

# Bubrežna funkcija tijekom i nakon onkološkog liječenja

Slaven Abdović\*

Smanjenje renalne parenhimske rezerve, akutna i kronična bubrežna bolest (CKD), terminalno renalno zatajenje i tubulointersticijske bolesti česte su komplikacije onkološke bolesti djeteta. Bolje preživljenje u zadnja dva desetljeća povećalo je zanimanje za kasne komplikacije na mokraćnom sustavu. One nastaju kao posljedica nefrektomije, radioterapije, kemoterapije te zbog komplikacija osnovne bolesti (npr. sepsa) ili primjene nefrotoksičnih lijekova (npr. nesteroidnih protuupalnih lijekova, amfotericina B i aminoglikozida). Isto tako povećao se i interes za prevencijom i pravovremenim liječenjem akutne bubrežne bolesti kako bi se smanjio mortalitet i ireverzibilni gubitak dijela bubrežne funkcije.

Dugoročne posljedice možemo podijeliti na glomerularne, tubularne i nastanak arterijske hipertenzije. U glomerularne spada smanjenje stope glomerularne filtracije (GFR), tj. razvoj kronične bubrežne bolesti, koja se kod djece starije od 2 godine definira kad je  $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (1). Obzirom da kod djece mortalitet raste kad je  $GFR < 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , Delanaye i sur. predlažu ovu granicu za definiranje CKD kod osoba mlađih od 40 godina (2). Proteinurija, tj. albuminurija ( $\geq 3 \text{ mg/mmol}$  kreatinina) se također svrstava u glomerularne komplikacije i neovisan je čimbenik rizika progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije u više neovisnih pedijatrijskih studija (ESCAPE pokus, Italkid projekt i CKiD studija). Epidemiološke studije u preživjelih pedijatrijskih onkoloških pacijenata (N=943) potvrdile su statistički značajno ( $p < 0,001$ ) veću zastupljenost CKD (6,6%) u usporedbi sa zdravim kontrolama (0,2%, N=1/500). Ista studija je potvrdila i veću zastupljenost ( $p < 0,001$ ) albuminurije koja je iznosila 16,4% u ispitanika za razliku od 1,2% u kontrola (3). Nefrektomija, monoterapija ifosfamidom ili cisplatinom te kombinirana terapija ifosfamidom i karboplatinom su značajno povećali omjere šanse za nastanak albuminurije ili CKD. To je bilo izraženije i u ispitanika starije dobi u trenutku dijagnoze, kod dugoročnog praćenja nalaza ili ukoliko je bila prisutna hipertenzija kao komorbiditet. Ovi nalazi se svakako mogu protumačiti manjom mogućnosti kompenzatorne hipertrofije renalnog parenhima i ranije potvrđenu ulogu hipertenzije u razvoju i progresiji kronične bubrežne bolesti (4). Time se ističe potreba za dugoročnim praćenjem

djece i adolescenata koji su preživjeli onkološku bolest i važnost redovite kontrole tlaka te ciljanog liječenja hipertenzije kod CKD ( $< 50$ . centila tlaka kod proteinurije ili  $< 75$ . centila ako nema proteinurije). U tablici 1 i 2 prikazane su preporučeni intervali praćenja testova bubrežne funkcije kao i potrebni nalazi, a s ciljem kontrole komplikacija CKD-a.

S druge strane, procjena glomerularne filtracije (bilo u pitanju procjene renalne parenhimske rezerve, akutne bubrežne ozljede ili stupnja CKD) može biti otežana i opterećena obzirom na smanjenu mišićnu masu u onkoloških pacijenata (pa serumski kreatinin može pokazivati lažno više vrijednosti GFR), hematološku bolest ili manju životnu dob (pa cistatin C može biti lažno visok i nepouzdan u procjeni GFR). U tim okolnostima, preporučuje se odrediti GFR izračunom klirensa inulina, ili ako nije dostupan, odrediti klirens radiofarmaka DTPA. Osobito je važno valjano procijeniti GFR u pacijenata sa solitarnim bubregom, hipertenzijom, proteinurijom ili u pacijenata koji su preboljeli akutnu bubrežnu ozljedu tijekom kemoterapijskog liječenja. To je bitno radi izračuna adekvatne doze sljedeće kemoterapije, primarno kod primjene cisplatine, karboplatine, ifosfamida, ciklofosfamida, metotreksata ili kod amfotericina B koji su poznato nefrotoksični, a s ciljem smanjenja rizika akutne bubrežne ozljede ili ireverzibilnog pogoršanja stupnja CKD.

U tubularne dugoročne komplikacije ubrajaju se renalni gubitak elektrolita (K, P, Mg), tubularna proteinurija (tj. proteinurija proteina male molekularne mase, poput alfa-1-mikroglobulina) i metabolička acidoza. Objavljene epidemiološke studije su prikazale kako osobe koje su preživjele onkološku bolest češće imaju suplementaciju magnezijem (2,0 vs. 0%), kalijem (0,9% vs. 0%) i tubularnu proteinuriju (20,1% vs. 0,4%) u usporedbi sa zdravim kontrolama (5). U istoj studiji metabolička acidoza je u ispitanika bila zastupljena u 2,5% ispitanika. U onkoloških pacijenata, osobito onih koji su imali kemoterapijske postupke s ranije navedenim nefrotoksič-

\* Odjel za nefrologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Klaićeva 16

**Adresa za dopisivanje:**

Dr. sc. Slaven Abdović, dr. med., Ul. V. Klaića 16, 10000 Zagreb,  
e-mail: sabdovic@gmail.com

