

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINA
DEPARTAMENTUL VII, MEDICINA INTERNA II

CIORCAN MIRCEA



TEZĂ DE DOCTORAT

BOALA CRONICA DE RINICHI IN NEOPLAZII -
RINICHIUL INTRE AGRESAT SI AGRESOR

REZUMAT

Conducător de doctorat
PROF. UNIV. DR. SCHILLER ADALBERT

Timișoara
2024

REZUMAT

I. INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi (BCR) este unul dintre principalii factori de risc pentru cancer și o preocupare semnificativă pentru sănătate la nivel mondial. În același timp, cancerul, una dintre cele mai complexe boli ale acestui secol, este caracterizată prin creșterea necontrolată și răspândirea celulelor anormale în corpul uman, pare să aibă, cel puțin deocamdată, o stransă legătură cu boala cronică de rinichi.

De-a lungul timpului, această patologie a preocupat comunitatea științifică din întreaga lume, chiar și în țara noastră cercetătorii încearcă să evedențieze faptul că cele două boli sunt interconectate de riscurile și factorii asociați cu BCR care cresc posibilitatea de a dezvolta în cele din urmă cancer. În același timp, cancerul poate provoca BCR fie direct, fie indirect, ambele afecțiuni creand o interdependenta ingrijoratoare.

Cancerul este, fără îndoială, una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate, iar incidenta cazurilor noi continuă să crească în fiecare zi. Pentru pacienții cu CKD, cancerul este considerat o povară, deoarece poate fi atât cauza, cât și efect.

BCR, sau boala cronică renală, este un factor de risc și se caracterizează prin afectare renală care afectează mai mult de 9,1% din populația mondială. Pacienții cu BCR prezintă un risc mai mare de a dezvolta cancer, iar prezența BCR agravează prognosticul pacienților cu cancer. Ambele patologii coexistă și au o relație reciprocă, iar acest subiect de cercetare este extrem de important, deoarece la nivel mondial nu există suficiente studii care să se concentreze pe legătura pe care aceste patologii o formează.

Mecanismele care determină asocierea dintre cancer și BCR pot fi multifactoriale, deoarece BCR poate permite existența unui mediu care stimulează dezvoltarea cancerului.

Scopul studiului nostru este de a contura legătura dintre BCR și cancer și necesitatea unei abordări multidisciplinare care este esențială pentru optimizarea tratamentului pacienților. Teza este în concordanță cu preocupările actuale la nivel

internațional și național, deoarece atât BCR, cât și cancerul sunt în același timp agresori ca și consecința agresiunii lor.

Cercetarea se concentrează pe pacienții din Timișoara, România, dar rezultatele noastre pot avea o relevanță mai mare, deoarece ambele afecțiuni continuă să afecteze numeroși pacienți din întreaga lume. Obiectivele principale ale acestei cercetări sunt de a analiza conexiunea complicată dintre BCR și cancer și de a identifica consecințele pe care aceste două patologii le pot avea în cele din urmă pentru pacienți. Pe măsură ce cele două condiții continuă să evolueze, considerăm că o mai bună înțelegere a dinamicii lor devine din ce în ce mai importantă.

Teza este structurată în două secțiuni principale, partea generală și partea specială, care include o analiză aprofundată a literaturii medicale de specialitate, o descriere detaliată a metodologiei utilizate, o prezentare și o discuție a rezultatelor obținute.

II. PARTEA GENERALA

CANCERUL: PATOLOGIE COMPLEXĂ ȘI AGRESOR.

Cea mai veche descriere a cancerului (deși acest nume nu a fost folosit) o regăsim în papyrusul Edwin Smith datând din 3000 î.Hr. (În care au fost descrise 8 de cazuri de tumori/ulcere de sân). Originea cuvântului cancer este atribuită lui Hippocrate (460-370 î.Hr.), care a folosit termenii "carcinom" și "carcinom" pentru a descrie tumorile. Mai târziu, Celsius (28-50 î.Hr.) a tradus termenul grecesc cancer, utilizând termenul latin de crab datorită asemanării vaselor de sânge ce porneau din jurul unei tumori cu picioarele unui crab, iar Galen (130-200 î.Hr.) a folosit termenul "oncos" (inflamație în greacă) pentru a descrie tumorile.

Cancerul se caracterizează prin dezvoltare necontrolată și răspândirea anormală a celulelor în corpul uman, care este compus din trilioane de celule. În mod normal, celulele cresc, se divid și formează celule noi într-o manieră ordonată pentru a satisface nevoile organismului. Acesta acoperă un spectru divers de patologii care afectează diferite zone anatomice ale corpului uman și este a doua cauză de deces la nivel global.

