

# Protinádorovou léčbou indukované změny renálních funkcí u pacientů s tumory – update aktuálních poznatků

## Cancer Treatment-induced Changes in Renal Function in Patients with Tumors – Update on Current Knowledge

Pokrivčák T., Poprach A.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Abnormality funkce ledvin spojené s přítomností malignity bývají poměrně časté. Různě vyjádřená porucha renální funkce je přítomná přibližně u cca 60 % pacientů s nádorem. Poškození ledvin může vznikat buď v důsledku přímého nebo nepřímého působení tumoru na ledviny a močové cesty. Systémová onkologická terapie může svůj negativní vliv na renální funkce uplatnit opět dvojnásobem – přímým toxickým působením na strukturu ledvin a nepřímo v důsledku dehydratace nebo „tumor lysis syndromu“. Od roku 2004 byla Food and Drug Administration schválena do klinického užití v terapii solidních nádorů řada potenciálně nefrotoxických chemoterapeutik, cílených léků a imunoterapeutik. **Cíl:** V rámci tohoto souhrnného článku přinášíme přehled nejnovějších informací týkajících se nefrotoxicity u nově používaných léků. **Závěr:** I přes nástup nových typů léků zahrnujících cílenou terapii a imunoterapii přetrvává riziko poškození ledvin. Mechanismus vzniku je odlišný od klasické chemoterapie a většinou se jedná o toxicitu mírného nebo středního stupně. V klinických studiích nejsou ve většině případů zastoupení pacienti s preexistující renální insuficiencí, a proto může být její výskyt v rutinní praxi vzhledem k vysoké prevalenci chronického onemocnění ledvin u onkologických pacientů vyšší. Zhoršení renálních funkcí může významným způsobem ovlivnit strategii léčby, a proto je pečlivá monitorace renálních funkcí nedílnou součástí každé klinické kontroly.

### Klíčová slova

renální selhání – toxicita – imunoterapie – chemoterapie

### Summary

**Background:** Renal abnormalities associated with malignancy are common with renal impairment occurring in about 60% of patients with tumors. Kidney disease may occur as a result of direct or indirect effects of tumors on kidneys and the urinary tract. Systematic oncology treatment can affect renal function in two ways, via direct toxic effects on kidney structure and indirectly via dehydration or tumor lysis syndrome. Since 2004, the Food and Drug Administration has approved a number of potentially nephrotoxic chemotherapeutics, targeted drugs, and immunotherapeutics for the treatment of solid tumors. **Aim:** This article provides an overview of the latest information on the nephrotoxicity associated with the use of new drugs. **Conclusion:** Despite the development of new drug treatments, including targeted therapy and immunotherapy, the risk of kidney involvement persists. The mechanisms of action of these new drugs are different from those of classical chemotherapy, and their use is usually associated with only mild to moderate side effects. In clinical trials, patients with pre-existing renal insufficiency are not present in most cases. Deterioration of renal function may significantly affect the treatment strategy and therefore careful renal function monitoring should be an integral part of each clinical trial.

### Key words

renal failure – toxicity – immunotherapy – chemotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Pokrivčák

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 7. 2017

Přijato/Accepted: 7. 9. 2017

doi: 10.14735/amko201828

**Úvod**

Abnormality funkce ledvin spojené s přítomností malignity bývají poměrně časté. Různě vyjádřená porucha renální funkce je přítomná přibližně u 60 % pacientů s nádorem [1]. Ve francouzské studii IRMA bylo dle mezinárodní klasifikace chronického onemocnění ledvin – (chronic kidney disease – CKD) popsané stadium III–V CKD (středně snížená glomerulární filtrace až selhání ledvin 0,99 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> až 0,25 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) u 12 % pacientů se solidními nádory [2]. Huang et al popsali v rámci své studie hodnoty eGFR (estimated glomerular filtration rate) > 1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> až u 87 % pacientů s nádorem ledvin ve stadiu I nebo II [3]. Poškození ledvin může vzniknout buď v důsledku přímého působení tumoru na ledviny a močové cesty (invaze solidního tumoru, infiltrace leukemickými buňkami, poškození ledvin lehkými imunoglobulinovými řetězci při mnohočetném myelomu), nebo nepřímého „paraneoplastického“ působení (membranózní nefropatie způsobená zkříženou reakcí protilátek mezi antigenem nádoru a antigenem podocyty nebo ukládáním imunokomplexů v glomerulárních kapilárách). Systémová on-

kologická terapie může svůj negativní vliv na renální funkce uplatnit opět dvojitým způsobem. Za prvé toxickým působením, a to buď na:

