

Katarzyna Szychowska<sup>1</sup>, Ilona Kurnatowska<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, Łódź<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Nefrotoksyczność inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w immunoterapii chorych onkologicznych

## Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy of oncologic patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:  
Szychowska K., Kurnatowska I. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy of oncologic patients. Renal Disease and Transplantation Forum 2021; 1. DOI: 10.5603/RDTF.2021.0002.

Należy cytować wersję pierwotną

### Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies directed at negative regulatory components on T cells, such as cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1), and its ligand, programmed cell death ligand-1 (PD-L1). They stimulate the immune system to destroy the cancer cells, however, may lead to immune-related adverse events (irAEs) that affect a variety of organs including the kidney. Kidney damage is characterized most commonly by acute kidney injury (AKI) as well as a subnephrotic syndrome, pyuria or hematuria mainly due to acute tubulointerstitial nephritis. Depending on the symptom severity, after exclusion of other causes of AKI

such as infection, dehydration, kidney obstruction, nephrotoxicity related to other nephrotoxic drugs, the management includes ICIs discontinuation and treatment with or without systemic steroids for longer than 4–6 weeks. Kidney biopsy should be considered to rule out other rare kidney complications such as minimal change disease, immune complex glomerulonephritis or thrombotic microangiopathy. In patients with good response and renal symptoms withdrawal, the immunotherapy can be restarted. There are no studies on the use of these drugs in dialysis and transplant patients, only case reports are available, but it seems that the impaired kidney function should not be a contraindication to use ICIs.

Forum Nefrol Edu 2021, vol 1, no 1, 1–7

**Key words:** checkpoints inhibitors, kidney injury

### WSTĘP

W leczeniu onkologicznym oprócz chemio- i radioterapii coraz powszechniej stosuje się immunoterapię z użyciem m.in. leków z grupy inhibitorów punktu kontrolnego (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), które w praktyce klinicznej wykorzystywane są m.in. w terapii czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuc, chłoniaków, raka nerki i nowotworów

z komórek urotelialnych. Do listy tej dołączają coraz to nowe nowotwory, w których leczeniu we wciąż trwających badaniach klinicznych wykazuje się skuteczność immunoterapii. W ramach programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) ICIs mogą być leczeni chorzy z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, rakiem nerki, chłoniakiem Hodgkina, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani (dane na 02.11.2020).

▶▶W ostatnim czasie w leczeniu onkologicznym oprócz chemio- i radioterapii coraz powszechniej stosuje się immunoterapię z użyciem leków z grupy inhibitorów punktu kontrolnego (ICIs), które w praktyce klinicznej wykorzystywane są m.in. w terapii czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuc, chłoniaków, raka nerki i nowotworów z komórek urotelialnych◀◀

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.  
Ilona Kurnatowska, prof. UM  
Oddział Nefrologii  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1  
im. N. Barlickiego  
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź  
tel.: 42 291 95 50; faks: 42 291 95 51  
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

## MECHANIZM DZIAŁANIA ICIS

Nowotwory cechują się zdolnością do swoistego wyciszenia układu immunologicznego, dzięki czemu komórki nowotworowe nie są niszczone przez układ odpornościowy gospodarza. W zjawisku tym biorą udział tzw. cząsteczki supresorowe, które łączą się z odpowiednim ligandem na komórce nowotworowej, czego konsekwencją jest powstanie szlaku hamującego przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną [1]. Zadaniem ICIs jest zahamowanie aktywacji cząsteczek supresorowych, a więc swoiste odblokowanie przeciwnowotworowego działania układu odpornościowego [1].

Wyróżnia się dwa główne szlaki blokowane przez ICIs. W pierwszym pozostający w stanie „uśpienia” (anergii) limfocyt T może zostać pobudzony poprzez połączenie ligandu CD80/CD86 na komórce prezentującej antygen z receptorem CD28 na tym limfocyście; natomiast interakcja pomiędzy ligandem CD80/CD86 na komórce nowotworowej prezentującej antygen a receptorem antygeny 4 związanego z limfocytym T cytotoksycznym (CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) na limfocyście T powoduje wyhamowanie aktywności cytotoksycznej tego limfocytu [1, 2]. Przeciwciała monoklonalne anti-CTLA4 (np. ipilimumab lub tremelimumab) wiąże się z receptorem CTLA4, aktywując limfocyt T [1].