Spectrul tipurilor de cancer depășește 100 de tumori distincte, menționate în funcție de localizarea anatomică sau de tipul de celule histologice. Cancerul poate fi clasificat în șase categorii majore în funcție de tipul de țesut care provine din

carcinom, sarcom, mielom, leucemie, limfom, și tipuri mixte. În momentul diagnosticului cancerului, este important să clasificăm tumorile în categorii specifice, în funcție de originea lor.

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Cancerului continua sa devina o povara la nivel mondial si incidenta cazurilor continua să crească, cu 19,3 milioane de cazuri noi și 10 milioane de decese în 2020. Până în 2040, numărul de cazuri noi de cancer este de așteptat să crească la 28,4 milioane, iar decesele legate de cancer la 16,3 milioane.

Incidența cancerelor diagnosticate frecvent la nivel mondial a fost: cancerul de sân la femei 2,26 milioane de cazuri (11,7%), cancerul pulmonar 2,21 milioane (11,4%) și cancerul de prostată 1,41 milioane (7,3%). Conform raportului GLOBOCAN 2020, în România, dintr-un total de 98.886 de cazuri noi de cancer, cele mai frecvente tipuri sunt cancerul colorectal 12.938 (13,1%), cancer de plămânu 12.122 (12,3%), cancer de sân 12.085 (12,2%), cancer de prostata 8.055 (8,1%) și cancerul de vezica urinară 5.135 (5,2%). Ratele mortalității asociate cancerului în România sunt mai mari decât media europeană, parțial din cauza diagnosticului tardiv și a accesului limitat la îngrijiri medicale și tratament. Se estimează că pana la finalul secolului XXI, cancerul va deveni principala cauză de deces la nivel mondial.

La nivel global, există mai mulți factori care influențează creșterea și progresia incidenței cancerului. Infecțiile virale, cum ar fi cele cauzate de papilomavirusul uman (HPV), hepatita B (VHB) și hepatita C (VHC), sunt considerate a fi implicate în etiologia anumitor tipuri de cancer, cum ar fi cancerul de col uterin și de ficat. Principalele cauze ale mortalității asociate cu cancerul sunt atribuite factorilor de risc cunoscuți, inclusiv consumul de tutun, expunerea la agenți infecțioși, obiceiurile alimentare nesănătoase, greutatea corporală excesivă, lipsa activității fizice și consumul de alcool.

Incidența cancerului variază foarte mult între regiuni și țări din întreaga lume, influențată de structura populației, societate, economie și stilul de viață al persoanelor din diferite regiuni și țări. Datorită dorinței de a lupta împotriva acestei afecțiuni, diferite tratamente pentru cancer au apărut de-a lungul timpului.

Terapia cancerului a variat în ceea ce privește eficacitatea sa, rezultând dintr-o combinație de speranță pentru remisie totală și vindecare în unele cazuri, și, pe de altă parte, ineficiența tratamentelor și apariția efectelor secundare.

Trei dintre cele mai folosite terapii pentru cancer sunt chimioterapia, chirurgia și radioterapia. Progresele recente în oncologie au condus la o mai bună înțelegere a mecanismelor biologice care stau la baza țesuturilor canceroase, identificarea de noi ținte terapeutice și dezvoltarea de tratamente inovatoare care au capacitatea de a aborda specificitatea tumorii și de a minimiza toxicitatea pentru țesuturile sănătoase.

Alegerea celei mai bune opțiuni de tratament pentru cancer este influențată de mai mulți factori, inclusiv tipul și stadiul cancerului, starea de sănătate a pacientului și metodele de tratament disponibile.

În ultimii ani au existat progrese semnificative în ceea ce privește tratamentele pentru cancer. Acestea includ terapia cu celule stem, terapia țintită, terapia de ablație, nanoparticule, antioxidanți naturali, terapia electromagnetica, terapia chimiodinamică, terapia sonodinamică și terapia bazată pe ferroptoză. Oncologia se concentrează în prezent pe dezvoltarea domeniului de nanotehnologie medicala sigura și eficienta pentru cancer. Terapia cu celule stem a arătat rezultate promițătoare în regenerarea și repararea țesuturilor deteriorate prin țintirea focarelor de cancer și a metastazelor. Nanoparticulele au deschis, de asemenea, noi opțiuni de diagnostic și terapeutice.

