Funzione renale, prevenzione del danno renale e accorgimenti nel paziente cistectomizzato

Dr.ssa Laura Cosmai
Ambulatorio di Onco-Nefrologia,
A.S.S.T. Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

Italian Society of Nephrology (S.I.N.) and
Italian Association of Medical Oncology (A.I.O.M.)
Working Group on Onco-Nephrology

La funzione renale

Principali funzioni dei reni

- Eliminazione sostanze tossiche e prodotti di scarto del metabolismo
- Mantenere l'equilibrio idroelettrolitico
- Produzione di ormoni (Eritropoietina …)
- Metabolismo del calcio (Vitamina D)
- …

Come si misura la funzione renale

- Creatinina sierica NON è la stima della funzione renale
- Diverse formule in cui viene utilizzata la creatinina ma che non sono precise, ma sono una stima e sono specifiche per età, superficie corporea, grado di insufficienza renale

Quando la funzione renale si deteriora si sviluppa insufficienza renale (acuta o cronica) che viene suddivisa in vari stadi a seconda della gravità. Ad essa si associano altre alterazioni (es. anemia, osteomalacia, iperazotemia, iperuricemia, alterazioni acido-base, contrazione della diuresi, disionie …)

Associazione tra insufficienza renale e cancro

Esiste una stretta associazione tra la presenza di insufficienza renale cronica (IRC) e rischio di svilluppare un tumore renale o uroteliale (1.190.538 pazienti seguiti per 8 anni)

HR nei vari stadi di insufficienza renale	**45-59:**	**1.58**
	30-44:	**1.81**
	<30:	**2.28**

Non esiste una stretta correlazione tra le altre tipologie di tumori

Lawrence WT. et al. *JASN* 2014

Una relazione bidirezionale

La relazione tra IRC e neoplasia uroteliale può essere considerata bidirezionale:

- **la presenza di IRC aumenta il rischio di sviluppare neoplasia uroteliale**
- **la presenza di neoplasia uroteliale aumenta il rischio di svilupare IRC**

Fattori di rischio per neoplasia uroteliale[1]	Principali fattori di rischio per IRC
Fumo	Fumo
Esposizione a sostanze tossiche in ambiente lavorativo	Diabete mellito
	Ipertensione arteriosa
Uomini > donne	Uomini > donne
Età > 40 anni	Età > 40 anni

1 Cosmai L. et al. *JON* 2018

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

Stadio malattia	Gestione Nefrologica
Neoplasia non muscolo-invasiva	• Gestione insufficienza renale cronica pre-esistente (comorbidità) • Gestione insufficienza renale acuta/cronica su base ostruttiva e infettiva
Neoplasia muscolo-invasiva	• Espansione del pool eleggibile per terapia a base di cisplatino • Riduzione pazienti sottotrattati • Prevenzione e gestione tossicità da Cisplatino • Gestione complicanze nefrologiche secondarie a intervento di cistectomia
Malattia metastatica	• Diagnosi e gestione eventi avversi della terapia • Adeguamento delle dosi terapia alla funzione renale

Carcinoma uroteliale come nuovo campo interdisciplinare

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

- **Elevata incidenza di insufficienza renale cronica nel paziente con carcinoma della vescica**
- **L'insufficienza renale cronica è importante fattore di rischio non solo per la recidiva di malattia ma anche per la progressione verso la forma muscolo-invasiva**
- **L'insufficienza renale cronica è fattore predittivo di scarsa sopravvivenza[1]**
- **Il 40% dei pazienti non è eleggibile a terapia a base di cisplatino a causa della presenza di insufficienza renale[2]**
- **Il rischio di sviluppare carcinoma della vescica aumenta con lo stadio di insufficienza renale cronica[3]**
- **Rischio di sviluppare insufficienza renale acuta o peggioramento di insufficienza renale cronica dopo l'intervento chirurgico**
- **Per la gestione delle tossicità delle terapie oncologiche**
- **Adeguare il dosaggio della terapia alla funzione renale al fine di ridurre inutili sospensioni/riduzioni della terapia oncologica**

1. Cosmai L, et al. *J Onconephrol* 2018 (in press); 2. Canter D, et al. *J Urol* 2011;77:160-5; 3. Lowrance WT, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327-34.