- a) glomeruly (např. fokálně segmentální glomeruloskleróza nebo minimální změny glomerulů u bisfosfonátů);
- b) tubulointerstiální kompartment (např. akutní tubulární nekróza u cisplatin, karboplatin, ifosfamidů nebo „salt/magnesium wasting nephropathy“ u cisplatin či cetuximabu a panitumumabu, nefrogenní diabetes insipidus u cisplatin a ifosfamidů, akutní tubulointerstiální nefritida u sorafenibu a sunitinibu);
- c) renální vaskulaturu (např. trombotická mikroangiopatie u bevacizumabu, imatinibu, dasatinibu, gentamicinu a dalších léčiv).

Za druhé může systémová onkologická terapie vést k poškození renálních funkcí i nepřímo, a to v důsledku dehydratace nebo „tumor lysis syndromu“. Mezi rizikové faktory chemoterapií indukované nefrotoxicity patří přímé nebo nepřímé ovlivnění ledviny tumorem, vlastní toxicita léku, kondice pacienta a další viz tab. 1.

Od roku 2004 byla Food and Drug Administration (FDA) schválena do klinického užití v terapii solidních nádorů řada léků. Největší skupinu představuje cílená terapie. Potenciálně nefrotoxické nežádoucí účinky (NÚ) mohou být přítomné u bevacizumabu (Avastin®, 2004), cetuximabu (Erbix®, 2004), sorafenibu (Nexavar®, 2005), sunitinibu (Sutent®, 2006)®, panitumumabu (Vectibix®, 2006), temsrolimu (Torisel®, 2007), pazopanibu (Votrient®, 2009), everolimu (Afinitor®, 2009), vemurafenibu (Zelboraf®, 2011), crizotinibu (Xalkori®, 2013), dabrafenibu (Tafinlar®, 2013), trametinibu (Mekinist®, 2014), lenvatinibu (Lenvima®, 2015). Klasická chemoterapeutika zastupuje pemetrexed (Alimta®, 2004) a trabectedin (Yondelis®, 2015). Z imunoterapeutik nové generace se může různý stupeň poškození ledvin vyskytovat u ipilimumabu (Yervoy™, 2011) a anti-PD-1 protilátek (pembrolizumab – Keytruda®, 2014; nivolumab – Opdivo™, 2014; atezolizumab – Tecentriq®, 2016 viz schéma 1). V rámci tohoto souhrnného článku přinášíme přehled nejnovějších informací týkajících se nefrotoxicity výše uvedených léků.

**Inhibitory angiogeneze**

Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) je jedním z nejvýznamnějších proangiogenních faktorů. Účinek VEGF je zprostředkován vazbou na jeden ze tří endoteliálních receptorů VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)-1, -2 a -3. Přenos signálu je zabezpečen cestou intracytoplazmatické tyrozinkinázy aktivy receptorů. Fyziologicky se VEGF podílí na vyzrávání žlutého tělíska a angiogenezi v děloze, vzniku krevních cév v embryogenezi plodu, vývoji správné funkce ledvin v časném postnatálním vývoji, růstu kostí a hojení ran [4]. Na druhou stranu je VEGF také nezbytným faktorem pro růst nádorových buněk – stimuluje excesivní angiogenezi a umožňuje exponenciální růst nádoru. Nejúčinnější a nejrozšířenější léčebnou strategií zaměřenou na angiogenezi je inhibice angiogenní kaskády. Angiogenní účinek VEGF lze blokovat na několika úrovních – neutralizace ligandu VEGF monoklonální protilátkou bevac-

**Tab. 1. Mechanismus poškození ledvin.**

**Systémovou onkologickou terapií indukovaná nefrotoxicita**

Ovlivnění ledviny tumorem	přímý vliv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• myelomová ledvina</li> <li>• infiltrace ledviny při lymfomech a leukemiích</li> <li>• obstrukce močového traktu</li> </ul>
	nepřímý vliv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dehydratace (průjem, zvracení)</li> <li>• ztráta efektivního objemu (přesun tekutin do třetího prostoru – výpotky)</li> <li>• hyperurikemie, hyperkalcemie</li> </ul>
Toxicita terapie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• vysoké dávky chemoterapie a její opakované podávání</li> <li>• nerozpustné léky nebo jejich metabolity formující intralobulární krystaly</li> <li>• metabolismus chemoterapeutik (vysoká koncentrace léku v renálních tubulech a v intersticiu)</li> <li>• kombinace chemoterapie s jinými nefrotoxickými léky (nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, radiokontrastní látky)</li> </ul>
Kondice pacienta		<ul style="list-style-type: none"> <li>• věk nad 65 let</li> <li>• preexistující CHRI</li> <li>• farmakogenetická dispozice zvyšující toxicitu léku (mutace v genu pro CYP450, mutace v genech pro transport proteinů či renální transportéry)</li> </ul>

