

NEFROTOXICITATEA CHIMIOTERAPIEI ȘI A ALTOR AGENȚI CITOTOXICI

O varietate de boli renale și tulburări electrolitice pot rezulta din medicamentele utilizate pentru tratarea cancerului, incluzând chimioterapia, agenții moleculari direcționați și agenții imunoterapeutici.

Aceste medicamente pot afecta glomerulul, tubulii, interstițiul sau microvascularizația renală prin diferite mecanisme, cu manifestări clinice variind de la o creștere asimptomatică a creatininei serice și a tulburărilor electrolitice până la leziuni renale acute (IRA) care necesită dializă.

FACTORI DE RISC PENTRU NEFROTOXICITATE

Mai mulți factori pot potența afectarea funcției renale și pot contribui la potențialul nefrotoxic al medicamentelor antineoplazice.

Aceștia includ:

- *Depleția volumului intravascular*, fie din cauza aportului oral deficitar, a pierderilor externe sau a sechestrării de fluide (ca în ascită sau edem). Acesta este unul dintre cei mai frecvenți factori care contribuie la potențialul nefrotoxic al medicamentelor antineoplazice.
- *Utilizarea concomitentă de medicamente nefrotoxice non-chimioterapice* (de exemplu, *anumite antibiotice* [incluzând antibiotice aminoglicozidice], *agenți antiinflamatori nesteroidieni*, *diuretice* și *inhibitori ai pompei de protoni*) sau *medii de contrast iodinate radiografice* la pacienții cu sau fără afectare preexistentă a funcției renale.
- *Obstrucția tractului urinar secundară* tumorii subiacente.
- *Boală renală intrinsecă sau dobândită, idiopatică*, legată de alte comorbidități, legată de vârstă sau legată de cancerul în sine.

SINDROAME CLINICE ASOCIATE CU TERAPIA ANTICANCER

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ LA PACIENȚII CU CANCER

Leziunea renală acută (LRA) este o complicație frecventă în rândul pacienților cu cancer. Cea mai frecventă cauză de LRA la pacienții cu cancer este **boala prerenală**, care rezulta din:

- *depleția de volum* (ca o consecință a grețurilor, vărsăturilor sau diareei legate de chimioterapie) și/sau
- *utilizarea de medicamente* (diureticele, antiinflamatoare nesteroidiene, alopurinol)
- *Hipercalcemia*
- *utilizarea de medicamente care afectează autoreglarea renală*, cum ar fi:
 - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei,
 - blocantele receptorilor de angiotensină sau
 - medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, pot exacerba și mai mult riscul și severitatea IRA prerenală

OBSTRUCȚIA INTRATUBULARĂ Obstrucția intratubulară poate fi cauzată de cristale compuse din acid uric, xantină, hipoxantină sau fosfat de calciu (în TLS); cilindri de lanț ușor; sau cristalizarea anumitor medicamente (cum ar fi metotrexatul în doze mari).

Mentținerea unui debit urinar ridicat cu fluide intravenoase la pacienții „cu risc” este cea mai bună modalitate de a evita precipitarea intratubulară în aceste situații.

Sindromul de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT), considerat o urgență oncologică, este cauzat de liza masivă a celulelor tumorale, care eliberează cantități mari de conținut intracelular în circulația sistemică, rezultând *hiperkaliemie*, *hiperuricemie*, *hiperfosfatemie* și *hipocalcemie*.

IRA cauzată de SLT rezultă din formarea de cristale compuse din acid uric, fosfat de calciu și/sau xantină, care pot provoca obstrucție intratubulară, inflamație și o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG).

SLT apare cel mai adesea după inițierea chimioterapiei la pacienții cu limfoame de grad înalt (cum ar fi limfomul Burkitt) sau leucemii, deși se poate dezvolta spontan sau odată cu tratamentul altor tipuri de cancer care au o rată proliferativă ridicată sau o încărcătură tumorală mare.

MICROANGIOPATIA TROMBOTICĂ (MAT)

Microangiopatia trombotică (MAT) este o complicație bine descrisă a cancerului și a terapiei acestuia. MAT poate fi asociată cu cancerul primar sau, mai probabil, cu scheme terapeutice precum:

- *gemcitabina*,
- *inhibitorii proteozomilor (carfilzomib)* sau
- inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) (*bevacizumab*).

MAT asociată cu inhibitorii VEGF are un prognostic mai bun după oprirea agentului cauzal decât alte forme de MAT indusă de medicamente.

NEFRITA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ

Nefrita interstițială acută (NIA) este o leziune renală care provoacă de obicei un declin acut sau subacut al funcției renale și este caracterizată printr-un *infiltrat inflamator în interstițiul renal*.

Cel mai adesea este indusă de **terapia medicamentoasă**.

Practic orice medicament poate provoca NIA, deși doar câteva au fost raportate cu o frecvență semnificativă. Dezvoltarea NIA indusă de medicamente nu este dependentă de doză, iar o recurență sau o exacerbare a NIA poate apărea la o a doua expunere la același medicament sau la un medicament înrudit.

Medicamentele frecvent implicate ca și cauză a NIA includ:

- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei (COX)-2
- Peniciline și cefalosporine
- Rifampicina
- Sulfonamide antimicrobiene, inclusiv trimetoprim-sulfametoxazol
- Ciprofloxacină și, în măsură mai mică, alte chinolone
- Diuretice, inclusiv diuretice de ansă, cum ar fi furosemidul și bumetanidul, și diuretice de tip tiazidic
- Cimetidina (au fost descrise doar cazuri rare cu alte blocante H-2, cum ar fi ranitidina)
- Alopurinolul
- Inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum ar fi omeprazolul și lansoprazolul
- 5-aminosalicilați (de exemplu, mesalamină)
- Medicamente anticancerigene, cum ar fi inhibitorii punctelor de control imun (ICI; cum ar fi *ipilimumab* și *nivolumab*)

PROTEINURIE SAU SINDROM NEFROTIC LA PACIENȚII CU CANCER

Pacienții cu cancer pot prezenta *proteinurie sau sindrom nefrotic*, care pot fi cauzate de malignitatea subiacentă (paraneoplazică) sau de tratamentul acesteia.