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

Neoplasia muscolo-invasiva	Gestione Nefrologica
Prima della cistectomia	• Aumentare numero di pazienti eleggibili per terapia neo-adiuvante • Ridurre il rischio di insufficienza renale acuta o progressione insufficienza renale cronica nel post-intervento • Gestione fattori di rischio per insufficienza renale cronica

Dopo la cistectomia	• Ridurre il rischio di progressione di insufficienza renale cronica attraverso educazione del paziente e gestione comorbidità
	• Aumentare numero di pazienti eleggibili per terapia adiuvante
	• Accessibilità all'utilizzo di TC con mdc
	• Gestione complicanze nefrologiche secondarie a intervento di cistectomia:
	  ○ Infezioni
	  ○ Ostruzioni
	  ○ Idronefrosi

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

- **Durante gli episodi di insufficienza renale acuta o di peggioramento di pre-esistente insufficienza renale cronica dovuti a ostruzioni/infezioni, queste sono particolarmente comuni nei pazienti con neoplasia non muscolo-invasive sottoposti a successive TUR; questi episodi possono cronicizzare specialmente nell'anziano o nei pazienti diabetici, determinado un danno renale che potrebbe impattare sulla possibilità di ricevere trattamenti qualora si rendessero necessari**

- **Nella neoplasia muscolo-invasiva, con lo scopo di ridurre il numero di pazienti non eleggibili per trattamento a base di cisplatino a scopo neoadiuvante o adiuvante), o quelli che non possono completare il trattamento a causa del deterioramento della funzione renale …**

… Criteri di NON eleggibilità a trattamenti a base di cisplatino

ECOG PS ≥2; eGFR <60 mL/min/1.73 m^2; CTCAE ≥2 ipoacusia; CTCAE ≥2 neuropatia periferica; NYHA classe III (cardiomiopatia)

Avallone MA, et al. *J Endourology* 2017;31:767-73; Cosmai L, et al. *J Onconephrol* 2018

David KA et al. *J Urol* 2007;178:451-4; Galsky MD, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

- **Nei pazienti sottoposti a cistectomia, sia con neovescica che con diversione urinaria; infatti, nei pazienti con condotto ileale circa il 29% sviluppa una riduzione più o meno grave della funzione renale nel tempo**
- **Nel caso di infezioni, ostruzioni, stenosi, idronefrosi acute/croniche che si possono sviluppare dopo l'intervento chirurgico e che sono responsabili della riduzione della funzione renale**
- **Nella gestione delle comorbidità non correlate con l'intervento chirurgico che impattano sulla funzione renale quali ipertensione, diabete, pre-esistente insufficienza renale cronica**
- **Gestione del follow-up oncologco, con particolare riferimento all'utilizzo di mezzo di contrasto iodato**

Gestione in stretta collaborazione con gli altri specialisti nell'ambito di un team multidisciplinare

Samuel JD, et al. *J Urol* 2006;176:2518-22; Cosmai L, et al. *J Onconephrol* 2018

David KA et al. *J Urol* 2007;178:451-4; Galsky MD, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8

Come, quando e perché coinvolgere un nefrologo nella gestione del paziente con neoplasia vescicale

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 1503–1510
doi: 10.1093/ndt/gfy188
Advance Access publication 5 July 2018

ndt
Nephrology Dialysis Transplantation

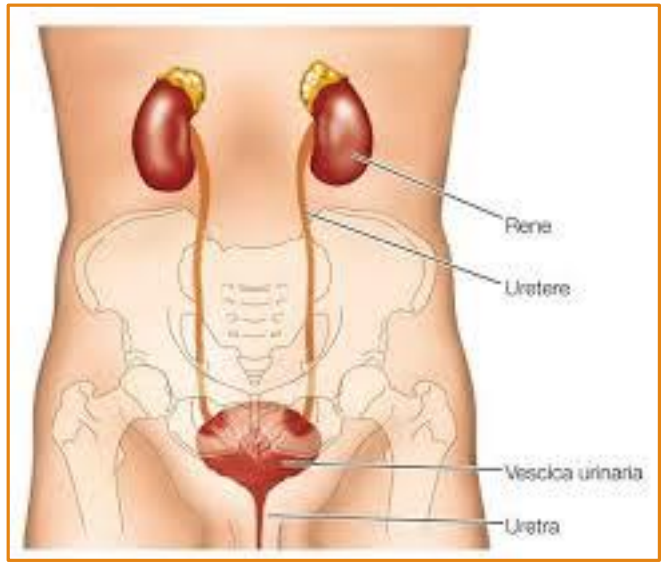
Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements

