomás-monitorozás, dóziscsökkentés
Multitarget tirozinkináz-gátlók (TKI)	szunitinib, szorafenib, vandetinib, ponatinib	proteinuria, magas vérnyomás, TMA, akut interstitialis nephritis, elektrolitzavarok, akut veseelégtelenség	ACE-gátló, ARB-adás, vérnyomás-monitorozás, dóziscsökkentés
EGFR (TKI)	erlotinib, gefitinib, cetuximab	hypomagnesaemia, hypocalcaemia, minimal change GN, IgA-nephropathia, immunkomplex GN	célzott terápia felfüggesztése, immunszuppresszió
HER2	trastuzumab	kardiotoxicitás, magas vérnyomás, hypokalaemia, (nincs direkt renalis mellékhatása)	antihipertenzív gyógyszerek
FGFR (TKI)	erdafitinib, lucatanib	hyperphosphataemia, calciphylaxis, magas vérnyomás, TMA	dózisredukció, foszfátkötők, acetazolamid
BCR-ABL (TKI)	imatinib, dasatinib	AVE, KVE, Fanconi-szindróma, TMA, nephrosisszindróma	dózisredukció, terápia felfüggesztése
Bruton-féle TKI	ibrutinib	interstitialis nephritis	terápia felfüggesztése
BCL-2-inhibitor	venetoclax	tumorlízis-szindróma, AVE	hidrálás, allopurinol, raszburikáz
mTOR-inhibitor	everolimus, temsirolimus	magas vérnyomás, proteinuria, hypophosphataemia, hyponatraemia, akut vesekárosodás	ACE-gátló, ARB
ALK-inhibitor	crizotinib, certinib	veseciszták, hasmenés, hányás, AVE, proteinuria, haematuria, hypophosphataemia	dózisredukció

#### CAR-T-sejt terápia

A CAR-T-sejt terápia jelentősége egyre növekszik, amely során a beteg T-sejtjeit összegyűjtik és szelektív tumorspecifikus receptorokat (kiméaantigén-receptorokat – CAR) helyeznek a felszínükre. A módosított immunsejteket a beteg vérébe visszajuttatva (CAR-T-sejt terápia) azok képesek felismerni és elpusztítani a daganatos célsejteket. Kiemelkedő hatékonyság mellett egyedi toxicitási tulajdonság jellemzi ezen szereket, szisztémás hyperinflammációs kórképeket okozhatnak változatos mechanizmussal létrejövő vesekárosodás mellett. Akut vesekárosodás főleg akut tubularis károsodás, valamint praerenalis azotaemia kialakulásával jön létre. A leggyakoribb toxicitási reakció a citokinvihar szindróma (cytokine release syndrome), amelyre magas láz, alacsony vérnyomás, hypoxia, többszervi elégtelenség, akut veseelégtelenség, neutropenia, infekciós komplikációk jellemzők. A citokinvihar szindróma kezelése főként szupportív, vazopresszorok, intravénás folyadékterápia, súlyos esetekben anti-IL-6-terápia, tocilizumab, siltuximab és kortikoszteroid adása jön szóba. A haemophagocytás lymphohistiocytosis/macrophagaktivációs szindróma (HLH/MAS) egy kóros citotoxikus lymphocita- és macrophag-sejtfunkciózavar, amely megnövekedett mennyiségű gyulladási citokintermelést indukál és immunmediált többszervi elégtelenséghez, akut vesekárosodáshoz vezet. Klinikailag magas láz, neurológiai változások, többszervi elégtelenség, magas ferritin-, LDH-, CD25-, IFN-gamma- és IL-6-, valamint alacsony fibrinogénszint, végeredményben ma-

gas halálzási kockázat jellemzi. Kezelése során anti-IL-6-terápia és kortikoszteroid adása, terápiás válasz hiányában etopozid és intrathecalis cytarabin válhat szükségessé. A vesében hemodinamikai okból tubuluskárosodást, glomerulonephritist, akut interstitialis nephritist okozhat (23) (5. táblázat).

#### Összefoglalás

A daganatos betegségek javuló túlélésével egyre gyakoribb az AVE kialakulása és ezzel együtt a hosszabb távú nefrológiai gondozás igénybevétele a betegek kezelése során. Hangsúlyozni kell a magas rizikójú betegek azonosítását az AVE megelőzése érdekében, valamint az életet veszélyeztető tumorlízis-szindrómára való hajlam rizikóbecslése is kiemelt jelentőségű. A prevenció stratégiák közül fontos a vesefunkció felmérése a terápia bevezetése előtt, illetve a tumorelles terápiai alkalmazása során a megfelelő vesedózis alkalmazása. Fontos tudni, hogy a becsült glomerularis filtrációs ráta egyes speciális klinikai helyzetekben, mint például túlsúly, AVE, pontatlan lehet. Általánosan elmondható, hogy a folyadékpótlás jelentősége hypovolaemia esetén alapvető, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek (NSAID, kontrasztanyagok, aminoglikozidok) mielőbbi elhagyása szükséges. A dialíziskezelés egyéni mérlegelése során figyelembe kell venni a kezeléssel járó életminőség-változást, a daganatos betegség kiterjedtségét, a kemoterápia kuratív vagy palliatív jellegét, a kemoterápiára adott választ, a beteg ECOG-státuszát, a társbetegségeket, valamint a beteg életkorát és általános állapotát.