Bolile glomerulare asociate chimioterapiei pot apărea în diferite momente ale tratamentului și, prin urmare, pacienții care primesc aceste medicamente (în special *terapii care vizează calea factorului de creștere endotelial vascular [VEGF]*, precum și *inhibitori ai punctelor de control imun*) trebuie monitorizați pentru dezvoltarea proteinuriei și/sau a afectării funcției renale.

În plus, proteinuria și sindromul nefrotic sunt caracteristici comune de prezentare ale tulburărilor asociate cu gamapati monoclonale. Biopsia renală este recomandată în aceste cazuri pentru a determina patologia asociată și pentru a ghida terapia.

O serie de agenți utilizați în tratamentul cancerului au fost asociați cu dezvoltarea proteinuriei și/sau a sindromului nefrotic. Acestea includ următoarele:

- **Bifosfonați**

Glomeruloscleroza segmentară focală colapsantă (FSGS) a fost asociată cu expunerea la doze mari de bifosfonați intravenoși, în special *pamidronat*, la pacienții cu cancer. Acești pacienți prezintă de obicei sindrom nefrotic și insuficiență renală.

Oprirea tratamentului cu bifosfonați poate îmbunătăți funcția renală, dar majoritatea pacienților au boală renală reziduală și o oarecare progresie către boală renală în stadiu terminal (ESKD).

- **Interferoni**

Terapia cronică cu interferon-alfa, -beta sau -gamma a fost asociată cu dezvoltarea FSGS nespecificată altfel (NOS), FSGS colapsant. Apariția proteinuriei și/sau a sindromului nefrotic poate apărea la câteva zile sau chiar ani după inițierea tratamentului cu interferon. Întreruperea administrării interferonului duce, în general, la remisia completă a sindromului nefrotic; cu toate acestea, remisia este mai puțin constantă la cei cu FSGS colapsant sau FSGS NOS.

- **Inhibitori ai țintei mecanice ai rapamicinei (mTOR)**

Sirolimus a fost asociat cu proteinurie și FSGS colapsant. În plus, la pacienții tratați cu sirolimus au fost raportate cazuri rare de glomerulonefrită membranoproliferativă, MN și nefropatie IgA.

- **Inhibitori ai punctelor de control imun**

Nefrita lupică indusă de anticorpi a fost raportată la pacienții tratați cu inhibitorul punctelor de control, ipilimumab.

AGENȚI DE PLATINĂ

Cisplatină

Cisplatina este unul dintre cele mai frecvent utilizate medicamente antineoplazice și unul dintre cele mai nefrotoxice.

Cisplatina este asociată cu :

- leziuni renale acute (IRA) ,
- microangiopatie trombotică (MAT),
- hipomagneziemie,
- disfuncție tubulară proximală (de exemplu, sindromul Fanconi) și
- anemie disproporționată față de efectele mielosupresoare ale medicamentului.

Hidratarea este esențială pentru toți pacienții pentru a preveni nefrotoxicitatea indusă de cisplatină.

Patogeneză Mecanisme multiple contribuie la disfuncția renală după administrarea de cisplatină. Expunerea celulelor tubulare la cisplatină determină *leziuni ale celulelor tubulare și moarte celulară*. Un răspuns inflamator puternic, precum și leziuni ale vascularizației renale, au ca rezultat *vasoconstricție, flux sanguin redus și leziuni ischemice*. Împreună, aceste modificări duc la leziuni renale acute (IRA).

Prezentări clinice Cea mai importantă manifestare clinică a nefrotoxicității cisplatinei este *leziunea renală, care poate fi acută sau cronică*. Au fost descrise și alte manifestări renale, inclusiv *tulburări electrolitice, microangiopatie trombotică și anemie*.

Prevenirea nefrotoxicității O serie de măsuri sunt potențial utile pentru a preveni nefrotoxicitatea acută la cisplatină și boala renală cronică (BRC):

•Soluție salină intravenoasă și suplimente de magneziu

Soluția salină izotonică intravenoasă (IV) este administrată în general tuturor pacienților înainte și după terapia cu cisplatină pentru a induce diureză. Soluția și regimul optime de administrare IV sunt neclare.

Se recomandă o soluție constând din soluție salină izotonică plus *clorură de potasiu* și *sulfat de magneziu*, mai degrabă decât soluție salină izotonică singură sau soluție salină izotonică doar cu clorură de potasiu.

- **Evitarea nefrotoxinelor** La pacienții care primesc cisplatină, se întrerupe administrarea medicamentelor care pot crește riscul de nefrotoxicitate a cisplatinei, inclusiv *medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, aminoglicozidele și amfotericină B*.

De asemenea, încercăm să limităm expunerea la *substanța de contrast iodată intravasculară*, cu excepția cazului în care este necesară pentru o urgență sau o procedură care salvează viața.

- **Doze mai mici de cisplatină**

Dozele mai mici de cisplatină pot ajuta la prevenirea nefrotoxicității cisplatinei, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau alți factori de risc pentru toxicitate renală asociată cu cisplatină. Luarea în considerare a reducerii dozei trebuie discutată cu oncologul pacientului pentru a determina dacă această abordare poate fi adecvată fără a reduce eficacitatea terapeutică a cisplatinei.

Monitorizarea nefrotoxicității

Toți pacienții care primesc terapie cu cisplatină trebuie monitorizați pentru dezvoltarea nefrotoxicității. În general, pacienților trebuie să li se monitorizeze *creatinina serică* și *nivelurile de electroliti* (inclusiv *sodiu, potasiu, magneziu și fosfor*) după tratament.