CHRI – chronická renální insuficience

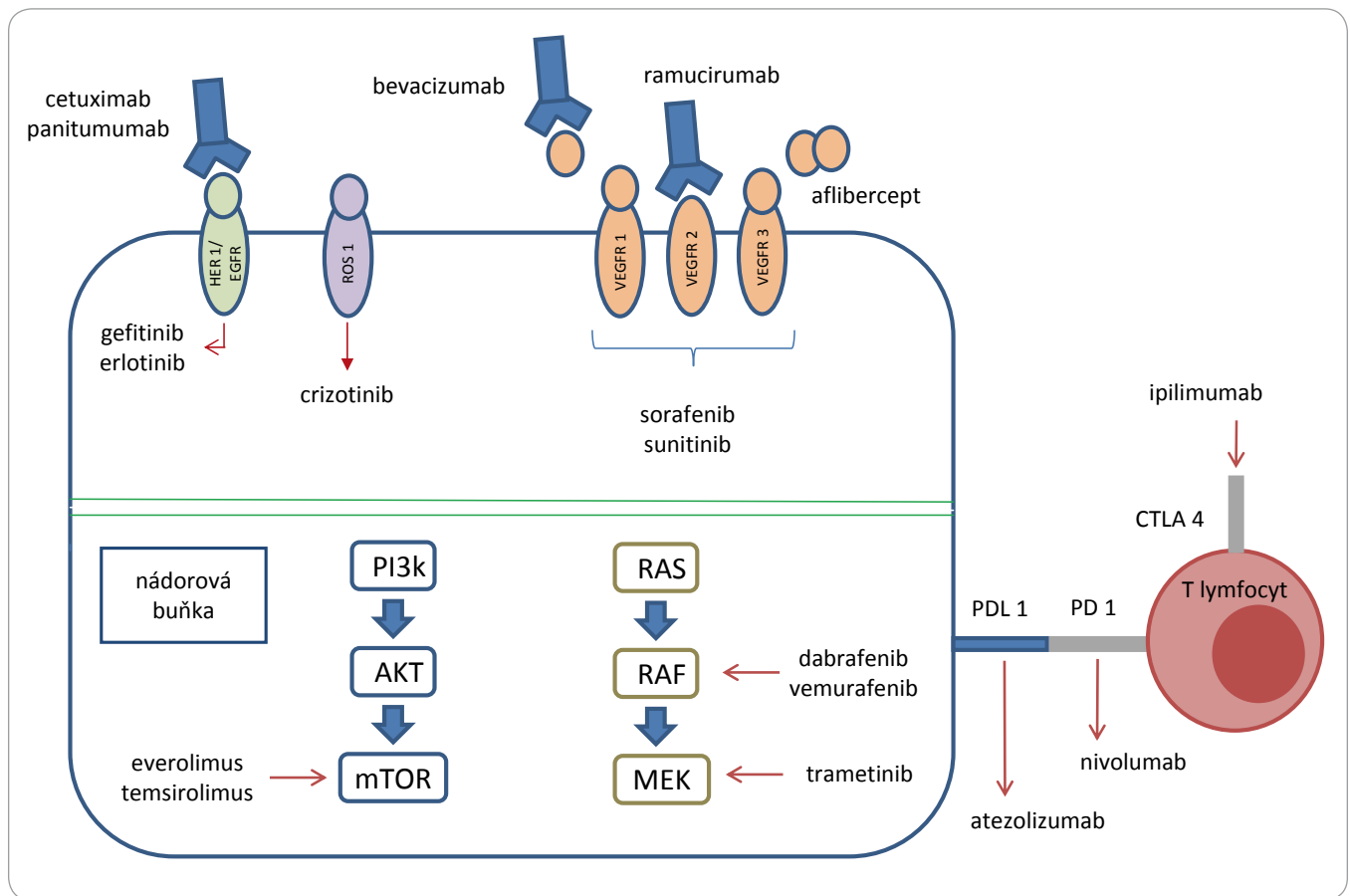


Schéma 1. Mechanismus účinku vybraných látek.

