



#6

ONKO-NEFROLOŠKA ŠOLA

DEJAVNIKI, POVEZANI Z
LEDVIČNO OKVARO IN RAKOM:
DEBELOST IN RADIOLOŠKA
KONTRASTNA SREDSTVA

IMUNOTERAPIJA

METASTATSKI RAK PROSTATE

PODPORNO ZDRAVLJENJE

KLINIČNI PROBLEM IN PRESOJA:
Obravnavanje krvavitve iz zgornjih
prebavil pri bolnikih z rakom

Obravnavanje krvavitve pri
bolnikih z urogenitalnimi raki

Spletna konferenca,
petek/sobota, 17. in 18. december 2021

Organizatorji:

Sekcija za internistično onkologijo pri SZD
Delovna skupina za onko-nefrologijo
Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovni in organizacijski odbor:

Predsednik: mag. Tomaž Milanez, dr. med.

Člani:

- prof. dr. Miha Arnol, dr. med.
- prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med.
- prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.
- prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med.
- Marko Boc, dr. med.
- Reina Dovč-Dimec, dr. med.
- mag. Vladimir Premru, dr. med.
- prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

6. Onko-nefrološka šola

OPIS VSEBINE

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.

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.

Dejavniki tveganja imajo osrednjo vlogo pri napovedi pojava ali poteka bolezni, z vplivanjem nanje pa je mogoče bolezen tudi preprečiti. Z dobrim prepoznavanjem dejavnikov tveganja, predvsem spremenljivih in vzročnih, ter s pravočasnimi in primernimi ukrepi lahko verjetno neposredno ali posredno ugodno vplivamo tudi na doseganje primarnih ciljev zdravljenja onkoloških bolnikov.

Razširjenost debelosti v evropskih državah 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. Številne opazovalne študije so pokazale močno povezavo med debelostjo in razvojem ter napredovanjem KLB.

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 kliničnih raziskav nakazujejo, da debelost matere v nosečnosti poveča tveganje za razvoj KLB pri potomcu.

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. 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 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 zvišan ITM povezan z večjim tveganjem za nastanek nekaterih čvrstih rakov. Pri obeh spolih pa je bila ugotovljena obratna povezava med višino ITM in tveganjem za nastanek pljučnega raka.

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. Pri raku prostate je zdravljenje z odtegnitvijo androgenov preko različnih mehanizmov povezano – verjetno vzročno – z razvojem presnovnega sindroma.

Rezultati različnih študij o povezavi med umrljivostjo in debelostjo pri bolnikih z rakom so si nasprotujoči. V študijah niso ocenjevali vzročne povezave.

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. **Strokovnjaki so predpostavili, da lahko z debelostjo povezano metavnetje (ang. meta-inflammation) spremeni imunski odziv ter pomembno vpliva na učinkovitost in varnost imunoterapije. 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).** Debelost pomembno vpliva na večjo obolevnost bolnikov z urološkimi raki po kirurškem zdravljenju.

Aerobna telesna vadba velja za enostaven in učinkovit ukrep, ki ugodno vpliva na presnovo, imunski sistem in klinične izide.

Premalo fizične aktivnosti strokovnjaki povezujejo s hipertrofijo visceralnega maščobnega tkiva, ki spodbuja sistemsko vnetje in povečuje tveganje za mnoge kronične bolezni.

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.

Tveganje za s kontrastom povzročeno ALO je pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB višje stopnje kljub potencialno preventivnim ukrepom značilno večje kot pri bolnikih s KLB nižje stopnje. Randomizirana nadzorovana raziskava pri »ne-onkoloških« bolnikih s KLB ni pokazala pomembne dobiti intravenske hidracije pred preiskavo pri preprečevanju s kontrastom povzročene ALO. **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.**

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (GdCA), se uporabljajo za izboljšanje kontrasta pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) in magnetnoresonančni angiografiji (MRA). Nefrogena sistemska skleroza (NSS) je potencialno smrtna bolezen, ki je povezana z aplikacijo gadolinija pri bolnikih z ALO, KLB višje kategorije in KLO. 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.