De asemenea, trebuie efectuată periodic o analiză de urină, în special dacă există o creștere a concentrației de creatinină serică. Frecvența monitorizării poate varia în funcție de scenariul clinic și de practica instituțională.

Tratamentul nefrotoxicității

Întreruperea tratamentului cu cisplatină este adecvată la pacienții care dezvoltă IRA, în special la cei cu IRA moderată până la severă.

În general, pacienții cu tulburări electrolitice după administrarea de cisplatină sunt tratați cu suplimente adecvate.

Întreruperea tratamentului cu cisplatină nu este necesară în acest context, în special dacă cancerul pacientului este tratat eficient cu cisplatină sau dacă tratamentul cu cisplatină este potențial salvator sau prelungitor.

Cu toate acestea, întreruperea tratamentului cu cisplatină poate fi necesară dacă pacientul prezintă IRA concomitent sau dacă tulburările electrolitice sunt dificil de gestionat chiar și cu suplimente agresive.

Carboplatină

Atât în studiile experimentale, cât și în cele clinice, carboplatina este semnificativ mai puțin nefrotoxică decât cisplatină. Această creștere a siguranței poate reflecta stabilitatea sporită a carboplatinei, care are grupări carboxilat și ciclobutan în poziția cis, mai degrabă decât clorură.

Hipomagneziemia pare a fi cea mai frecventă manifestare a nefrotoxicității, deși apare mai rar decât în cazul cisplatinei.

A fost raportată IRA, în special la pacienții tratați anterior cu mai multe cure de cisplatină. Se presupune că *leziunea tubulară directă* care duce la *necroză tubulară acută* este mecanismul principal.

IRA asociată cu carboplatină, dovedită prin biopsie, a fost rareori raportată, cu cel puțin două cazuri documentate de nefrită interstițială acută.

Carboplatina poate provoca, de asemenea, *pierdere renală de magneziu*.

Oxaliplatină

Spre deosebire de cisplatină și carboplatină, toxicitatea renală semnificativă clinic (cum ar fi necroza tubulară acută) apare rar în cazul oxaliplatinei, un compus pe bază de platină de a treia generație, uneori în contextul hemolizei intravasculare mediate imun.

Datele limitate privind oxaliplatina sugerează că nu există o exacerbare a insuficienței renale ușoare preexistente în timpul tratamentului.

Oxaliplatina a fost asociată cu *MAT* (microangiopatia trombotică) în raportări rare de cazuri unice.

AGENȚI ALCHILANȚI

IFOSFAMIDĂ

Toxicitatea predominantă a ifosfamidei asupra tractului urinar este *cistita hemoragică*.

Ifosfamida poate provoca, de asemenea, *sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)*.

Nefrotoxicitatea este mai probabilă cu ifosfamida decât cu ciclofosfamida.

Se consideră că nefrotoxicitatea ifosfamidei apare din cauza *toxicității mitocondriale* și este caracterizată prin unul sau mai multe dintre următoarele semne de disfuncție tubulară proximală acută:

- *Acidoză metabolică* cu un deficit anionic normal (acidoză hipercloremică) datorată acidozei tubulare renale de tip 1 (distală) sau de tip 2 (proximală)
- *Hipofosfatemie* indusă de scăderea reabsorbției proximale de fosfat, care poate duce la rahitism la copii
- *Glucozurie renală, aminoacidurie* și o creștere marcată a excreției de *beta-2-microglobuline*, toate din cauza disfuncției proximale generalizate
- *Poliurie* datorată rezistenței la arginină vasopresină (AVP-R, cunoscută anterior sub numele de diabet insipid nefrogenic)
- *Hipokaliemie*, care poate fi severă, rezultată din pierderi urinare crescute de potasiu

Aceste date privind disfuncția tubulară provin predominant de la pacienții pediatrici tratați cu ifosfamidă;

Boala renală cronică (BRC) se poate dezvolta la 20% în urmărirea pe termen lung. Există puține date privind funcția renală pe termen lung la adulții care au primit ifosfamidă. Cu toate acestea, a fost descrisă o scădere persistentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) în

timp după doar un tratament cu ifosfamidă la adulți. Prevenirea și gestionarea nefrotoxicității cauzate de ifosfamidă sunt discutate în detaliu separat.

Patogeneză

Ifosfamida este un izomer structural sintetic al ciclofosfamidei, care a fost aprobat pentru utilizare concomitentă cu alte medicamente în tratamentul cancerului testicular metastatic cu celule germinale și al unor sarcoame (în special pediatrice).

De asemenea, este utilizată într-o varietate de scheme de chimioterapie combinată în alte câteva afecțiuni maligne la adulți și copii în multe țări din întreaga lume. Patogeneza nefrotoxicității ifosfamidei a fost atribuită metabolitului său *cloroacetaldehidă*, care este direct toxic pentru celulele tubulare renale.

Factori de risc

Factorii de risc pentru nefrotoxicitatea ifosfamidei la copii includ *doza cumulativă, vârsta mai mică, terapia anterioară sau concomitentă cu cisplatină și nefrectomia anterioară*. Datele privind factorii de risc la adulți sunt mai limitate, dar sunt în general în concordanță cu constatările de la copii; *vârsta înaintată și nivelurile mai scăzute de albumină serică* pot fi, de asemenea, factori de risc la adulți.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale nefrotoxicității ifosfamidei include:

- disfuncția tubulară proximală (sindrom asemănător Fanconi sau reabsorbție tubulară afectată a electroliților sau moleculelor individuale, cum ar fi fosfatul sau glucoza),
- leziuni renale acute (IRA),
- boli renale cronice (BRC) și, mai rar,
- poliurie datorată rezistenței la arginină vasopresină.