Tratamentele pentru cancer s-au îmbunătățit de mulți ani, din păcate aceste îmbunătățiri nu au adus încă o soluție la numeroasele efecte secundare. Chiar dacă cercetătorii și oamenii de știință au încercat în mod constant să minimizeze cât mai mult posibil efectele tratamentelor pentru cancer, se pare că, pentru unele boli, acest efort susținut trebuie să continue, una dintre aceste afecțiuni fiind boala renală cronică.

BOALA CRONICĂ DE RINICHI: PATOLOGIE SI AGRESIUNE

Conform criteriilor KDOQI, BCR se caracterizează prin afectare renală cu o durată mai mare de 3 luni și/sau o rată de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml/min/1,73 m cu durată de minim 3 luni. RFG a fost măsurată cu modificarea dietei în boala renală (MDRD) ecuație bazată pe nivelurile de creatinină serică.

Boala cronică de rinichi (BCR) este o problemă globală de sănătate care afectează aproximativ 9,1% din populația lumii. Prevalența bolii de rinichi diferă în funcție de regiune, vârstă și sex, cu rate mai mari la persoanele în vârstă și în rândul bărbaților. Principalele cauze ale BCR includ diabetul, hipertensiunea arterială și

bolile glomerulare. BCR este asociata cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate, în special din cauza complicațiilor cardiovasculare și a bolii cronice de rinichi în stadiu terminal.

Prevalența bolii de rinichi în diferite regiuni ale lumii variază în funcție de demografie, genetică, stil de viață și accesul la asistență medicală. În America de Nord, prevalența BCR este de aproximativ 14,2% în Statele Unite și 12,5% în Canada. În Europa, prevalența variază între țări, cu aproximativ 13% în Marea Britanie, 9,5% în Germania și 15,1% în Spania. În Asia, prevalența este de aproximativ 17,2% în India și 8,2% în Coreea de Sud. În America Latină, prevalența este de aproximativ 7,1% în general, cu 8,9% în Mexic și 9,2% în Brazilia.

La nivel local, prevalența bolii poate varia în funcție de factori, cum ar fi distribuția în vârstă a populației, prevalența diabetului și a hipertensiunii arteriale, calitatea îngrijirii medicale și accesul la tratament. Studiile arată că BCR este mai frecventă în rândul persoanelor în vârstă, bărbați și persoane cu o predispoziție genetică sau istoric familial de BCR.

În ultimii ani, prevalența BCR a crescut la nivel mondial și local, parțial din cauza îmbătrânirii populației și a prevalenței tot mai mari a factorilor de risc, cum ar fi diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Îmbunătățirea accesului la asistență medicală și progresele în tratamentul bolii cronice a contribuit, de asemenea, la creșterea numărului de pacienți diagnosticați cu această afecțiune.

Prevenirea și tratamentul BCR la nivel local și global implică o abordare multidisciplinară care include identificarea și controlul factorilor de risc modificabili, cum ar fi diabetul și hipertensiunea, promovarea unui stil de viață sănătos și îmbunătățirea accesului la asistență medicală.

Datele din Registrul Renal Român indică faptul că, la sfârșitul anului 2019, 16.326 de pacienți au primit terapie de substituție renală (TSR), 14.111 pe hemodializă și 344 pe dializă peritoneală, aproximativ 1.871 cu transplant de rinichi. Din punct de vedere geografic, distribuția pacienților care au inițiat TSR în România a fost inegală, cu o acoperire mai mare în jurul centrelor universitare și a anumitor județe, de asemenea cauza BCR a rămas necunoscută, subliniind necesitatea programelor de sănătate publică și dezvoltarea unei rețele specializate de îngrijire nefrologică din ambulatoriul din România.

Putem observa, că boala cronică de rinichi este o boală complexă, astfel că are o probabilitate ridicată de a forma o legătură cu o boală și mai complexă, cum este cancerul, ambele având capacitatea de a duce și de a rezulta una din cealaltă.

BCR ȘI CANCERUL: UN SINCRONISM INTERCONECTAT

Datorită creșterii numărului de cazuri noi de cancer de-a lungul anilor și a speranței de viață la pacienții cu cancer, ar trebui să luăm în considerare și creșterea prevalenței BCR în rândul acestor pacienți. Există mai multe mecanisme implicate în afectarea rinichilor în prezența cancerului.

Având în vedere creșterea speranței de viață în ultimele decenii și faptul că, cancerul este o afecțiune cronică cu o incidență mare la vârste înaintate, pacienții cu cancer au mai multe caracteristici care influențează prevalența bolii. Ei tind să fie mai în vârstă și prezintă mai multe comorbidități (hipertensiune arterială, diabet zaharat, boli cardiovasculare, boli hepatice, insuficiență cardiacă, etc.). Toți acești factori cresc prevalența BCR. În populația generală, prevalența bolii este de aproximativ 11% la nivel mondial și crește cu până la 23% la pacienții cu vârsta peste 75 de ani.