Laura Cosmai[1,*], Camillo Porta[2,*], Mark A. Perazella[3], Vincent Launay-Vacher[4], Mitchell H. Rosner[5], Kenar D. Jhaveri[6], Matteo Floris[7], Antonello Pani[7], Cécile Teuma[8], Cèzary A. Szczylik[9] and Maurizio Gallieni[1,10]

- **Nefrologo Referente per l'Oncologia**
- **Team multidisciplinari**
- **Ambulatori di Onco-Nefrologia**
  - **Cremona (il primo nel 2011)**
  - **Milano San Paolo e San Carlo**
  - **Roma, Cagliari, Napoli, Verona, Torino …**
  - **Istituto dei Tumori di Milano**

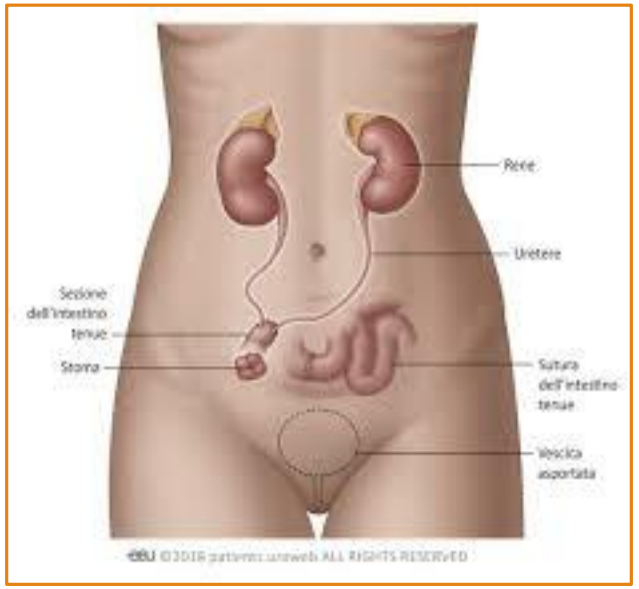
Cosmai L, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018

La cistectomia … derivazioni urinarie



Complicanze perioperatorie o a distanza di tempo:

- **Intestino (anastomosi, condotti o serbatoi)**
    - **Fistole**
    - **Ascessi, deiscenze, sepsi**
    - **Stenosi**
- **Danno renale (pielonefrite, idronefrosi, ristagno)**
- **Alterazioni metaboliche**



La cistectomia … alterazioni elettrolitiche

Alterazioni elettrolitiche

Acidosi metabolica ipercloremica dovuta all'assorbimento intestinale di ioni Cloro e Ioni ammonio (contenuti nelle urine), in particolare nelle diversioni che utilizzano ileo e soprattutto colon

- **Alterazioni del sensorio, alterazioni cardiache, osteomalacia**
- **Prevenzione con alcalinizzanti (Bicarbonato di sodio, Citrato di sodio, potassio/magnesio)**

La cistectomia … infezioni

Infezioni acute ma più frequentemente croniche

Batteriuria (presenza di batteri nelle urine) che possono favorire:

- **Pielonefriti**
- **Calcolosi renale**

Cause:

- **Assenza di difese locali a livello intestinale**
- **Cateterizzazione intermittente**
- **Prossimità dello stoma all'esterno**
- **Ristagno**

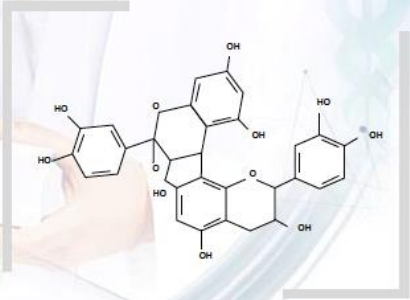
Prevenzione

- **Idratazione**
- **Regolari svuotamenti**
- **Sterilità, pulizia**
- **Controlli frequenti**

Infezioni … prevenzione

Cranberry

- Il Cranberry, o mirtillo rosso (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) è un arbusto a portamento strisciante con bacche grosse come ciliegie appartenente alla famiglia delle Ericaceae
- La droga è rappresentata dal frutto maturo
- Dose efficace: 350-400 mg (10% proantocianidine)
- Le proantocianidine (PAC) sono il principale componente attivo



Cranberry

L'importanza del ph urinario

Il cranberry agisce a pH acido

- Data la sua composizione (antocianidine, acidi organici, vitamina C), il Cranberry riduce il pH urinario rendendolo più acido
- L'acidificazione delle urine crea un ambiente sfavorevole per la proliferazione batterica, infatti il cranberry contiene acido benzoico che viene eliminato tramite le urine come acido ippurico, che agisce come:
  - blando acidificante delle urine
  - antibatterico, perché inibisce alcuni enzimi batterici coinvolti nel ciclo di Krebs e nella fosforilazione ossidativa