Monitorizarea nefrotoxicității

Toți pacienții care primesc terapie cu ifosfamidă trebuie monitorizați pentru dezvoltarea nefrotoxicității.

În general, pacienților trebuie să li se monitorizeze *creatinina serică* (și rata estimată de *filtrare glomerulară [eGFR]*) și *nivelurile de electroliți* (inclusiv sodiu, potasiu, bicarbonat, magneziu și fosfor) după fiecare ciclu de tratament cu ifosfamidă.

De asemenea, trebuie efectuată o analiză de urină (pentru screening pentru *glucozurie* și *proteinurie*), în special dacă există o creștere a nivelului de creatinină serică.

Frecvența monitorizării poate varia în funcție de scenariul clinic și de practica instituțională. Copiii și tinerii adulți care au supraviețuit cancerului și care au fost tratați cu ifosfamidă trebuie să fie supravegheați pe termen lung pentru nefrotoxicitate, având în vedere *asocierea dintre terapia cu ifosfamidă și nefrotoxicitatea cronică, incluzând reducerea RFG, proteinuria și disfuncția tubulară*.

Prevenirea nefrotoxicității

Principala metodă de prevenire a nefrotoxicității ifosfamidei este *limitarea dozei cumulative*. Alte strategii preventive, cum ar fi administrarea concomitentă de mesna sau N-acetilcisteină (NAC), au fost evaluate, dar eficacitatea nu este dovedită.

Gestionarea nefrotoxicității

- **Disfuncție tubulară proximală**

Pacienții cu disfuncție tubulară proximală (sindromul Fanconi) după terapia cu ifosfamidă trebuie tratați cu *suplimentarea adecvată a electroliților* pe cale orală sau intravenoasă (IV), în funcție de severitatea deficitului.

Pacienții cu dovezi de *acidoză tubulară renală* ar trebui să primească terapie alcalină (de exemplu, bicarbonat de sodiu) pentru a corecta acidoza metabolică. Întreruperea tratamentului cu ifosfamidă nu este de obicei necesară în acest context, mai ales dacă cancerul este tratat eficient cu ifosfamidă sau tratamentul cu ifosfamidă este potențial salvator.

Cu toate acestea, întreruperea tratamentului cu ifosfamidă poate fi necesară *dacă pacientul prezintă IRA concomitent* sau dacă tulburările electrolitice sunt dificil de gestionat chiar și cu suplimentare agresivă.

- **Insuficiență renală acută**

Abordarea generală a tratamentului IRA după terapia cu ifosfamidă este aceeași ca și cea pentru alte cauze de IRA.

- **Boală renală cronică**

Pacienții care dezvoltă IRC după terapia cu ifosfamidă ar trebui tratați similar pacienților cu alte cauze de IRC.

CICLOFOSFAMIDĂ

Principala toxicitate urologică a ciclofosfamidei este *cistita hemoragică*.

Principalul efect renal al ciclofosfamidei este *hiponatremia*, care se datorează unui efect crescut al hormonului antidiuretic (SIADH) care afectează capacitatea rinichiului de a excreta apă.

Greața indusă de chimioterapie poate juca, de asemenea, un rol contributiv, deoarece *greața* este un *stimul puternic pentru eliberarea hormonului antidiuretic*.

Hiponatremia este de obicei observată la pacienții care primesc doze mari de ciclofosfamidă intravenoasă (IV) (de exemplu, 30 până la 50 mg/kg sau 6 g/m² în contextul transplantului de celule stem hematopoietice).

Deși mai puțin frecventă, hiponatremia poate apărea și în cazul terapiei orale sau cu doze intravenoase mai mici (de exemplu, 10 până la 15 mg/kg) administrate ca terapie puls în boli autoimune, cum ar fi nefrita lupică.

Hiponatremia apare de obicei acut și se rezolvă în aproximativ 24 de ore de la întreruperea administrării medicamentului.

Hiponatremia reprezintă o problemă deosebită pentru pacienții cărora li se administrează doze mari de ciclofosfamidă intravenoasă, care sunt adesea supraîncărcați cu lichide pentru a preveni cistita hemoragică.

Combinăția dintre efectul crescut al hormonului antidiuretic și aportul crescut de apă poate duce la hiponatremie severă, uneori fatală, în decurs de 24 de ore.

Această complicație poate fi redusă la minimum prin utilizarea de soluții saline izotonice, mai degrabă decât a soluțiilor hipotonice, pentru a menține un debit urinar ridicat.

Cu toate acestea, hiponatremia se poate agrava chiar și cu administrarea de soluție salină izotonică.

ANTIMETABOLIȚI

Metotrexat

Metotrexatul în doze mai mici de 0,5 până la 1 g/m² nu este de obicei asociat cu toxicitate renală, cu excepția cazului în care există o afectare preexistentă a funcției renale.

Prin contrast, metotrexatul intravenos (IV) în doze mari (1g-15 g/m²) poate precipita în tubuli și poate induce leziuni tubulare; prezintă un risc deosebit pacienții cu depleție de volum și cei care excretă urină acidă.

Menținerea unui debit urinar adecvat și a alcalinizării va reduce probabilitatea precipitării metotrexatului.

Metotrexatul poate produce, de asemenea, o *scădere tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară (RFG)*, cu recuperare completă în decurs de șase până la opt ore de la întreruperea administrării medicamentului.

Mecanismul responsabil pentru această afectare funcțională a rinichilor implică *constricția arteriolară aferentă sau constricția celulelor mezangiale*, care produce o suprafață capilară glomerulară redusă și o perfuzie și presiune capilară glomerulară diminuată.

Metotrexatul a fost, de asemenea, asociat cu *sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)*.

Pemetrexed

Pemetrexed este un derivat al metotrexatului, aprobat pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici avansat și al mezoteliomului pleural.