zumabem, eliminací VEGF ligandu solubilním „decoy – lákajícím“ VEGF receptorem afliberceptem a blokadou tyrozinkinázové domény intracelulární části VEGFR pomocí inhibitorů tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitors – TKI) [5]. Vzhledem k produkci VEGF podocyty při jejich působení na renální endotel, mesangium a peritubulární kapiláry musí docházet inhibicí angiogenní kaskády také k poškození ledvin. Histologicky je přítomen edém a vakuolizace glomerulárních endotelií a disrupce v oblasti interpodocytární membrány [6].

### Bevacizumab

Bevacizumab je anti-VEGF humanizovaná protilátka schválená k léčbě řady diagnóz – metastatického karcinomu tlustého střeva a rekta, prsu, ledvin, nemalobuněčného karcinomu plic a u pacientů s pokročilým karcinomem ovarií. NÚ aplikace bevacizumabu byly zkoumané v řadě studií. Klinicky relevantní komplikace zahrnují hypertenzi, proteinurii, arteriální tromboem-

bolické příhody, poruchu hojení ran a perforace gastrointestinálního traktu (GIT) [7]. Některé studie naznačují souvislost mezi tíží hypertenze a protinádorovým účinkem bevacizumabu [8]. Jeden z nejčastějších NÚ je proteinurie, která se vyskytuje u cca 20–60 % pacientů. Nefrotická proteinurie (u dospělých > 3,5 g/24 hod) bývá přítomná pouze u 1–2 % pacientů léčených bevacizumabem [9]. K akutnímu selhání ledvin dochází výjimečně [10]. Histologicky jsou NÚ vidět jako edém a odloupení endotelií, disrupce v oblasti interpodocytární membrány projevující se jako trombotická mikroangiopatie (TMA). Další méně časté léze mohou být patrné jako pod obrazem fokální segmentální glomerulosklerózy (focal segmental glomerulosclerosis – FSGS), membranoproliferativní glomerulonefritidy a akutní intersticiální nefritidy [11,12].

### Sunitinib

Sunitinib je perorální multikinázový inhibitor blokující receptory pro destičkov

růstový faktor (platelet-derived growth factor receptors – PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ ), receptor pro VEGFR-1, -2, -3 a receptory pro c-KIT. Využívá se k léčbě pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu a u pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) po selhání léčby imatinibem. Nejzávažnější komplikace spojené s terapií zahrnují plicní embolii, hematologickou toxicitu (trombocytopenie, neutropenie) a hypertenzi. Již v iniciální studii fáze I popsali Faivre et al v rámci NÚ hypertenzi stupně 3 [13]. V navazující studii fáze II byla pozorovaná elevace kreatininu ve 14 %, hypertenze stupně 2 ve 3,2 % a hypertenze stupně 3 v 1,6 %. V další velké multicentrické randomizované studii fáze III popsali Motzer et al přítomnost elevace kreatininu u 17,6 % a hypertenzi stupně 3 u 0,3 % pacientů [14].

### Sorafenib

Sorafenib je stejně jako sunitinib perorální multikinázový inhibitor VEGF-R,

PDGFR, c-KIT a BRAF. Je indikován v terapii inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu a v terapii pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy (differentiated thyroid cancer – DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem (RAI). Ve studii fáze II v terapii hepatocelulárního karcinomu byla popsána přítomnost proteinurie u 41 % pacientů [15]. V navazující studii fáze III však tyto NÚ nebyly potvrzeny a jako jediný projev nefrotoxicity byla popsána hypofosfatemie [16]. Ve velké randomizované studii fáze III TARGET v terapii metastatického renálního karcinomu nebyla signifikantně popsána nefrotoxicita léčby [17]. Na druhou stranu byla Izzedinem et al popsána asociace výskytu kožní toxicity a tubulointericiální nefritidy (TIN) [18].