În ultimii 20 ani, mai multe articole publicate au demonstrat că pacienții cu BCR după transplantul renal sau pe o formă de terapie de substituție renală prezintă un risc mai mare de a dezvolta cancer. Prezența BCR agravează prognosticul pacienților cu cancer. BCR poate fi asociată cu un risc crescut de deces din cauza ficatului (risc cu 74% mai mare), a rinichilor (risc cu 330% mai mare) și a cancerului de vezică urinară (risc cu 730% mai mare).

Cele mai multe dintre datele publicate raportează o creștere a mortalității legate de cancer la pacienții cu BCR. Pacienții cu BCR au deja un risc crescut de deces, cel mai probabil din cauza bolilor cardiovasculare. Prezența inflamației cronice, acumularea de toxine uremice și starea dată de imunopresie contribuie atât la creșterea riscului de dezvoltare a cancerului, cât și la moartea asociată cu cancerului.

După am menționat anterior, au existat progrese semnificative în ceea ce privește tratamentele pentru cancer, dar un număr de medicamente antineoplazice sunt eliminate de rinichi și pot afecta funcția lor.

De exemplu, multe medicamente pentru chimioterapie sunt nefrotoxice, leziunile renale pe care le provoacă pot varia de la leziuni acute de rinichi (LAR) la

boala cronică de rinichi (BCR). Terapiile țintite au revoluționat tratamentul cancerului și, în general, au un profil de siguranță mai bun în comparație cu agenții chimioterapeutici tradiționali. Cu toate acestea, ele pot provoca în continuare efecte nefrotoxice: imunoterapie prin anticorpi monoclonali (Immune checkpoint inhibitors) care pot duce la nefrită tubulo-interstitală și LAR (leziune acută de rinichi).

Nefropatia de contrast, cunoscută și sub numele de nefropatia indusă de substanțele contrast (NIC), este o preocupare pregnantă la pacienții cu patologie cancerigenă care necesită proceduri imagistice cu substanța de contrast. Utilizarea de substanță de contrast iodată în imagistica de diagnosticare prezintă un potențial risc pentru funcția renală, în special la persoanele diagnosticate cu insuficiență renală.

Scanările CT cu substanța de contrast sunt utilizate pe scară largă pentru a diagnostica, stadializa, monitoriza și evalua răspunsul la terapia cancerului. Cu toate acestea, pacienții cu cancer care suferă de scanări multiple pot prezenta complicații, cum ar fi afectarea funcției renale.

Radioterapia și terapiile țintite în cancerul osos pot provoca nefropatie de contrast, un tip de leziune acută de rinichi, iar nefrotoxicitatea poate fi un factor limitativ în tratamente, cum este terapia cu somatostatina și terapia cu antigen membranar specifică prostatei, în cazul în care substanța radioactivă este reținută în rinichi.

Legătura complicată pe care o formează boala cronică de rinichi și cancerul accentuează necesitatea unui domeniu care ajută la determinarea riscurilor sau beneficiilor tratamentelor împotriva cancerului pentru pacienții care au, de asemenea, boala cronică de rinichi

ONCO-NEFROLOGIA: DOMENIU CRUCIAL ÎNTRE CANCER ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Onco-Nefrologia joacă un rol foarte important în îngrijirea și gestionarea pacienților cu cancer și boală cronică de rinichi (BCR). Importanța Onco-Nefrologiei pentru acești pacienți poate fi evidențiată în mai multe aspecte cheie: Pacienții cu BCR sunt mai susceptibili la dezvoltarea cancerului și pot necesita îngrijire specializată pentru a gestiona eficient ambele afecțiuni. Onco-Nefrologia oferă expertiză în identificarea și diagnosticarea bolilor renale la pacienții cu cancer,

permițând intervenția timpurie și gestionarea adecvată pentru a preveni deteriorarea ulterioară a rinichilor.

Scopul principal al Onco-Nefrologiei este de a ajuta echipele de specialiști care tratează cancerul în a identificarea, tratare și, dacă este posibil, prevenirea leziunii acute de rinichi. Onco-Nefrologia ajută la evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentelor pentru cancer în contextul BCR, permițând planuri de tratament personalizate care optimizează rezultatele cancerului, reducând în același timp la minimum potențialul dăunător pentru funcția renală.