Pemetrexed a fost asociat cu afectare renală (inclusiv *necroză tubulară acută, edem interstițial, acidoză tubulară renală și rezistență la arginină vasopresină* [AVP-R, cunoscut anterior sub numele de diabet insipid]).

Se consideră că riscul de afectare renală acută (IRA) este scăzut (1 - 5%), dar au fost raportate riscuri mai mari de către alții (21 - 54%), în principal la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici tratați cu chimioterapie combinată care include pemetrexed.

Au fost raportate *creșteri mai lente ale creatininei* în timpul tratamentului cu pemetrexed, o *reducere ≥25% a eGFR* în timpul terapiei.

Mecanismele leziunilor renale mediate de pemetrexed nu sunt complet înțelese, dar mai multe rapoarte sugerează *leziuni tubulare* datorate poliglutamării pemetrexed, retenției poliglutamaților intracelulari și afectării sintezei acidului nucleic.

Afectarea funcției renale la momentul inițial pare a fi un factor de risc pentru IRA, iar expunerea cumulativă este importantă.

Nefrotoxicitatea pemetrexed se rezolvă lent; unele cazuri pot să nu fie reversibile.

Gemcitabină

Gemcitabina este un antagonist al pirimidinei specific ciclului celular; deși rară, gemcitabina poate provoca o *IRA severă*, cu *anemie hemolitică microangiopatică* (microangiopatie trombotică [MAT], denumită anterior purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic [TTP-HUS]).

Incidența variază de la 0,02% la 1,4%, iar în unele rapoarte, riscul este cel mai mare la cei care au primit doze cumulative de gemcitabină peste 20 g/m².

Terapia anterioară cu mitomicină C poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea MAT.

Diagnosticul de MAT trebuie luat în considerare la un pacient care dezvoltă *anemie hemolitică Coombs-negativă, trombocitopenie, IRA, hipertensiune arterială severă și/sau constatări neurologice în timp ce primește gemcitabină*.

Proteinuria este frecventă, dar este posibil să nu apară la toți pacienții cu MAT.

Tratamentul MAT include întreruperea tratamentului și îngrijirea de susținere.

MEDICAMENTE IMUNOMODULATOARE

Medicamentele imunomodulatoare imide (IMiD), care includ *talidomida, lenalidomida și pomalidomida*, sunt utilizate pentru tratamentul mielomului multiplu recidivat sau recurent, o boală care este frecvent asociată cu insuficiență renală.

Talidomida

Talidomida, un IMiD de primă generație, este metabolizată prin hidroliză nonenzimatică, iar <1% din medicamentul nemodificat este excretat în urină.

În jur de 8 % din pacienți au prezentat o creștere > 50% a creatininei serice; cu toate acestea, afectarea renală a fost atribuită progresiei bolii subiacente și nu toxicității legate de medicament.

În practica clinică, utilizarea talidomidei *nu a fost asociată* cu leziuni renale acute (IRA) semnificative clinic. Cu toate acestea, există raportări de *hiperkaliemie* altfel inexplicabilă la pacienții cu mielom tratați cu talidomidă.

Lenalidomidă

Lenalidomida este un analog al talidomidei care, spre deosebire de talidomida, este excretat predominant în urină sub formă de medicament nemodificat.

Au fost raportate cazuri de IRA indusă de lenalidomidă, inclusiv un caz de nefrită interstițială acută dovedită prin biopsie.

Pomalidomida

Pomalidomida este un IMiD de a doua generație utilizat pentru tratamentul mielomului multiplu și al sarcomului Kaposi.

Pomalidomida este metabolizată predominant de ficat.

Într-unul dintre cele trei studii care au evaluat eficacitatea sa în mielomul multiplu, incidența toxicității renale de gradul 3 - 4 a fost de 5,9%.

INHIBITORI AI PROTEAZOMULUI

Inhibitorii proteazomilor blochează acțiunea proteazomilor, care sunt complexe enzimatice responsabile de degradarea proteinelor intracelulare. Acești agenți au fost aprobați pentru utilizare în tratamentul mielomului multiplu.

Carfilzomib

Au fost raportate creșteri ale creatininei la până la 25% dintre pacienții tratați cu carfilzomib: Mecanismele potențiale pentru IRA la pacienții tratați cu carfilzomib includ cauze prerenale (de exemplu, *hipovolemie*), sindrom asemănător *lizei tumorale* sau *necroză tubulară acută*. Microangiopatia trombotică (MAT) a fost descrisă și la pacienții tratați cu carfilzomib. Într-o serie de cazuri, timpul median dintre inițierea tratamentului cu medicamentul și diagnostic a fost de 21 de zile (interval 5 zile - 17 luni), iar majoritatea au prezentat o rezoluție completă a MAT după întreruperea inhibitorului proteazomului.

NEFROTOXICITATEA AGENȚILOR CU ȚINTĂ MOLECULARĂ ȘI A IMUNOTERAPIEI

Unii agenți cu țintă moleculară și imunoterapii care sunt utilizate pentru tratarea cancerului au fost asociate cu complicații renale semnificative.

AGENȚI CU ȚINTĂ MOLECULARĂ

●Agenți antiangiogenici

Inhibitorii angiogenezei sunt utilizați pentru a trata o varietate de tipuri de cancer, cum ar fi carcinomul renal și cancerul colorectal, printre altele.

Acești agenți, care blochează calea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), includ următorii:

● Inhibitori ai ligandului, care se leagă și inhibă legarea ligandului la receptorul VEGF (VEGFR), prevenind astfel activarea receptorului. Exemplele includ *bevacizumab* (sau alte biosimilare), *ramucirumab* și *aflibercept*.

- *Bevacizumab*
- *Ramucirumab* și
- *Aflibercept*

● Inhibitori ai tirozin kinazei receptorului (TKI), care blochează domeniul intracelular al VEGFR.