NOTA: L'aggiunta di vitamina C garantisce il pH acido delle urine

Prior 2010; Valentova 2007

Infezioni … prevenzione

Uva ursina

- L'uva ursina *(Arctostaphylos uva-ursi L. Spreng)* è un piccolo arbusto appartenente alla famiglia delle Ericaceae
- La droga è rappresentata dalle foglie essiccate
- Dose efficace nell'uomo: 2 g (10% arbutina)

- L'arbutina è il principale componente attivo. È il derivato glicosilato dell'idrochinone

Uva ursina

Meccanismo d'azione dell'arbutina

Dopo l'ingestione, l'arbutina viene idrolizzata a idrochinone da glucosidasi della flora intestinale; l'idrochinone viene a sua volta coniugato nel fegato a glucuronato ed esteri solfati e questi metaboliti vengono assorbiti, concentrati e metabolizzati a idrochinone dai batteri del tratto urinario

Importanza del pH urinario: l'uva ursina agisce a pH alcalino

Le urine dei pazienti affetti da cistite tendono alla basicità per la presenza di microrganismi patogeni che degradano l'urea in ammoniaca; a pH alcalino, il glucuronide si decompone spontaneamente rilasciando l'idrochinone che può agire come antimicrobico

L'aggiunta di sodio bicarbonato garantisce il pH basico delle urine

Approccio integrato alla cistite

Urine pH alcalino

Urine pH acido

pH alcalino

pH acido

UVA URSINA – Sodio bicarbonato

- All'aumentare della carica batterica, il pH urinario diventa alcalino
- L'uva ursina ha la massima efficacia antibatterica a pH alcalino

- L'azione dell'uva ursina riduce la carica batterica e quindi il pH urinario vira verso valori acidi

CRANBERRY – Vitamina C

- Il pH acido è sfavorevole alla crescita batterica
- Il cranberry ha la massima efficacia antibatterica a pH acido

La cistectomia … alterazioni metaboliche

Malassorbimento

Dipende dal tratto e dalla lunghezza intestinale utilizzata per la derivazione

- **Vitamina B12**
- **Sali Biliari (Vitamine liposolubili)**
- **Diarrea**
- **Acqua**

Prevenzione

- **Valutazione accurata dell'indicazione e della scelta della derivazione**
- **Alimentazione corretta**
- **Utilizzo di integratori**

N.B la mucosa intestinale produce muco, che pertanto potrà ritrovarsi nelle urine, per ridurre il muco sono utili gli integratori a base di mirtillo

La cistectomia … stenosi

Stenosi, ostruzioni e idronefrosi

La presenza di un ostacolo al deflusso dell'urine può portare, nelle derivazioni urinarie, un idronefrosi (dilatazione della pelvi renale) con conseguente sofferenza del parenchima renale

Spesso, vengono quindi posizionati dagli urologi degli stent, la gestione di questi non è sempre facile:

- **Peggioramento delle funzione renale**
- **Infezioni degli stent**
- **Ostruzione degli stessi**

Idronefrosi croniche possono comportare progressivo peggioramento della funzione renale
A volte non è così immediata la sostituzione

Alimentazione

Integratori:

- **Alcalinizzanti**
- **Vitamine del gruppo B e C**
- **Prodotti base di Mirtillo/Uva Ursina**

IEO
Istituto Europeo di Oncologia

La ricostruzione della vescica con un tratto dell'ileo (intestino tenue) si chiama neovescica ileale.

Nei primi 3-4 mesi successivi all'intervento, è necessario seguire un regime dietetico controllato, sia nel contenuto di fibra alimentare (parte indigeribile degli alimenti), sia nella sua consistenza.
Si ritiene quindi utile fornire alcune indicazioni generali sul comportamento da mantenere, per effettuare scelte alimentari corrette:

- Seguire un'alimentazione con consistenza morbida e limitare la quantità di fibra.
- Preferire pasti piccoli e spuntini frequenti.
- Mantenere un buon apporto di liquidi, attraverso l'assunzione di acqua, succhi, brodi, tè, tisane, latte.
- Subito dopo l'intervento chirurgico e per i 15 giorni successivi, assumere 2 bicchieri di liquidi ogni 2 ore.
- Bere, tutti i giorni, 1 bottiglietta piccola (200 ml) di succo di mirtilli.