TABLICA 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti

Stadij (GFR mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Učestalost praćenja
G1-2 (>60)	1x godišnje
G3 (30-59)	svakih 6 mjeseci
G4 (15-29)	svaka 3 mjeseca
G5 (<15) i ESRD	1x mjesečno

GFR = stopa glomerularne filtracije; G5 = renalno zatajenje; ESRD = terminalno renalno zatajenje (G5 kod kojeg se provodi bubrežno nadomjesno liječenje)

TABLICA 2. Komplikacije kronične bubrežne bolesti i testovi u evaluaciji istih

Komplikacija	Testovi
Pad glomerularne filtracije	urea, kreatinin, cistatin C
Hipertenzija i hipervolemija	RR, KMAT, NT-proBNP, diureza
Proteinurija	proteini/kreatinin u porciji urina, albumin/kreatinin u porciji urina
Metabolička acidoza	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Hiperkalemija	K
Anemija	KKS, Fe, UIBC, TIBC, TSAT, feritin
Mineralno-koštana bolest	Ca, P, vitamin D, PTH
Rast	TM, TV, BMI

RR = krvni tlak; KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (Holter tlaka); TM = tjelesna masa; TV = tjelesna visina; BMI = indeks tjelesne mase

nim lijekovima, potrebno je u sklopu nefrološkog praćenja kontrolirati i nalaze radi dijagnostike tubularnog oštećenja a koji su navedeni u tablici 3.

Hipertenzija kao dugoročna komplikacija onkološke bolesti je zamijećena u 16,3% ispitanika, osobito u pacijenata s nefroblastomom, neuroblastomom, feokromocitomom ili tumorima CNS-a (6). Radioterapija abdomena ili cijelog tijela povećavala je omjere šanse za 2,2x odnosno 3,0x. Kako bi izbjegli maskiranu hipertenziju i bolje pratili rizike budućeg nastanka povišenog krvnog tlaka preporučuje se raditi kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Povišen udio tlakova iznad gornje granice ili izostanak noćnog pada tlaka su znakovi koji ukazuju na potrebu redovitog praćenja tlaka, eventualne korekcije životnih navika i tjelesne mase, a povišene prosječne vrijednosti tlakova na potrebu antihipertenzivnog liječenja prema prihvaćenim smjernicama za liječenje hipertenzije u djece (7).

Konačno, svaka akutna bubrežna ozljeda (AKI) može utjecati na pojavnost dugoročnih renalnih komplikacija i potrebno ju je adekvatno prevenirati i liječiti. Hipoperfuzija bubrega, opstrukcija urotakta tumorom, izravna renalna ozljeda nefrotoksičnim lijekovima, tumorom ili sepsom su vodeći uzrok AKI-ja u ovih pacijenata. Osnovni dijagnostički testovi su izračun frakcijske ekskrecije natrija (ili ureje ako je dijete na terapiji furosemidom), a niske vrijednosti govore u prilog prerrenalne ozljede i potrebe za adekvatnom hidracijom – u pravilu parenteralnom. Drugi test koji je potrebno učiniti je

TABLICA 3. Pretrage u evaluaciji tubularnog oštećenja bubrega

Pretraga	Objašnjenje
ABS (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) i pH urina Na, Cl (serum i mokraća)	Analiza metaboličke acidoze, anionskog procjepa seruma i mokraće
Serumski kreatinin, K, P, Mg i osmolalnost Kreatinin, K, P, Mg i osmolalnost u porciji urina	Testovi kod utvrđivanje renalne etiologije hipokalemije, hipomagnezijemije i hipofosfatemije
Alfa-1-mikroglobulin u porciji urina	Evaluacija tubularne proteinurije
FeMg	Frakcijska ekskrecija magnezija u evaluaciji hipomagnezijemije
TTKG	Transtubularni gradijent kalija u evaluaciji hipokalemije
TmPGFR	Evaluacija renalnog transporta fosfata

ultrazvučni pregled urotakta radi evaluacije postrenalne etiologije kao posljedice uropatije i potrebe za postavljanjem urinarnog katetera i akutnim kirurškim zbrinjavanjem. U procjeni stupnja akutnog oštećenja potrebno je koristiti validirane pedijatrijske skale poput pRIFLE, AKIN ili KDIGO skale. U pravilu je akutno bubrežno nadomjesno liječenje primjenom kontinuiranih metoda venovenske hemodijalize ili hemodijafiltracije indicirano zbog komplikacija sepse u 30% pacijenata, preopterećenja vodom, sindroma tumorske lize ili kod terapije nefrotoksičnim lijekovima s otežanom eliminacijom, poput metotreksata. Pacijenti na metodama kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja imaju viši mortalitet koji u studijama iznosi i do 22%, dulje trajanje hospitalizacije i veće troškove, što naglašava važnost prevencije, adekvatne i pravovremene dijagnoze AKI-ja i optimalne nadomjesne terapije.

## LITERATURA

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105:S117–314.
2. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1785–805.
3. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, et al. The Dutch Childhood Cancer Survivor Study (DCCSS)-LATER 2 kidney analysis examined long-term glomerular dysfunction in childhood cancer survivors. *Kidney Int.* 2022;102:1136–46.
4. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009;361:1639–50.
5. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, et al. Long-Term Tubular Dysfunction in Childhood Cancer Survivors; DCCSS-LATER 2 Renal Study. *Cancers* [Internet]. 2022;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14112754>
6. Madre C, Orbach D, Baudouin V, et al. Hypertension in childhood cancer: a frequent complication of certain tumor sites. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:659–64.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.