LEZIUNE ACUTA DE RINICHI VERSUS BOALA CRONICA DE RINICHI LA PACIENTII ONCOLOGICI

Boala cronică de rinichi, fie acută sau cronică, este o ansamblu de afecțiuni complexe care pot fi cauzate sau pot contribui la dezvoltarea cancerului. Agenții chimioterapeutici, în special, pot duce la boli cronice de rinichi. Din păcate, mulți dintre agenții chimioterapeutici ai cancerului aflați în prezent în uz, precum și cei încă în curs de dezvoltare, pot provoca leziuni ale rinichilor. Acest lucru poate duce la afectarea funcției renale, aspect ce devine deseori evidentă în stadiile finale ale cancerului.

Leziunile acute de rinichi sunt un risc potențial asociat cancerul. Acest lucru poate fi cauzat de diverși factori, cum ar fi obstrucția tractului urinar care rezultă din cancerul de prostată sau urotelial, cancerul uterin sau ovarian, extinderea nodulului retroperitoneal, masa tumorală sau fibroza retroperitoneală. Alte cauze posibile includ infiltrarea rinichilor de cancerul renal sau limfom, boli glomerulare sau tubulare și hipercalcemie.

Principalul obiectiv al părții generale este de a arăta corelația dintre BCR și cancer și de a evidenția faptul că o mai bună înțelegere a acestor afecțiuni care devin agresori este de ajutor atât pentru nefrologi, cât și pentru oncologi

III. PARTEA SPECIALA

În această parte a tezei am analizat patru studii de caz, care arată că interacțiunea dintre cancer și rinichi are loc la mai multe niveluri.

În primul studiu, am efectuat o analiză retrospectivă pe o bază de date mare dintr-un spital din partea de vest a României. Am inclus mai mult de 5000 de pacienți

În analiza noastră și am arătat că incidența BCR (stadiile G3-G5) este mai mare în comparație cu populația generală și, de asemenea, după un an de evoluție a cancerului această incidență crește. De asemenea, am identificat cancerurile care prezintă cea mai mare incidență a BCR. În același timp, am identificat că o parte importantă a pacienților cu BCR a necesitat introducerea unei forme de terapie de substituție renală cum ar fi hemodializa sau dializa peritoneală. Cohorta a fost formată din 5831 de pacienți cu cancer care au primit un diagnostic în urma unei biopsii la cel mai mare spital de oncologie din regiune în perioada ianuarie 2019 și decembrie 2020. Proiectul studiului a urmat o abordare de cohortă retrospectivă observațională. Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși la diverse tratamente pentru cancer, inclusiv chimioterapie, radioterapie și/sau intervenții chirurgicale, fie înainte, fie după includerea lor în baza de date. În baza noastră de date, prevalența bolii a variat între diferite tipuri de cancer: Cancerul de sân, pulmonar, de colon și de prostată. În afară de factorii de risc specifici pacientului și specifici tratamentului pentru BCR, există, de asemenea, factori de risc specifici cancerului care pot influența incidența/prevalența BCR. Prevalența BCR a fost semnificativ mai mare decât prevalența medie în 13 dintre grupurile de cancer, cu cancere renale și cancere uroteliale care au prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În schimb, prevalența bolii a fost mai mică decât media în 10 dintre grupurile de cancer, dar diferențe semnificative statistic au fost găsite numai la pacienții cu cancer de colon și tumori cerebrale. În regiunea noastră, cel mai mare număr de pacienți cu BCR a fost observat la pacienții cu cancer de sân, pulmonar și de prostată. De fapt, aceste trei tipuri de cancer au reprezentat mai mult de două treimi din toate cazurile de BCR din baza noastră de date. Prevalența bolii a variat în funcție de vârsta pacienților și de tipul de cancer.

Este important ca anumite tipuri de cancer (inclusiv cel renal, al tractului urinar, faringian, pancreatic, de prostata, cancer uterin și cancerul pulmonar) au fost asociate cu un risc semnificativ crescut de a dezvolta BCR, chiar și după ajustarea genului pacienților. În mod surprinzător, prevalența stadiilor avansate de BCR (G4-G5-PD) s-a dovedit a fi remarcabil de ridicată, reprezentând 22,15% din cazuri. Aproximativ o treime dintre pacienții cu G5-pre-dializă au prezentat indicații pentru inițierea terapiei de substituție renală.

Am ajuns la concluzia că, având în vedere numărul substanțial de cazuri de BCR în rândul pacienților cu cancer, constatările noastre sugerează că gestionarea

optimă a acestor persoane ar trebui să implice colaborarea unui nefrolog aditional față de echipa de oncologie.