### Lenvatinib

Lenvatinib patří stejně jako sunitinib a sorafenib do skupiny perorálních multikinázových TKI. Je schopen blokovat receptory pro VEGF, PDGF, RET a c-KIT. Na rozdíl od ostatních TKI ale inhibuje i receptory pro růstový faktor fibroblastů (FGR-1), který se podílí na rezistenci k inhibici VEGF/VEGFR. Využívá se v terapii DTC nedostatečně reagujícího na aplikaci radioaktivního jódu. Z NÚ byla ve studii Schlumbergera et al nejčastěji pozorována přítomnost hypertenze (69,3 %), průjem (59,4 %), astenie (59 %), proteinurie (32,2 %), arteriální a žilní tromboembolie (10,8 %) [19]. Proteinurie stupně 3 se vyskytla u 10 % a představovala jeden z nejčastějších důvodů vedoucích k redukci dávkování nebo k přerušení terapie. Akutní selhání ledvin bylo popsáno u dvou pacientů.

### Inhibitory EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) hraje významnou úlohu v růstu a metastazování solidních nádorů. EGFR patří do rodiny transmembránových receptorů pro růstové faktory erbB/HER, kam řadíme HER2/neu (erbB2), HER3 (erbB3) a HER4 (erbB4). Struktura těchto receptorů sestává z extracelulární do-

mény. Místo vazby ligandu, transcelulární domény a intracelulární domény zprostředkuje přenos signálu do buňky pomocí tyrozinkináz. V ledvině je EGFR exprimován především v distálním a proximálním tubulu a ve sběrných kanálcích, v menší míře byl detekován také v glomerulárních kapilárách a v jiných cévních strukturách [20].

### Cetuximab

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka třídy IgG1 proti EGFR využívaná v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) vykazujícího wild type gen *KRAS* a k léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku v kombinaci s radiační terapií u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním. Aplikace cetuximabu není spojená s přímým poškozením ledviny ve smyslu proteinurie a hypertenze, jako to vidíme u bevacizumabu [21]. Závislost reabsorpce magnezia na EGFR (cestou TRPM6 receptorem) v distálním tubulu však vede k rozvoji různě závažné hypomagnezemie. Rychlost poklesu hladiny magnezia může být spojena s mírou odpovědi v kombinovaném chemoterapeutickém režimu s fluorouracilem a ironotekanem u pacientů s diseminovaným CRC [22].

### Erlotinib

Erlotinib je perorální inhibitor tyrozinkinázové aktivity EGFR. Je schválen k terapii nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem s aktivujícími mutacemi EGFR. Nejčastější NÚ zahrnují ekzém a průjem. Nebyla popsána renální toxicita. Ani aplikace plných dávek (150 mg/den) u pacientů s renální dysfunkcí nevedla k zhoršení již existující chronické renální insuficience [23].

### Gefitinib

Gefitinib patří obdobně jako erlotinib do skupiny nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkinázy EGFR. NÚ jsou obdobné jako u erlotinibu, bez známek renální toxicity. Kazuisticky byla ale po aplikaci gefitinibu v jednom případě popsána přítomnost nefrotického syndromu a v druhém TIN. K rozvoji TIN došlo po dlouhodobé aplikaci (2 roky), kdy může inhibice nor-

málního obratu tubulárních buněk vést k intersticiálnímu poškození [24].

### Inhibitory mTOR

Inhibitory proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycine) našly své využití v terapii nádorů (everolimus – karcinom ledviny, prsu a neuroendokrinní tumor; temsirolimus – karcinom ledviny) a v profylaxi orgánové rejekce u pacientů po transplantaci ledviny (sirolimus). Podobný profil toxicity v podobě hypofosfatemie byl popsán také u temsirolimu [25].

### Inhibitory ALK

Jedná se o skupinu nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkináz s účinností na signální dráhy aktivované anaplastickou lymfomovou kinázou (anaplastic lymphoma kinase – ALK), receptorem pro hepatocytární růstový faktor MET a ROS1. Přítomnost fuzního genu *EML4-ALK*, která způsobuje produkci onkogenních proteinů, je přítomná asi u 5–7 % pacientů s adenokarcinomem plic [26]. Crizotinib je indikován v terapii pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) s pozitivním průkazem mutace *EML4-ALK*. V rámci profilu toxicity se nejčastěji vyskytují poruchy zraku (60 %), průjem (60 %), nauzea (55 %), zvracení (47 %) a zácpa (42 %) [27]. Retrospektivní analýzou 1 686 pacientů ve studii Kima et al došlo k přechodnému snížení mediánu eGFR (odhad glomerulární filtrace) z vstupní hodnoty 1,6 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> na 1,2 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> ve 104. týdnu terapie [28]. Po vysazení crizotinibu došlo k normalizaci eGFR k hodnotám před zahájením léčby. Etiologie této toxicity může úzce souviset s vyšší pravděpodobností vzniku nových a ve zvětšení již přítomných cyst ledvin [29,30].

