

# Renální toxicita imuno-onkologické léčby

## Renal Toxicity of Cancer Immunotherapy

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

### Souhrn

**Východiska:** Akutní poškození renálních funkcí je relativně vzácnou komplikací protinádorové imunoterapie. Incidence renální toxicity následkem imuno-onkologické léčby je relativně nízká – přibližně 2 % u nemocných léčených inhibitory PD-1/PD-L1 a 4,5 % u kombinace anti-PD-1/PD-L1 léků s inhibitory CTLA-4. Nejčastější základní patologií je akutní tubulointerstiální nefritida. Dalším typem renálního poškození je autoimunitní nefropatie projevující se iontovou dysbalancí. U pacientů se středně závažným a závažným poškozením ledvin je indikováno přerušení imunoterapie a léčba kortikosteroidy. **Případ:** Pacient ve věku 61 let s metastatickým renálním karcinomem byl po 7 měsících léčby nivolumabem hospitalizován pro celkové zhoršení stavu, výraznou slabost, nevolnost a nechutenství. Laboratorní vyšetření prokázalo zhoršení glomerulární filtrace, těžkou hyperkalemii a metabolickou acidózu. Hladiny hormonů štítné žlázy a kortizolu byly v normálním rozmezí. Stanovili jsme diagnózu renální tubulární acidózy následkem imuno-onkologické léčby a zahájili léčbu metylprednisolonem. Při této léčbě došlo k rychlé úpravě iontogramu i potíží. Ambulantně jsme dávku prednisonu postupně snižovali, ale po snížení na 5 mg denně došlo k rekurenci hyperkalemie a u pacienta byla ponechána trvale dávka 10 mg prednisonu denně orálně. Imunoterapie nebyla znovu nasazena. **Závěr:** Renální toxicita imuno-onkologické léčby se zpočátku obvykle projevuje zvýšeným sérovým kreatininem bez jakýchkoli klinických příznaků. Postupně se mohou rozvinout poruchy elektrolytů, oligurie, anurie a otoky. V rámci diferenciální diagnostiky iontového rozvratu je nutné vyloučit endokrinní a metabolické poruchy, jako nově vzniklý diabetes mellitus 1. typu, hypofyzitida, adrenální insuficience a hypotyreóza. Léčbou volby jsou kortikoidy v běžné imunosupresivní dávce. Prognóza je příznivá, protože renální toxicita bez ohledu na patofyziologický podklad dobře reaguje na léčbu kortikoidy.

### Klíčová slova

nefritida – hyperkalemie – kortikosteroidy – imunoterapie

Autor obdržel honoráře, cestovní granty a podporu výzkumu od následujících firem s produkty v oblasti nádorové imunoterapie: Bristol Myers Squibb, MSD, Roche, Astra Zeneca, Merck.

The author received honoraria, travel grants, and research support from the following companies with cancer immunotherapy products: Bristol Myers Squibb, MSD, Roche, Astra Zeneca, Merck.

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.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 10. 2019

Přijato/Accepted: 25. 10. 2019

doi: 10.14735/amko202029

## Summary

**Background:** Acute renal impairment is a relatively rare complication of anti-tumour immunotherapy. The incidence of renal toxicity due to immuno-oncological therapy is relatively low, approximately 2% in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors and 4.5% with combination treatments with PD-1/PD-L1 therapy and a CTLA-4 inhibitor. The most common underlying pathology is acute tubulointerstitial nephritis. Auto-immune nephropathy presenting as an electrolyte imbalance may also occur during immuno-oncological therapy. Discontinuation of immunotherapy and corticosteroid therapy are indicated in patients with moderate to severe renal toxicity. **Case:** A 61-year-old patient with metastatic renal cell carcinoma was admitted to hospital after 7 months of treatment with nivolumab for general deterioration, severe weakness, nausea, and anorexia. Laboratory examinations showed worsening of the glomerular filtration rate, severe hyperkalaemia, and metabolic acidosis. Thyroid hormone and cortisol levels were within normal ranges. Renal tubular acidosis resulting from immuno-oncological therapy was diagnosed, and treatment with methylprednisolone was initiated. Electrolyte abnormalities and symptoms improved rapidly, after which the dose of prednisone was gradually reduced; however, after a reduction to 5 mg daily, hyperkalaemia recurred and the patient was kept on a maintenance dose of 10 mg prednisone administered orally on a daily basis thereafter. Immunotherapy was not reintroduced. **Conclusion:** Renal toxicity following immuno-oncological therapy usually presents initially as an increase in the serum creatinine level without any clinical signs or symptoms. Electrolyte disturbances, oliguria, anuria, and swelling may develop gradually. Endocrine and metabolic disorders such as new-onset type 1 diabetes mellitus, hypophysitis, adrenal insufficiency, and hypothyroidism should be excluded as possible causes of electrolyte abnormalities. Corticosteroids at the usual immunosuppressive dose are the treatment of choice. The prognosis is generally favourable because renal toxicity responds well to corticosteroid treatment regardless of the underlying pathology.