Exemplele include:

- sunitinib,
- sorafenib,
- pazopanib,
- ponatinib,
- axitinib,
- cabozantinib,
- lenvatinib,
- regorafenib,
- vandetanib,
- cabozantinib,
- tivozanib
- fruquintinib.

Efectele specifice clasei nefrotoxice ale agenților antiangiogenici includ:

- Proteinurie/sindrom nefrotic

Incidența generală a proteinuriei variază între 21 și 63%, dar proteinuria severă (gradul 3 sau 4) este mai puțin frecventă.

Pacienții tratați cu acești agenți trebuie monitorizați intermitent pentru proteinurie; întreruperea tratamentului poate fi indicată pentru proteinurie moderată până la severă.

- Microangiopatie trombotică (MAT)

MAT este rară, dar a fost raportată în cazul utilizării unor agenți antiangiogenici specifici (de exemplu, *bevacizumab*, *sorafenib*).

Pacienții pot prezenta *hemoliză microangiopatică*; manifestări numai la nivelul rinichilor, *inclusiv leziuni renale acute (IRA)* și/sau *hipertensiune arterială*, sau *proteinurie singură*; sau un sindrom MAT mai sistemic.

Întreruperea administrării agentului cauzator este critică, deoarece MAT indusă de medicamente poate fi fatală.

Proteinurie/sindromul nefrotic

Proteinuria este un efect de clasă al tuturor inhibitorilor VEGF. *Bevacizumab*, *ramucirumab*, *aflibercept* și *inhibitorii de tirozin kinază (TKI)* cu *molecule mici* produc proteinurie asimptomatică, provocând ocazional sindrom nefrotic.

Factorii de risc pentru proteinurie cauzată de inhibitorii VEGF includ:

- diabetul zaharat,
- boala coronariană,
- insuficiența cardiacă congestivă,
- anemia (hemoglobină <11 g/dl) și
- rată de filtrare glomerulară estimată la momentul inițial mai mică.

Hipertensiunea arterială însoțește frecvent proteinuria.

Incidența generală a proteinuriei ușoare la pacienții tratați cu *bevacizumab* variază de la 21%-63%. Cu toate acestea, proteinuria de gradul 3 sau 4 (definită ca 3+ pe banda de testare, >3,5 g de proteine/24 de ore sau sindromul nefrotic) afectează aproximativ 2% dintre pacienții tratați.

Incidența proteinuriei nu este mai mare la pacienții care primesc perfuzii mai scurte cu *bevacizumab* (adică 10 - 90 de minute).

Informațiile de prescriere din Statele Unite pentru *bevacizumab* recomandă monitorizarea intermitentă pentru dezvoltarea proteinuriei, dar nu oferă recomandări specifice, cu excepția întreruperii temporare a administrării medicamentului dacă excreția de proteine este >2 g pe 24 de ore și întreruperea permanentă a tratamentului în caz de sindrom nefrotic.

Se recomandă analize de urină inițiale și periodice în timpul tratamentului cu *pazopanib*, *lenvatinib*, *axitinib* și *tivozanib*, cu întreruperea sau întreruperea tratamentului pentru

pacienții care dezvoltă proteinurie moderată până la severă (definită ca ≥ 3 g pe 24 de ore pentru pazopanib și ≥ 2 g pe 24 de ore pentru lenvatinib și tivozanib, dar nedefinită pentru axitinib).

Nu există ghiduri pentru alți inhibitori de tirozin kinază (TKI) ai factorului de creștere endotelio vascular (VEGF);

Totuși, bunele practici clinice dictează evaluarea inițială și periodică a proteinuriei și pentru acești agenți.

- **Inhibitori CDK4/6**

Inhibitorul kinazei 4 și 6 dependente de ciclină (CDK4/6), *abemaciclib*, determină creșterea nivelului de creatinină serică la 10%-25% dintre pacienți, ceea ce este probabil legat de inhibarea secreției tubulare de creatinină.

Aceste niveluri de creatinină rămân de obicei ridicate în timpul terapiei și revin la normal la întreruperea tratamentului.

- **Inhibitori EGFR**(*cetuximab* și *panitumumab*)

Hipomagneziemia este frecventă în cazul anticorpilor monoclonali anti-receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) .

Alte tulburări electrolitice (cum ar fi *hiponatremia*, *hipocalcemia*, *hipomagneziemia*, *hipokaliemia* și *hipofosfatemia*) au fost raportate în cazul tuturor inhibitorilor de tirozin kinază ai EGFR.

Pentru pacienții care primesc *osimertinib*, se recomandă obținerea determinărilor inițiale ale creatininei și cistatinei C ale eGFR înainte de inițierea tratamentului, dacă este posibil, având în vedere posibilitatea unei creșteri a creatininei serice cu acest agent.

- **Inhibitori FGFR** Hiperfosfatemia este un efect de clasă al inhibitorilor receptorului factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR) (*erdafitinib*, *futibatinib*, *pemigatinib*).

Hiperfosfatemia poate duce la *mineralizarea țesuturilor moi*, *calcificări cutanate*, *calcinoză* și *calcifilaxie non-uremică*.

Deși hiperfosfatemia apare la peste 60% dintre pacienții tratați, aceasta este în general ușoară (gradul 1 sau 2 (tabelul 3)).

În general, hiperfosfatemia apare la scurt timp după inițierea tratamentului (în medie 15 până la 20 de zile) și poate fi gestionată cu o dietă săracă în fosfat, administrare concomitentă de chelatori de fosfat, reducerea dozei și/sau întreruperea dozei.

Deși a fost raportată și hipofosfatemia, aceasta ar fi putut rezulta din utilizarea continuă a unei diete sărace în fosfat sau a chelatorilor de fosfat pentru hiperfosfatemie în perioadele fără tratament sau din efectele de feedback negativ asupra homeostaziei fosfatului.