### Inhibitory BRAF

Jedná se o skupinu perorálních multikinázových inhibitorů patřící do cílené terapie blokující aktivaci genu pro BRAF. BRAF je jednou ze serin-treoninových kináz v signální cestě MAPK (mitogenem aktivované proteinkinázy) a její mutovaná varianta představuje jednu z nejčastěji zastoupených mutací v lidských nádorech [31]. Vemurafenib a dabrafenib se využívají v terapii neresekovatelných

ného nebo metastazujícího melanomu s pozitivní mutací V600 genu *BRAF*, která je přítomná u cca 40 % kožních melanomů [32]. Z NÚ jsou nejčastěji přítomné bolesti kloubů, exantém, spinocelulární karcinomy kůže a febrilie. Aplikace vemurafenibu je oproti dabrafenibu spojená s větší fotosenzitivitou a čtenějším výskytem spinocelulárních karcinomů kůže. U dabrafenibu jsou naopak čtenější febrilie. Jhaveri et al v rámci retrospektivní analýzy dat FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) hodnotili přítomnost renální toxicity u pacientů léčených vemurafenibem a dabrafenibem [33]. U dabrafenibu od dubna 2013 do června 2014 našli celkem 13 případů s nově vzniklou poruchou funkce ledvin. U vemurafenibu bylo od června 2011 do července 2014 popsáno 132 případů vč. případů akutního renálního selhání, statisticky signifikantně byli více postiženi muži. Kromě poklesu glomerulární filtrace byla také popsána proteinurie, polakisurie, hypokalemie a hyponatremie. Etiologicky dochází k poruše funkce ledvin pravděpodobně na úrovni tubulointersticiálního poškození. Kazuisticky byli u vemurafenibu popsány také případy akutního selhání ledvin vyžadující hemodialýzu [34].

### Inhibitory MEK

Jedná se skupinu léků selektivně blokujících mitogenem aktivované proteinové kinázy (MEK), které jsou součástí MAPK signální dráhy. Duální blokáda MAPK dráhy poté vede ke zvýšení účinnosti *BRAF* inhibitorů a k oddálení časné vznikající rezistence. Ve studii Flahertyho et al byla v rámci kombinované terapie popsána přítomnost hyponatremie, hypofosfatemie, hypokalemie a zvýšená hladina kreatininu. Stupeň renálního poškození se zvyšoval se zvyšující se dávkou trametinibu [35]. Větší nefrotoxický potenciál vemurafenibu je vidět i ve studii Robertsové et al, kde byla častěji popsána elevace kreatininu v rameni s vemurafenibem (11 %) oproti rameni s kombinací dabrafenib + trametinib (4 %) [36].

### Chemoterapeutika

#### Pemetrexed

Jedná se o chemoterapeutikum patřící do skupiny antimetabolitů. Bývá ozna-

čován jako „mutlitarget“ antifolát pro svou schopnost blokovat současně dihydrofolátreduktázu, thymidylátsyntázu a GARFT (glycinamide ribonucleotide formyltransferase). Proces vylučování je zprostředkován výlučně renální cestou. Využívá se v terapii lokálně pokročilých a inoperabilních NSCLC a maligních mezoteliomů. Poškození ledvin jsou popisována ojediněle, může dojít k akutní tubulární nekróze [37].

#### Trabectedin

Jde o cytotoxickou alkylační látku s vazbou na DNA využívanou v terapii pokročilých nebo neresekabilních liposarkomů nebo leiomyosarkomů. Z NÚ se může nejčastěji vyskytnout neutropenie a elevace hladin jaterních testů. Z fatálních komplikací byla u dvou pacientů popsána rhabdomyolýza vedoucí k úmrtí pod obrazem akutní tubulární nekrózy [38].

### Imunoterapie

Jedním z hlavních cílů imunitního systému kromě boje proti infekčnímu agens je eliminace nádorově transformovaných buněk. Současné trendy imunoterapie zahrnují pokusy o stimulaci protinádorové imunity cestou indukce kostimulačních nebo inhibice korepresorových molekul (CTLA-4, PD1, PD-L1/2). Inhibice korepresorových molekul mechanismem blokování tzv. kontrolních bodů (checkpointů) na povrchu lymfocytů představuje základ tzv. moderní imunoterapie. Základním principem je zrušení tolerance imunitního systému vůči nádoru. První průlom představovalo zavedení ipilimumabu, anti-CTLA-4 protilátky v terapii diseminovaného maligního melanomu. V současnosti se v rámci studií zkoumají především protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab a pemrolizumab – a proti ligandu PD-L1 – atezolizumab. Terapeutické zrušení tolerance imunitního systému vůči nádoru je ale spojené s výskytem nového typu NÚ, které mohou mít charakter autoimunitních reakcí (immune related adverse events – ir-AEs).