Per informazioni o dubbi telefonare a:

T +39 02 57489.510
T +39 02 57489.774

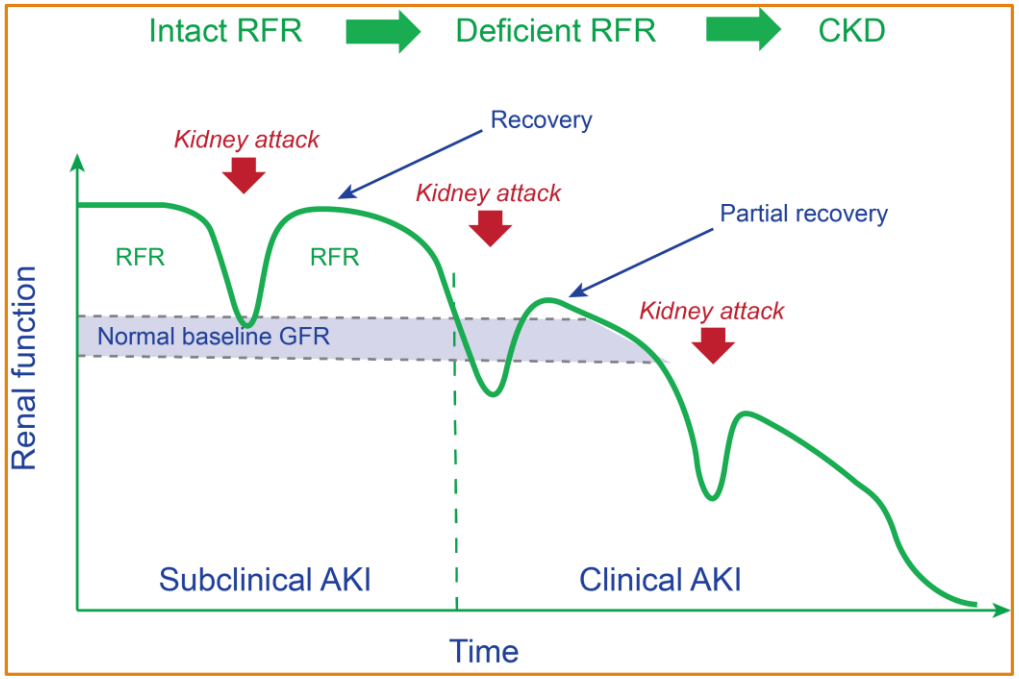
o inviare una e-mail a:

dietetica@ieo.it

Gruppi e tipologie alimentari

- **Latte e yogurt**
  Tutti i tipi di prodotti.
- **Cereali e derivati**
  Preferire prodotti di farina raffinata (pane, pasta, fette biscottate, biscotti, cracker, grissini, ecc.) in brodo o ammorbiditi in altro liquido; farine di cereali consumate in crema. Evitare i prodotti integrali o con aggiunta di crusca.
- **Carni, pesci e uova**
  Preferire i tagli più morbidi, preparazioni tritate, ammorbidite da sughi e/o in mousse o omogeneizzati. Uova preparate con qualsiasi tecnica di cottura.
- **Salumi e formaggi**
  Tutti i tipi di prodotti.
- **Ortaggi**
  Patate lessate o in purea, tutti i tipi di succhi o centrifugati di verdura, ortaggi passati (non frullati). Salsa di pomodoro senza bucce e semi.
- **Frutta**
  Cotta o sottoforma di mousse. Succhi e centrifugati.
- **Olii e grassi**
  Qualsiasi tipo. Preferire l'olio di oliva e a crudo.
- **Bevande**
  Acqua, tisane, caffè, tè, brodi, succhi e centrifugati di frutta e verdura. Vino, birra e altri alcolici con moderazione.
- **Dolci e dessert**
  Biscotti, fette biscottate e prodotti dolci secchi, preferibilmente ammorbiditi in un liquido. Gelatina di frutta, marmellata, budini, gelati, creme dolci, zucchero e miele.
- **Varie**
  Aromi e spezie, sale, aceto, dadi da brodo.

Come conservare la funzione renale



Buona gestione delle comorbilità in particolare:

- **Diabete mellito**
- **Ipertensione**

Adeguata Idratazione
Prevenzione delle infezioni
Alimentazione adeguata
Utilizzo di integratori e alcalinizzanti
Prevenzione della calcolosi
Controllare diuresi
Buono stile di vita (no fumo, attività fisica)
Visite Nefrologiche

Grazie per l’attenzione !!!

laura.cosmai@asst-santipaolocarlo.it