IMUNOTERAPIE

- **Terapie celulară** Celulele T modificate cu receptorul antigenului himeric (CAR) și angajatorii bispecfici ai celulelor T (BiTE) pot provoca sindrom de eliberare a citokinelor

(CRS) și IRA. Tulburări electrolitice au fost raportate și atunci când terapiile celulare duc la SLT, inclusiv hiperfosfatemie și hiperkaliemie.

Terapia CAR-T duce, de asemenea, la hipokaliemie și hipofosfatemie în prima săptămână, din cauza expansiunii celulare rapide.

- **Inhibitori ai punctelor de control imun** – Inhibitorii punctelor de control imun (ICI) au un spectru unic de efecte secundare denumite evenimente adverse legate de imunitate; *nefrita interstițială acută* (NAI) este cel mai frecvent eveniment advers renal.

Caracteristici clinice [Nefrita interstițială acută(NIA)]

- *Manifestări clinice*

Pacienții cu NIA pot prezenta semne și simptome nespecifice asociate cu leziunea renală acută (IRA).

Pot fi prezente semne și simptome ale unei reacții de tip alergic, inclusiv *erupție cutanată, febră și eozinofilie*, deși doar 10% dintre pacienți prezintă triada completă de erupție cutanată, febră și eozinofilie.

- *Constatări de laborator*

Pacienții prezintă, în general, o *creștere a concentrației de creatinină plasmatică*, care (dacă este indusă de medicament) este legată temporal de administrarea medicamentului cauzator.

Afectare tubulointerstițială, cum ar fi sindromul Fanconi (manifestat ca *acidoză metabolică* fără lacună anionică, *hipokaliemie sau hipofosfatemie*), poate fi prezenta, dar rareori domină tabloul clinic.

Sedimentul urinar dezvăluie de obicei leucocite sau cilindri de leucocite, deși se pot observa și globule roșii.

Eozinofilele urinare pot fi prezente, dar nu au specificitatea și sensibilitatea necesare pentru a exclude sau a diagnostica NIA.

Excreția de proteine este de obicei crescută doar ușor sau moderat.

TULBURĂRI ELECTROLITICE LA PACIENȚII CU CANCER

Tulburările electrolitice sunt frecvent observate la pacienții cu tumori maligne. Uneori tulburările electrolitice pot fi cauzate de cancer (de exemplu, sindroame paraneoplazice) sau de tratamentul acestuia.

Tulburări electrolitice false

Mai mulți electroliți pot fi crescuți sau scăzuți în mod eronat din cauza diferitelor anomalii de laborator artificiale. Acest efect de laborator poate complica interpretarea și gestionarea unor pacienți cu cancer.

Pseudohiponatremia, pseudohipokaliemia, pseudohiperkaliemia, pseudohipofosfatemia și pseudohiperfosfatemia sunt exemple ale acestui fenomen. Recunoașterea acestor forme de tulburări pseudoelectrolitice este necesară pentru a preveni intervențiile incorecte și potențial letale.

Hiponatremie

Hiponatremia este cea mai frecventă tulburare electrolitică întâlnită la pacienții cu tumori maligne, apărând la până la 47% dintre pacienții spitalizați cu cancer.

Există două mecanisme majore ale hiponatremiei la pacienții cu cancer:

- *Hipovolemia* datorată pierderilor de lichide gastrointestinale, aportului oral deficitar și/sau depleției volumului circulant eficient (cum ar fi în cazul ascitei, insuficienței cardiace sau cirozei).
- *Sindromul hormonului antidiuretic inadecvat (SIADH)*. SIADH poate rezulta din producția ectopică de hormon antidiuretic (ADH) de către tumori maligne:
 - ✓ *cancerul pulmonar cu celule mici,*
 - ✓ *tumorile capului și gâtului și*
 - ✓ *tumorile cerebrale primare sau secundare.*
- În plus, SIADH poate fi indus prin administrarea intravenoasă de doze mari de:
 - ✓ ciclofosamidă și
 - ✓ alcaloizii vinca: vincristină sau vinblastină.

Hipernatremie Tulburările arginină-vasopresină (cunoscute anterior sub numele de diabet insipid), cu poliurie și polidipsie, pot apărea la pacienții cu cancer.

Hipernatremie se va dezvolta dacă pacientul nu are acces la apă sau nu poate bea apă:

- **Malignitățile primare sau secundare din creier** (cel mai adesea, cancer pulmonar, leucemie sau limfom) pot implica regiunea hipotalamo-hipofizară și *pot duce la deficit de arginină vasopresină (AVP-D, cunoscut anterior sub numele de diabet insipid central)*;
- **Neurochirurgia pentru tumorile cerebrale** este, de asemenea, o cauză importantă.
- **Hipercalcemia** la pacienții cu cancer poate duce la rezistență reversibilă la arginină vasopresină (AVP-R, cunoscut anterior sub numele de diabet insipid nefrogenic).

Hipercalcemia Hipercalcemia este o complicație relativ frecventă a malignității, cauzată cel mai adesea de eliberarea peptidei legate de hormonul paratiroidian (PTHrP) sau de osteoliza locală (mediată de citokine).

Rareori, hipercalcemia se datorează producției ectopice de 1,25-dihidroxitamină D (calcitriol) la pacienții cu limfom.

Tumorile care secretă PTHrP includ:

- carcinoamele cu celule scuamoase;
- carcinomul renal (RCC);
- adenocarcinoamele de sân,
- prostată
- ovar
- anumite limfoame.

Mecanismele osteolitice locale sunt observate în mielom multiplu, limfoame și cancer mamar.

Tratamentul hipercalcemiei asociate cancerului se concentrează pe *hidratarea intravenoasă agresivă* pentru a crește excreția renală de calciu și pentru a trata depleția volumică concomitentă, urmată de *terapie fie cu un bifosfonat, calcitonină, fie cu denosumab* pentru a reduce eliberarea osoasă de calciu.