#### Ipilimumab

Jedná se o anti-CTLA-4 protilátku využívanou v terapii pokročilého mela-

nomu. V současnosti je nahrazován nivolumabem, který prokázal vyšší účinnost a nižší toxicitu. Specifické, imunitně podmíněné NÚ se vyskytují v registrační studii Hodi et al až u 80–90 % pacientů [39]. Ve většině případů se ale jednalo o mírnou formu toxicity (stupeň 1 a 2). Závažná toxicita (stupeň 3 a 4) byla popsána u 20–25 %. Nejčastěji bývá přítomná kožní toxicita a kolitida. Méně často se popisuje hepatopatie, endokrinopatie a nefropatie, která byla popsána u 2 % pacientů. Biopsie ledvin u těchto pacientů prokázala přítomnost akutní intersticiální nefritidy, laboratorně byla přítomna proteinurie a elevace kreatininu. Kazuisticky je popsáno také akutní selhání ledvin po podání standardní dávky 3 mg/kg, kdy došlo k oligurii a akutní tubulární nekróze [40]. V rámci terapie toxicity je důležité časné nasazení imunopresiv (kortikoidy, infliximab, mykofenolát mofetil), které následně vede k potlačení autoimunitní reakce.

#### Anti-PD-1 protilátky

Jedná se o protilátky selektivně blokující interakci mezi receptorem PD-1 a jeho ligandy PD-L1/PD-L2. Blokáda interakce vede ke zrušení negativní zpětné vazby mezi nádorovými buňkami vybavenými PD-L1 ligandem a PD-1 receptorem exprimovaným na regulačních, aktivovaných a paměťových T lymfocytech. V současné době je využití nivolumabu schválené k terapii metastazujícího melanomu, NSCLC a renálního karcinomu. Z NÚ se nejčastěji vyskytuje únava, svědění kůže nebo kožní exantémy, dále průjemy, nechutenství a nauzea. Pembrolizumab se aktuálně využívá v terapii metastazujícího melanomu, NSCLC a uroteliálního karcinomu močového měchýře. Ve zvířecích modelech byla prokázána konstitutivní exprese PD-L1 epitelálními buňkami renálních tubulů. V reakci na autoimunitní zánět ledvin dochází také k dalšímu zvýšení intrarenální exprese PD-1 a PD-L1 [41]. Na základě toho lze předpokládat, že blokáda PD-1/PD-L1 osy u lidí může vést k vychýlení rovnováhy mezi pro a protizánětlivým stavem, což následně usnadní rozvoj renálního poškození. U nivolumabu ve studii CHECKMATE 25, která potvrdila

prodloužení celkového přežití u diseminovaného nádoru ledvin ve 2. a vyšší linii paliativní terapie, byl popsán výskyt renální toxicity u 1,2 % (23/1 994) pacientů s mediánem nástupu 4,6 měsíce. Imunitně podmíněná nefritida vedla k ukončení terapie u 0,3 % [42]. Kazuisticky byly popsány obdobné případy nefrotoxicity i při využití nivolumabu v terapii melanomu nebo plíc. Histologicky byla u pacientů verifikována přítomnost akutní tubulointersticiální nefritidy [43]. U pembrolizumabu byl popsán výskyt nefritidy u 0,4 % (7/1 567) pacientů léčených s diseminovaným melanomem a uroteliálním karcinomem močového měchýře. Medián doby do nástupu byl 6,8 měsíce. Ve studii Larkina et al vedla kombinovaná terapie nivolumabu s ipilimumabem v léčbě melanomu k vyššímu výskytu závažných toxicit. V rameni s kombinovanou terapií byla toxicita stupně 3–4 přítomna až u 55 % pacientů ve srovnání se samotným nivolumabem (16,3 %) a ipilimumabem (27,3 %) [44]. Nicméně výskyt stupně 3–4 renální toxicity v rameni s kombinovanou terapií zůstal nízký (6/313).