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.

Za zdravljenje življenje ogrožajočih neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo, je pri bolnikih z rakom poleg različnih imunosupresivnih zdravil 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 (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 mnenja glede vzročne povezave med KLB in AH nasprotujoča. Rezultati analiz o povezanosti AH s povečano pojavnostjo malignih obolenj ter povečano umrljivostjo so si nasprotujoči. 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 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. Anemija pri bolnikih s KLB je 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.** 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. 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. Raziskave so pokazale, da pri bolnikih z rakom in anemijo zdravljenje z eritropoetini 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. V klinični praksi anemijo pri bolnikih z rakom zdravimo v skladu s priporočili evropskih in ameriških onkoloških združenj. **Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo ozdravitev, 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 hidrosilazo (HIF-HP), pri bolnikih s KLB/KLO še ni jasno določeno. Glede na mehanizme delovanja bi zaviralci HIF-HP lahko negativno vplivali na potek malignega obolenja.

Posebna skupina so onko-nefrološki bolniki z anemijo in KLB ali KLO, zdravljeni s hemodializo, ki so preboleli rakavo bolezen ali prejemajo 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.**

Na **tveganje za krvavitev iz zgornjih prebavil (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 bolezní in stanj izpostavljeni spremenljivim dejavnikom, ki povečajo tveganje za KZP. Bolniki z razsejanim rakom ledvic in KLO, zdravljeni s kronično hemodializo, so poleg vseh pridruženih bolezní izpostavljeni še sistemskemu protirakavemu tarčnemu zdravljenju, ki je lahko povezano s povečanim tveganjem za KZP.

Obravnava 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

Petek, 17. december 2021

14.00-15.00 **Zbiranje udeležencev**

15.00-15.05 **Uvod v 6. Onko-nefrološko šolo**
mag. Tomaž Milanez, dr. med.

DEJAVNIKI, POVEZANI Z LEDVIČNO OKVARO IN RAKOM: DEBELOST IN RADIOLOŠKA KONTRASTNA SREDSTVA

Moderatorji:

doc. dr. Erika Matos, dr. med., prof. dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr. med., Reina Dovč-Dimec, dr. med., doc. dr. Nika Kojc, dr. med., Domen Ribnikar, dr. med.

DEBELOST

15.05-15.10 **Uvod v sklop predavanj**

mag. Tomaž Milanez, dr. med.

15.10-15.25 **Debelost - pogled pediatra**

doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.

15.25-15.40 **Debelost - pogled zdravnika družinske medicine**

asist. dr. Milena Blaž Kovač, dr. med.

15.40-15.55 **Debelost - pogled kardiologa/angiologa**

prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.

15.55-16.10 **Debelost - pogled nefrologa**

dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.

16.10-16.25 **Debelost - pogled onkologa**

asist. dr. Rok Devjak, dr. med.

16.25-16.40 **Debelost - pogled urologa**

doc. dr. Tomaž Smrko, dr. med.

16.40-16.55 **Ukrepi za preprečevanje in zdravljenje debelosti pri onkološkem bolniku - subspecialist klinične prehrane**

izr. prof. dr. Nada Rotovnik-Kozjek, dr. med.

16.55-17.05 **Odmor**

IMUNOTERAPIJA

17.05-17.20 **Izzivi pri zdravljenju raka z imunoterapijo**

asist. dr. Rok Devjak, dr. med.

17.20-17.35 **Satelitsko predavanje BMS: Zdravljenje z imunoterapijo - zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema - pri bolnikih z metastatskim rakom ledvic**

asist. Urška Bokal, dr. med.