Pacienții cu funcție renală anormală care primesc denosumab trebuie monitorizați îndeaproape pentru hipocalcemie.

Glucocorticoizii pot fi utilizați la pacienții cu limfom și supraproducție endogenă de calcitriol.

O concentrație serică totală anormală de calciu în prezența unei concentrații normale de calciu ionizat (pseudohipercalcemie) poate apărea la pacienții cu mielom multiplu.

Hipokaliemia

Hipokaliemia poate rezulta din:

- pierderi gastrointestinale (datorate vărsăturilor sau diareei induse de chimioterapie) sau
- din pierderi renale datorate:
 - ifosfamidei,
 - cisplatinei sau
 - diureticelor sau,
 - la unii pacienți cu leucemie, asociate cu lizozimuriei

Hipokaliemia poate fi cauzată și de *secreția paraneoplazică de hormon adrenocorticotrop ectopic (ACTH)* în contextul tumorilor neuroendocrine, cel mai frecvent apărute în plămân (tumori carcinoide bronșice), cancer pulmonar cu celule mici, adenocarcinoame pulmonare și tumori medulare tiroidiene.

Hipokaliemia falsă (pseudohipokaliemia) poate apărea la pacienții cu un *număr mare de celule sanguine metabolic active*, cum ar fi cei cu leucemie mieloidă acută și leucocitoză marcată.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia poate rezulta din *insuficiența renală* de orice cauză sau din *sindromul de liză tumorală (SLT)*, care este, de asemenea, însoțit de hiperfosfatemie, hipocalcemie și hiperuricemie.

O importanță deosebită la această populație de pacienți este pseudohiperkaliemia, de obicei în contextul *leucocitozei* sau *trombocitozei marcate*.

Aceasta se datorează unei deplasări a potasiului din trombocite sau leucocite după o recoltare de sânge și când s-a format un *cheag de sânge*.

Măsurarea nivelurilor de potasiu *într-o probă de plasmă*, mai degrabă decât într-o probă de ser, trebuie luată în considerare la pacientul cu trombocitoză sau leucocitoză marcată pentru a evita această apariție.

Hipofosfatemie Hipofosfatemia poate apărea la pacienții cu cancer care dezvoltă *disfuncție tubulară proximală* din cauza lanțurilor ușoare toxice din mielomul multiplu.

La acești pacienți, *hipofosfatemia* poate fi însoțită de alte anomalii, inclusiv *glucozurie*, *hipouricemie*, *aminoacidurie* și *acidoză tubulară renală* (sindromul Fanconi).

Hipofosfatemia este, de asemenea, un efect secundar frecvent al *imatinibului*, un agent molecular țintit, utilizat pentru tratamentul leucemiei mieloide cronice și al tumorilor stromale gastrointestinale.

O afecțiune rară și indolentă care duce la hipofosfatemie este *sindromul osteomalaciei induse de tumoră sau osteomalaciei oncogene*, în care producția tumorală de factori fosfaturici, cum ar fi *factorul de creștere a fibroblastelor (FGF)-23*, are ca rezultat pierderea renală de fosfat și osteomalaci.

Majoritatea tumorilor maligne asociate cu acest sindrom sunt tumori mezenchimale (de exemplu, *condrosarcom*, *osteoblastom* și *tumoră fibroasă solitară/hemangiopericitom*). Pilonul principal al terapiei pentru acest sindrom este rezecția tumorii, deși anticorpul monoclonal care vizează FGF-23 se pot dovedi a fi o alternativă eficientă.

Hiperfosfatemie

Hiperfosfatemia poate apărea la *pacienții cu SLT* și este cauzată de eliberarea de fosfat intracelular din celulele tumorale lizate.

La pacienții cu *mielom multiplu* și *macroglobulinemie Waldenström*, proteinele monoclonale circulante pot interfera cu măsurarea de laborator a fosfatului, rezultând niveluri serice de fosfat crescute în mod fals (pseudohiperfosfatemie).

Hipomagneziemie

Disfuncția tubulară cauzată de medicamentele chimioterapice, în special cisplatină, ifosfamidă și inhibitorii căii receptorului factorului de creștere epidermală (EGFR), poate duce la *pierdere urinară de magneziu și hipomagneziemie*.

În special în cazul cisplatinei, aceasta poate persista ani de zile după administrarea medicamentului.

Bibliografie

1. Mitchell H Rosner, MD Mark A Perazella, MD, MS, FASN, Overview of kidney disease in patients with cancer, last updated: May 06, 2026, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-kidney-disease-in-patients-with-cancer>
2. Jaime R Merchan, MD, MMSc Kenar D Jhaveri, MD Meghan E Sise, MD, MS, Nephrotoxicity of molecularly targeted agents and immunotherapy, last updated: Sep 04, 2026, <https://www.uptodate.com/contents/nephrotoxicity-of-molecularly-targeted-agents-and-immunotherapy>
3. Jaime R Merchan, MD, MMSc Kenar D Jhaveri, MD Meghan E Sise, MD, MS, Nephrotoxicity of chemotherapy and other cytotoxic agents, last updated: May 18,

2026, <https://www.uptodate.com/contents/nephrotoxicity-of-chemotherapy-and-other-cytotoxic-agents>

4. Jaime R Merchan, MD, MMScKenar D Jhaveri, MDMeghan E Sise, MD, MS, Nephrotoxicity of molecularly targeted agents and immunotherapy, last updated: Sep 04, 2026, <https://www.uptodate.com/contents/nephrotoxicity-of-molecularly-targeted-agents-and-immunotherapy>

Autori: Dr Plesan Dragos Mihai, Dr Plesan Constantin/ultima revizuire:17 10 2026