## Závěr

I přes nástup nových typů léků zahrnujících cílenou terapii a imunoterapii přetrvává riziko poškození ledvin. Mechanismus vzniku je odlišný od klasické chemoterapie a většinou se jedná o toxicitu mírného nebo středního stupně. V klinických studiích nejsou ve většině případů zastoupení pacienti s preexistující renální insuficiencí, a proto může být její výskyt v rutinní praxi vzhledem k vysoké prevalenci CKD u onkologických pacientů vyšší. Zhoršení renálních funkcí může významným způsobem ovlivnit strategii léčby, a proto je pečlivá monitorace renálních funkcí nedílnou součástí každé klinické kontroly.

## Literatura

- Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010; 30(6): 570–581. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110(6): 1376–1384.

- Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 735–740. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70803-8.
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122(4): 322–328. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.11.025.
- Klener P, Klener P Jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada 2010: 119–120.
- Kelly RJ, Billemonet B, Rixe O. Renal toxicity of targeted therapies. *Target Oncol* 2009; 4(2): 121–133. doi: 10.1007/s11523-009-0109-x.
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 843–850. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.843.
- De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(5): 1207–1213. doi: 10.1007/s00280-011-1604-1.
- Frangić C, Lefaucheur C, Medioni J et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007; 8(2): 177–178. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70037-2.
- Roncone D, Satoskar A, Nadasdy T et al. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(5): 287–293. doi: 10.1038/ncpneph0476.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1129–1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330.
- Izzedine H, Rixe O, Billemonet B et al. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 203–218. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.025.
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4293–4300. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3441.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134. doi: 10.1056/NEJMoa060655.
- Izzedine H, Brocheriou I, Rixe O et al. Interstitial nephritis in a patient taking sorafenib. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(8): 2411. doi: 10.1093/ndt/gfm199.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
- Yoshioka K, Takemura T, Murakami K et al. Identification and localization of epidermal growth factor and its receptor in the human glomerulus. *Lab Invest* 1990; 63(2): 189–196.
- Giro C, Berger B, Bölke E et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009; 90(2): 166–171. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.007.
- Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D et al. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2011; 22(5): 1141–1146. doi: 10.1093/annonc/mdq550.
- Miller AA, Murry DJ, Owzar K et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3055–3060. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6210.
- Lautrette A, Li S, Alili R et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005; 11(8): 867–874. doi: 10.1038/nm1275.
- Raymond E, Alexandre J, Faivre S et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2336–2347. doi: 10.1200/JCO.2004.08.116.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561–566. doi: 10.1038/nature05945.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385–2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
- Kim E, Usari T, Polli A et al. Renal effects of crizotinib in patients (pts) with ALK-positive (+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2016; 11 (Suppl 4): S134. doi: 10.1016/S1556-0864(16)30287-8.
- Halpenny DF, McEvoy S, Li A et al. Renal cyst formation in patients treated with crizotinib for non-small cell lung cancer—Incidence, radiological features and clinical characteristics. *Lung Cancer* 2017; 106: 33–36. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.010.
- Lin YT, Wang YF, Yang JC et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1720–1725. doi: 10.1097/JTO.0000000000000326.
- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
- Meckbach D, Bauer J, Pflugfelder A et al. Survival according to BRAF-V600 tumor mutations – an analysis of 437 patients with primary melanoma. *PLoS One* 2014; 9(1): e86194. doi: 10.1371/journal.pone.0086194.
- Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF inhibitors vemurafenib and dabrafenib. *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1133–1134. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1713.
- Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. *Cancer* 2014; 120(14): 2158–2163. doi: 10.1002/cncr.28709.
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1694–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 30–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.

37. Michels J, Spano JP, Brocheriou I et al. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis during pemetrexed therapy. *Case Rep Oncol* 2009; 2(1): 53–56. doi: 10.1159/000208377.
38. Angarita FA, Cannell AJ, Abdul Razak AR et al. Trabectedin for inoperable or recurrent soft tissue sarcoma in adult patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16: 30. doi: 10.1186/s12885-016-2054-2.
39. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
40. Forde PM, Rock K, Wilson G et al. Ipilimumab-induced immune-related renal failure – a case report. *Anticancer Res* 2012; 32(10): 4607–4608.
41. Menke J, Lucas JA, Zeller GC et al. Programmed death 1 ligand (PD-L) 1 and PD-L2 limit autoimmune kidney disease: distinct roles. *J Immunol* 2007; 179(11): 7466–7477.
42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1803–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
43. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016; 90(3): 638–647. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008.
44. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.