## Key words

nephritis – hyperkalaemia – corticosteroids – immunotherapy

## Kazuistika

Pacient ve věku 61 let bez významných komorbidit prodělal v roce 2009 pravostrannou nefrektomii pro světlebuněčný renální karcinom grade 2 (pT1 N0 M0). Po 7 letech se v rámci restagingu zjistila oboustranná plicní ložiska. Dále se u pacienta objevila bulka v dutině ústní sublinguálně. Biopsie z dutiny ústní i bronchoskopicky odebraný cytologický vzorek potvrdily metastázy renálního karcinomu. U pacienta jsme zahájili terapii pazopanibem, která však musela být po 6 měsících ukončena pro progresi. V další linii byl nemocný léčen sunitinibem celkem 8 měsíců, kdy opět dochází k progresi onemocnění. Byl nasazen nivolumab v dávkování 3 mg/kg à 2 týdny, později byl režim v souladu s vývojem standardu změněn na 480 mg à 4 týdny. Po 7 měsících léčby byl nemocný hospitalizován pro celkové zhoršení stavu, výraznou slabost, nevolnosti a nechutenství.

Laboratorní vyšetření prokázalo zhoršení glomerulární filtrace z hodnot kolem 0,9 ml/s na 0,44 ml/s, těžkou hyperkalemii (6,9 mmol/l) a metabolickou acidózu (žilní astrap: pH 7,222; base deficit –10,1; standardní bikarbonát 15,70). Močový sediment byl v normě. Hladiny hormonů štítné žlázy a kortizolu byly v normálním rozmezí. Stanovili jsme diagnózu renální tubulární acidózy následkem imuno-onkologické léčby a zahá-

jili léčbu metylprednisolonem v dávce 1 mg/kg denně intravenózně. Při této léčbě došlo k úpravě iontogramu i potíží v průběhu 7 dnů. Pacient byl propuštěn na udržovací dávce 30 mg prednisonu denně. Ambulantně jsme dávku prednisonu postupně snižovali, ale po snížení na 5 mg denně došlo k rekurenci hyperkalemie a u pacienta byla ponechána trvale dávka 10 mg prednisonu denně orálně. Imunoterapie nebyla znovu nasazena, k další progresi nemoci došlo po 5 měsících od vysazení léčby.

## Epidemiologie

Incidence renální toxicity následkem imuno-onkologické léčby je relativně nízká – přibližně 2 % u nemocných léčených inhibitory PD-1/PD-L1 a 4,5 % u kombinace anti-PD léčby s inhibítorem CTLA-4. Do tohoto procenta se však obvykle počítá jen nefritida. Naše kazuistika ilustruje případ iontového rozvratu na základě porušení regulační funkce ledvin a tyto iontové poruchy jsou pravděpodobně častější. Střední doba do rozvoje renální toxicity je 14 týdnů (rozmezí: 6–56 týdnů), u kombinované imunoterapie k ní však dochází rychleji [1–3].

## Klinický obraz

Renální toxicita imuno-onkologické léčby se může zpočátku projevit zvýšeným sérovým kreatininem bez jakýchkoli klinických příznaků. Postupně se mohou

rozvinout poruchy elektrolytů, oligurie, anurie, otoky. Nejběžnějším nálezem v moči je proteinurie [1,2].

## Patofyziologie

Spektrum patologických nálezů při renální toxicitě imuno-onkologické léčby je široké – akutní tubulointerstiální nefritida, imunokomplexová glomerulonefritida, trombotické mikroangiopatie, fokální nefroskleróza a syndrom minimálních změn [1,2]. Získaná distální tubulární acidóza je výsledkem alterace H<sup>+</sup> ATPázy nebo Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pumpy v interkalovaných buňkách typu A ve sběrných kanálcích. Tento typ autoimunitního poškození se mimo kontext imuno-onkologické léčby vyskytuje např. u Sjögrenova syndromu [4,5].