În cel de-al doilea studiu, am analizat scăderea rapidă a ratei estimativa de filtrare glomerulară și efectul său asupra riscului de mortalitate la pacienții cu carcinom hepatocelular. Pentru a analiza această problemă, am efectuat un studiu retrospectiv de cohortă pe mai mult de 100 de pacienți cu o formă specifică de cancer, respectiv carcinom hepatocelular, care au tratati prin terapia cu injecție percutanată. Am evaluat prevalența și factorii determinanți ai afectarea rapida al funcției renale și impactul acesteia asupra supraviețuirii pacientilor. Acest studiu a urmărit să evalueze rata afectarii funcției renale, să identifice factorii asociați acesteia și să examinezi conexiunea dintre scădere rapidă a ratei de filtrare glomerulară și să examineze relația dintre scăderea rapidă a ratei estimativa de filtrare glomerulară (eGFR) și mortalitatea la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC) care au primit terapie prin injecție cu etanol percutanata (PEIT).

Acest studiu prospectiv observațional a inclus 114 pacienți consecutivi cu HCC legate de virusurile hepatotrofile (HCV, HBV și infecția cu HBV/HCV) care au fost admiși la Departamentul de Gastroenterologie și Hepatologie din Timișoara din perioada ianuarie 2000 – decembrie 2015. Pacienții au fost urmăriți până la momentul decesului acestora sau până la sfârșitul perioadei de studiu (31 decembrie 2015).

Rezultatele au demonstrat că aproape jumătate dintre pacienții cu HCC au prezentat un scadere rapid al eGFR, care este semnificativ mai mare decât datele observate la populația generală, unde o scădere rapidă a funcției renale este observată la doar 16% dintre indivizi. Interesant, în studiul nostru, pacienții cu scadere rapid a eGFR au avut o valoare inițială mai mare a eGFR comparativ cu cei din grupul cu declin non-rapid al eGFR. Această observație se aliniază cu constatările similare raportate atât la pacienții diabetici, cât și la populația generală. Asocierea dintre eGFR și afectarea rapidă a funcției renale poate fi atribuită deteriorării structurale a glomerulilor renali cauzate de modificări hemodinamice, cum ar fi vasodilatația în arteriolele aferente și vasoconstricția în arteriolele eferente .

Acest studiu prezintă mai multe puncte cheie: Este primul care stabilește o asociere între afectarea rapida al funcției renale și riscul crescut de mortalitate la pacienții cu cancer de ficat. În plus, studiul evidențiază o asociere independentă între severitatea HCC, evaluată prin scorul CLIP, și afectarea rapida a funcției renale.

Studiul subliniază legătura crucială dintre o scădere rapidă a eGFR (rata de filtrare glomerulară) și o rată mai mare a mortalității, subliniind necesitatea detectării precoce a pacienților cu HCC care sunt susceptibili la afectarea rapidă a funcției renale.

În cel de-al treilea studiu am analizat impactul bolii cronice de rinichi asupra ratelor de mortalitate ale pacienților cu cancer din sfera urologica. Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a analiza impactul BCR privind mortalitatea generală a pacienților diagnosticați cu cele mai frecvente tipuri de cancer din sfera urologica. Am ales pacienții dintr-un grup de 5831 de pacienți cu cancer nou diagnosticați, care au fost urmăriți într-un spital oncologic și într-un departament ambulatoriu din vestul României pe o perioadă de doi ani (1 ianuarie 2019 – 31 decembrie 2020).

Fiecare pacient a primit tratament pentru cancer, fie înainte, fie după includerea lor în studiu. Aceste tratamente includ chirurgie ablativă, radioterapie, terapie hormonală, chimioterapie și imunoterapie. Am separat pacienții în două grupuri: Primul grup a fost format din pacienți cu BCR, iar al doilea grup (grupul de control) a fost format din pacienți fără BCR. Această separare s-a bazat pe evaluarea inițială a funcției renale efectuată la momentul inițial al diagnosticului oncologic.

Cancerul de prostată, vezica urinară și rinichii sunt cele mai frecvente trei tipuri de cancer urologic. Ratele ridicate de mortalitate pentru toate cele trei cancere maligne din sfera urologica observate în studiul nostru ar putea fi explicate prin incidența ridicată a BCR, prin proporția relativ ridicată a pacienților diagnosticați în stadii avansate (62,5% pentru cancerul de prostată, 45% pentru cancerul de vezică urinară, 36% pentru cancerul renal), prezența concomitentă unei boli cardiovasculare și a situațiilor specifice întâlnite în timpul pandemiei de COVID-19, când monitorizarea și terapia unor pacienți au fost întârziată semnificativ.