17.35-17.50 **Satelitsko predavanje BMS: Zdravljenje z imunoterapijo - zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema - pri bolnikih z metastatskim urotelnim rakom**

Dushan Mangaroski, dr. med.

17.50-18.05 **Satelitsko predavanje BMS: Zdravljenje z imunoterapijo - zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema - pri bolnikih z melanomom**

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

KONTRASTNA OKVARA LEDVIC

18.05-18.25 **Uvod v sklop predavanj**

mag. Tomaž Milanez, dr. med.

18.25-18.40 **Kontrastna okvara ledvic - pogled nefrologa**

prof. dr. Miha Arno, dr. med.

18.40-18.55 **Kontrastna okvara ledvic - pogled radiologa**

Nina Boc, dr. med.

18.55-19.10 **Razprava in zaključek prvega dne 6. Onko-nefrološke šole**

Sobota, 18. december 2021

9.00-10.00 **Zbiranje udeležencev**

Moderatorji:

dr. Simona Borštnar, dr. med., prof. dr. Miha Arnol, dr. med., prof. dr. Veneja Velenik, dr. med., asist. mag. Janka Čarman, dr. med., mag. Vladimir Premru, dr. med.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z METASTATSKIM RAKOM PROSTATE

- 10.00-10.15 **Satelitsko predavanje Astellas: enzalutamid**
Vloga enzalutamida v zgodnjem zdravljenju napredovalega raka prostate
dr. Breda Škrbinc, dr. med.
- 10.15-10.30 **Satelitsko predavanje Bayer: darolutamid**
Hormonsko zdravljenje proti kastraciji odpornega raka prostate brez znakov razsoja
Mag. Tomaž Milanez, dr. med.
- 10.30-10.45 **Satelitsko predavanje Janssen: apalutamid**
Kakovost življenja pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, ki so zdravljeni z antiandrogeni druge generacije
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.
-

PODPORNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z RAKOM

- 10.45-11.00 **Satelitsko predavanje Pfizer: aksitinib**
Tarčno zdravljenje z multikinaznimi zaviralci pri bolnikih z metastatskim rakom ledvic - obvladovanje neželenih dogodkov
Tanja Ovčariček, dr. med.
- 11.00-11.15 **Zdravljenje anemije - pogled nefrologa**
izr. prof. dr. Jaka Gubenšek, dr. med.
- 11.15-11.30 **Zdravljenje anemije - pogled onkologa**
Tanja Ovčariček, dr. med.
- 11.30-11.45 **Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo**
izr. prof. dr. Andreja Marn, dr. med.
- 11.45-12.00 **Zdravljenje motenj v presnovi natrija**
doc. dr. Vanja Peršič, dr. med.
- 12.00-12.15 **Mesto afereze v zdravljenju neželenih učinkov sistemskih protirakavih zdravil**
prof. dr. Rafael Ponikvar, dr. med.
-

12.15-12.30 **Odmor**

KLINIČNI PROBLEM IN PRESOJA

- **Obrnava krvavitve iz zgornjih prebavil pri bolnikih z rakom**
 - **Obrnava krvavitve pri bolnikih z urogenitalnimi raki**
- 12.15-12.30 **Farmakokinetika in farmakodinamika zdravil pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic - klinični farmacevt**
asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., spec.
- 12.30-12.45 **Obrnava bolnikov z metastatskim rakom ledvic in končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s kronično hemodializo - domače izkušnje**
mag. Tomaž Milanez, dr. med.
- 12.45-13.00 **Obrnava bolnikov z rakom in krvavitvijo iz zgornjih prebavil - pogled gastroenterologa**
prim. Zdenko Kikec, dr. med.
- 13.00-13.15 **Obrnava bolnikov z urogenitalnimi raki in krvavitvijo iz sečil - pogled urologa**
doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.
-

13.15-12.25 **Razprava**

13.25-13.30 **Povzetek in zaključek 6. Onko-nefrološke šole**
mag. Tomaž Milanez, dr. med.