V rámci diferenciální diagnostiky iontového rozvratu je nutné vyloučit endokrinní a metabolické poruchy, jako nově vzniklý diabetes mellitus 1. typu, hypofyzitida, adrenální insuficience a hypotyreóza [6]. V případě nefritidy přichází diferenciálně-diagnosticky v úvahu vzácná paraneoplastická glomerulonefritida, která se vyskytuje zejména u hematologických malignit a tymomů.

## Léčba a prognóza

V rámci monitorování nemocných léčených imuno-onkologickými léky se doporučuje sledovat hladinu kreatininu před každou dávkou. Pokud dochází k vze-

Tab. 1. Doporučený postup léčby nefritidy vyvolané imuno-onkologickou léčbou [3].

Stupeň	Postup
G1 – zvýšení hladiny kreatininu o > 26 µmol/l; kreatinin 1,5–2,0× oproti základní hodnotě	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zvažte pozastavení IO léčby, dokud nebudou vyhodnoceny jiné možné příčiny zhoršení renálních funkcí (nedávné podání i.v. kontrastu, nefrotoxické léky, dehydratace);</li> </ul>
G2 – kreatinin 2–3× nad vstupní hodnotou	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dočasně zastavte IO léčbu;</li> <li>• nefrologické konzilium;</li> <li>• vyhodnoťte další možné příčiny zhoršení renálních funkcí (i.v. kontrast, nefrotoxické léky, dehydratace);</li> <li>• pokud je jiná etiologie nepravděpodobná, podejte 0,5–1 mg/kg/d prednisonu nebo jiného kortikosteroidu v ekvivalentní dávce;</li> <li>• pokud se renální funkce zhorší nebo nezlepší, podejte 1–2 mg/kg/d prednisonu (nebo ekvivalent) a IO léčbu ukončete;</li> <li>• pokud dojde ke zlepšení na G1 nebo méně, postupně redukuje dávku kortikosteroidů po dobu 4–6 týdnů;</li> <li>• pokud nedochází k recidivě renální toxicity, zvažte opětovné nasazení IO léčby po zohlednění jejích rizik a přínosu;</li> </ul>
G3 – kreatinin > 3× nad vstupní hodnotou nebo > 350 µmol/l; indikována hospitalizace	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ukončete IO léčbu;</li> <li>• nefrologické konzilium;</li> <li>• vyhodnoťte další možné příčiny zhoršení renálních funkcí (i.v. kontrast, nefrotoxické léky, dehydratace);</li> </ul>
G4 – život ohrožující následky; indikována dialýza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podávejte kortikosteroidy v počáteční dávce 1–2 mg/kg/d prednisonu (nebo ekvivalent).</li> </ul>

Další doporučení:

- monitorovat kreatinin v týdenních intervalech;
- biopsie ledviny se před nasazením kortikosteroidů rutinně neprovádí.

IO léčba – imuno-onkologická léčba, i.v. – intravenózně

stupu kreatininu a není zjevná jiná příčina zhoršení renálních funkcí, doporučuje se zahájit imunosupresivní léčbu bez biopsie ledviny. Vyšetření moči slouží k vyloučení uroinfekce. Léčbou volby jsou kortikoidy v běžné imunosupresivní dávce [3,7]. Jen ojediněle je v literatuře zmíněno podání infliximabu. Prognóza je příznivá, protože renální toxicita bez ohledu na patofyziologický podklad dobře reaguje na léčbu kortikoidy. Potřeba dlouhodobé dialýzy je uváděna jen u nemocných, kteří nedostali imunosupresivní léčbu.

Algoritmus léčby nefritidy podle stupně postižení je uveden v tab. 1. Spe-

cifický postup pro léčbu renálních toxicit projevujících se primárně iontovým rozvratem nebyl definován. Kromě imuno-onkologické léčby se doporučuje úprava vnitřního prostředí podle dané abnormality (např. infuzní léčba bikarbonátem).

#### Literatura

1. Mamlouk O, Selamet U, Machado S et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 2. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8.
2. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(7): 1077–1079. doi: 10.2215/CJN.02340219.
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients

treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714–1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

4. Charmetant X, Teuma C, Lake J et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: when distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J* 2019; sfz051. doi: 10.1093/ckj/sfz051.
5. El Bitar S, Weerasinghe C, El-Charabaty E et al. Renal tubular acidosis an adverse effect of PD-1 inhibitor immunotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2018; 2018: 8408015. doi: 10.1155/2018/8408015.
6. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer* 2018; 124(6): 1111–1121. doi: 10.1002/cncr.31200.
7. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 4S103–4S114. doi: 10.14735/amko20154S103.