Am stabilit că optimizarea deciziilor de tratament și a strategiilor de management poate fi realizată printr-o colaborare strânsă între urologi, oncologi, specialiști în radioterapie și nefrologi. În plus, ca membru al unei echipe multidisciplinare din sfera oncologica, abilitățile unui nefrolog sunt decisive pentru prevenirea, depistarea precoce, urmărirea pe termen lung și terapia țintită a BCR la acest tip de pacienți.

În cel de-al patrulea studiu, am examinat modul în care cancerul se manifestă înainte și după începerea hemodializei și asocierea sa cu rata mortalității. Acesta este primul studiu care investighează sfera cancerului și asocierea acestuia cu mortalitatea într-o cohortă din Europa de Est cu 1377 de pacienți cu boala cronică de rinichi în stadiu terminal fiind în program de hemodializa(HD,) reprezentând 12,4% dintre pacienții din Registrul Renal Român.

Cancerul a fost diagnosticat înainte de inițierea HD la 3,63% dintre pacienți, iar 6,89% dintre pacienți au dezvoltat cancer după inițierea HD. Pacienții cu cancer "de novo" după inițierea HD au fost semnificativ mai în vârstă comparativ cu cei care nu aveau nici o formă cancer.

Acest Studiu subliniază corelația semnificativă dintre cancer și boala cronică de rinichi (BCR) la pacienții în program de hemodializa (HD) din Europa de Est. Rezultatele arată că tractul gastro-intestinal și urinar sunt locuri unde se dezvoltă cancerul la această populație, cu o prevalență ridicată a cancerelor de novo. Riscul de cancer este legat în special de vârsta înaintată și de nefrita tubulointerstițială cronică (CTIN) ca și cauză a bolii cronice renale în stadiu terminal (ESKD). Înainte de HD, cele mai frecvente tipuri de cancer au fost cele digestive și hematologice.

Cancerul crește semnificativ rata mortalității cauzate de mai mulți factori la pacienții cu HD, cei care au cancer de novo având rate de supraviețuire mai mici. Acest lucru subliniază importanța stabilirii unor programe locale de screening pentru cancer pentru pacienții cu ESKD în program de HD. În contextul cancerului din sfera urologica, BCR apare ca o prognoza crucială al mortalității și prognosticului, necesitând luarea în considerare în momentul planificării tratamentului. În plus, studiul evidențiază afectarea rapidă a funcției renale și asocierea sa cu creșterea mortalității la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC) care au fost tratați cu injecție percutanată cu etanol (PEIT). Această constatare subliniază necesitatea detectării precoce a pacienților cu HCC cu risc de afectare rapidă a funcției renale. Am determinat coexistența cancerului și a BCR la pacienți, în special la cei care suferă de BCR în program de HD, care necesită o abordare integrată, multidisciplinară care implică atât oncologi, cât și nefrologi.

IV. CONCLUZII FINALE

Putem afirma fara echivoc faptul că cancerul și boala cronică renală (BCR) sunt conectate și se manifestă în diferite moduri. Am arătat în această teză că cancerul reprezintă o cauză proeminentă a morbidității și mortalității la scară globală, iar pentru persoanele cu BCR, cancerul este o amenințare în plus, fiind atât o cauză potențială, cât și o consecință a afecțiunii lor. BCR și cancerul coexistă și formează o relație reciprocă, BCR având un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu cancer. Cercetarea pe această temă este crucială, deoarece există o lipsă notabilă de studii la nivel global care se concentrează asupra legăturii complicate dintre aceste două afecțiuni. Prima parte a acestui studiu subliniază faptul că mortalitatea asociată cu cancerul crește în prezența BCR, BCR fiind legată de un risc mai mare de deces din cauza cancerelor care afectează ficatul, rinichii, și tractul urinar. Mecanismele care stau la baza asocierii dintre cancer și BCR sunt determinate de mai mulți factori. BCR poate crea un mediu propice dezvoltării cancerului. Interacțiunea complexă dintre cancer și BCR necesită o abordare cuprinzătoare atât din partea oncologilor, cât și a nefrologilor pentru o îngrijire și o gestionare eficientă. Legătura problematică dintre aceste două afecțiuni a fost evidențiată pe parcursul celor patru studii pe care le-am efectuat. Având în vedere faptul că în România ratele mortalității pacienților cu cancer sunt mai mari decât media europeană, parțial datorită diagnosticului tardiv, accesului limitat la îngrijirea și tratamentul cancerului, cercetarea pe această temă este importantă mai ales din cauza lipsei de studii științifice. Utilizând acest lucru ca punct de plecare, ne-am propus să publicăm patru studii. După analizarea unei mari baze de date ce cuprinde pacienți diagnosticați cu cancer din vestul României, cercetările noastre au arătat o prevalență semnificativ mai mare a bolii cronice renale (BCR) la pacienții cu cancer, comparativ cu populația generală. Prevalența BCR a variat în funcție de diferiți factori. Unul dintre studii a evidențiat interdependența semnificativă dintre cancer și boala cronică de rinichi (BCR) la pacienții din Europa de Est care sunt în program de hemodialize (HD). Rezultatele studiilor arată că tractul gastrointestinal și urinar sunt zonele unde se dezvoltă în principal cancerul la această populație, cu o prevalență ridicată a cancerelor de novo. Riscul de cancer este legat în special de vârsta înaintată și de nefrita tubulointerstițială cronică (CTIN) ca cauză a bolii cronice renale în stadiu terminal (ESKD). Înainte de HD, cele mai frecvente tipuri de cancer sunt cele digestive și hematologice. Cancerul crește semnificativ mortalitatea de orice