### 5. táblázat. Az immunterápiák főbb típusai és az ehhez kapcsolódó vesekárosodás klinikai jellemzői, illetve hisztológiai tulajdonságai (24)

Immunterápia típusa	Klinikai jellemző	Akut vesekárosodás típusa
<b>Immunellenőrzőpont-gátlók</b> PD1-gátló: nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab PDL1-gátló: atezolizumab, avelumab, durvalumab SLAMF7-gátló: elotuzumab CTLA4-gátló: ipilimumab <b>CAR-T-sejt terápia</b> – tisagenlecleucel – axicabtagneclisoleucel <b>Proinflammációs citokinek</b> – nagy dóziszú IL-2 – IFN-alfa	AVE, nephritis/nephrosis szindróma, elektrolitzavarok, tumorlízis-szindróma  citokinvihar, HLH/MAS  kapilláris leak szindróma, hypertonia, proteinuria	akut interstitialis nephritis (80%) glomerularis betegségek  akut tubuluskárosodás  akut tubuluskárosodás, TMA, minimal change GN, FSGS

Az immunterápia és a molekulárisan célzott terápia esetében a mellékhatások az immunrendszer működésébe való beavatkozás miatt változatosak és speciális megközelítést igényelnek. A molekulárisan célzott terápia sokszor kombinációban kerülnek alkalmazásra hagyományos kemoterápiával együtt, így növelve a nephrotoxicitás esélyét. Az AVE etiológiájának felderítése és a szupportív terápia alkalmazása, beleértve a veseptlő kezelést is, multidiszciplináris együttműködést tesz szükségessé a társszakmák között.

**Megjegyzés:** Összefoglalónk alapját az alább is hivatkozott, 2021-ben az *Advances in Chronic Kidney Disease* folyóiratban megjelent cikksorozat egyes részei képezték (3, 4, 9, 16, 24, 25).

#### Irodalom

- Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4):195-205. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182603598>
- Elliott MA, Letendre L, Gastineau DA, Winters JL, Pruthi RK, Heit JA. Cancer-associated microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia: an important diagnostic consideration. *European Journal of Haematology* 2010;85(1):43-50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01448.x>
- Gudsoorkar P, Langote A, Vaidya P, Meraz-Muñoz AY. Acute Kidney Injury in Patients With Cancer: A Review of Onconephrology. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):394-401.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.008>
- Barbar T, Jaffer Sathick I. Tumor lysis syndrome. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):438-46.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.007>
- Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leukemia & Lymphoma* 2010;51(2):221-7. <https://doi.org/10.3109/10428190903456959>
- Zafrani L, Canet E, Darmon M. Understanding tumor lysis syndrome. *Intensive Care Medicine* 2019;45(11):1608-11. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05768-x>
- Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2012;38(4):663-80. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.08.008>
- Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V, Cardinal J, Ouimet D, Leblanc M. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clinical Nephrology* 2000;54(1):59-63. PMID: 10939758.
- Gupta S, Portales-Castillo I, Daher A, Kitchlu A. Conventional Chemotherapy Nephrotoxicity. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):402-14.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.08.001>
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney International* 2008;73(9):994-1007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>
- Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003;4(6):889-901. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.6.889>
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006;11(6):694-703. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694>
- Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* 2017;100:16-19. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.07.030>
- Barreto JN, McClanahan AL, Rule AD, Thompson CA, Frazee E. Incorporating Cystatin C to Predict Methotrexate Elimination in Patients with CNS Lymphoma and Suspicious Renal Function. *Case Reports in Hematology* 2018;2018:7169897. <https://doi.org/10.1155/2018/7169897>
- Sinna, Altaf és Mos A. Serum and Urinary NGAL and Cystatin C Levels as Diagnostic Tools for Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Current Pharmaceutical Design* 2019;25(10):1122-33. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190516080920>
- Kala J, Salman LA, Geara AS, Izzedine H. Nephrotoxicity From Molecularly Targeted Chemotherapeutic Agents. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2021;28(5):415-428.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.003>
- Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G Jr, Cohen E, Deray G, Dooley M, Humphreys B, Lichtman S, Rey J, Scotté F, Wildiers H, Sprangers B. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015;26(8):1677-84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv136>
- Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, Tendulkar K. Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Targeted Oncology* 2015;10(4):487-99. <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0368-7>
- Markóth C, File I, Szász R, Bidiga L, Balla J, Mátyus J. Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis. *Renal Failure* 2021;43(1):335-9. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1874985>
- Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL, Rodríguez-Ruiz ME, Ponz-Sarvisé M, Castañón E, Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer* 2019;120(1):6-15. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0328-y>
- Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, Reich HN. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2017;70(4):581-5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.026>
- Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, Koppe L, Fouque D. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *European Journal of Cancer* 2021;147:29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.005>
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature reviews. Clinical Oncology* 2017;15(1):47-62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
- Manohar S, Jhaveri KD, Perazella MA. Immunotherapy-Related Acute Kidney Injury. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(5):429-37.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.07.006>
- Gudsoorkar P, Sise ME, Jhaveri KD. Onconephrology: The Growth of Cancer-Kidney Connection. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(5):391-3. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.12.003>