cauză la pacienții în program de HD, cei care sunt diagnosticați cu cancer de novo înregistrând rate de supraviețuire semnificativ mai scăzute. Acest lucru subliniază importanța stabilirii programelor locale de screening pentru cancer pentru pacienții cu ESKD în program de hemodializa (HD). În contextul cancerului din sfera urologica, BCR apare ca un predictor crucial al mortalității și prognosticului, necesitând luarea în considerare în planificarea tratamentului. Evoluția unor tratamente mai eficiente pentru cancer, care pot fi nefrotoxice, a crescut ratele de supraviețuire a pacienților. Cu toate acestea, acest lucru necesită o gestionare atentă și coordonare între urologi, oncologi, radioterapeuți și nefrologi. Rolul unui nefrolog este esențial în echipa oncologică multidisciplinară pentru prevenirea, detectarea precoce, urmărirea și terapia țintită a BCR la pacienții cu cancer. Al doilea studiu evidențiază afectarea rapidă a funcției renale și asocierea sa cu mortalitatea crescută la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC) care urmează un tratament cu injectare percutanată cu etanol (PEIT). Această constatare subliniază necesitatea detectării precoce a pacienților cu CHC cu risc de afectare rapidă a funcției renale. Cea de-a treia analiză a unei baze de date privind cancerul din vestul României a arătat o prevalență semnificativ mai mare a BCR la pacienții cu cancer comparativ cu populația generală, în special la pacienții cu cancer renal și urotelial. Prevalența stadiilor BCR avansate (G4-G5) a fost remarcabil de mare, cu o proporție notabilă de pacienți care au nevoie de terapie de substituție renală cum ar fi hemodializa sau dializa peritoneală. Anumite tipuri de cancer (inclusiv renal, urinar, faringian, pancreatic, prostatic, uterin și pulmonar) au fost asociate cu un risc semnificativ crescut de a dezvolta BCR, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă și gen. În plus, cel de-al patrulea studiu a arătat că, atunci când se determină cea mai bună modalitate de tratament pentru cancer, BCR trebuie luată în considerare, deoarece este un predictor sugestiv al mortalității și prognosticului general al cancerului din sfera urologica. Procentul de pacienți care au rate de supraviețuire mai mari datorită dezvoltării unor tratamente mai noi și mai eficiente pentru cancer a crescut, deși, din păcate, multe dintre aceste tratamente pot fi nefrotoxice. Optimizând deciziile privind tratamentele și strategiile de management poate realiza colaborare strânsă între urologi, oncologi, specialiști în radioterapie și nefrologi. În plus, echipa oncologică multidisciplinară, abilitățile unui nefrolog sunt esențiale pentru prevenirea, detectarea precoce, urmărirea pe termen lung, și terapia țintită a BCR la acest tip de pacienți. În concluzie, toate cele patru studii reiterează faptul că

coexistența cancerului și a BCR la pacienți necesită o abordare integrată, multidisciplinară, care implică atât oncologi, cât și nefrologi. Această abordare este esențială pentru optimizarea rezultatelor pacienților și abordarea provocărilor unice generate de intersecția acestor două afecțiuni. Considerăm ca un pas important în această direcție este punerea bazelor unei noi subspecialități a onco-nefrologiei. Această subspecialitate indispensabilă ajută la evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentelor pentru cancer în contextul BCR, creând posibilitatea unor planuri de tratament personalizate care să optimizeze rezultatele tratamentului cancerului, reducând în același timp efectele negative potențiale asupra funcției renale.