Drugi szlak występuje na poziomie tkanekowym, w środowisku nowotworu. Aktywne limfocyty T mogą zostać „uśpione” poprzez związanie receptora cząsteczki programowanej śmierci-1 (PD-1, *programmed cell death-1*) znajdującego się na limfocyście T z jego ligandami (*programmed cell death ligand*) PD-L1 lub PD-L2, obecnymi m.in. na komórkach nowotworowych. Limfocyt T zostaje wprowadzony w stan anergii, a więc nie wykazuje cytotoksyczności w stosunku do komórek nowotworowych. Przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab) oraz anti-PD-L1 (atezolizumab, awelumab, durwalumab) powodują zablokowanie opisanych połączeń, a tym samym aktywowanie limfocytów T i niszczenie przez nie komórek nowotworowych [1, 2].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PO ZASTOSOWANIU ICIS

Podczas stosowania ICIs dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy pobudzającymi i hamującymi czynnikami immunologicz-

mi. Działanie przeciwnowotworowe związane z aktywacją limfocytów T może być przyczyną działań niepożądanych wynikających z nadmiernego pobudzenia układu immunologicznego (irAEs, *immune-related adverse events*). Mogą one dotyczyć wszystkich narządów i tkanek: skóry, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego, wątroby, gruczołów wydzielania wewnętrznego, nerek. Szacuje się, że irAEs występują u 15–90% pacjentów leczonych ICIs [1]. Objawy nefrotoksyczności są opisywane u około 2% chorych w trakcie monoterapii i do 5% pacjentów podczas łączonej terapii anti-CTLA4 oraz anti-PD-1/PD-L1, choć wraz z coraz szerszym stosowaniem ICIs wydaje się że powikłania nerkowe występują zdecydowanie częściej, dotykając nawet 30% osób leczonych tą grupą leków [3].

## MECHANIZMY NEFROTOKSYCZNOŚCI ICIS

Istnieje kilka hipotez tłumaczących mechanizmy nefrotoksyczności ICIs. Stosowanie tych leków może sprzyjać powstawaniu auto-przeciwciał skierowanych przeciwko strukturom nerki (*anti-kidney tissue antibodies*). Podejrzewa się też, że niektóre komórki mają na swojej powierzchni receptory punktów kontrolnych, które wiążąc się z przeciwciałami anti-CTLA4 oraz anti-PD-1/PD-L1, wywołują reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko tym strukturom. Ponadto nowe lub reaktywowane limfocyty T skierowane przeciwko antygenom nowotworowym mogą reagować krzyżowo z komórkami nerek. Także stymulacja prozapalnych cytokin i chemokin może wywoływać proces zapalny w nerkach. Prawdopodobne jest również, że ICIs reaktywują latentne limfocyty T (*drug-specific lymphocyte T*), powodując utratę tolerancji na stosowane leki, np. inhibitory pompy protonowej (IPP), mogące wywołać ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (AIN, *acute interstitial nephritis*) [2].

## OBJAWY NEFROTOKSYCZNOŚCI ICIS

Najczęściej występującym objawem niepożądanym ze strony nerek jest nieme klinicznie pogorszenie czynności nerek, wyrażające się zwiększeniem stężenia kreatyniny, często spełniające kryteria ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*; kryteria kwalifikacji AKI według *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* — KDIGO [4]). Kolejnym pod względem częstości objawem uszkodzenia ne-

►► Działanie przeciwnowotworowe związane z aktywacją limfocytów T może być przyczyną działań niepożądanych wynikających z nadmiernego pobudzenia układu immunologicznego (irAEs). Do tej grupy powikłań należą również objawy nefrotoksyczności ◀◀

rek w przebiegu leczenia ICIs jest białkomocz, zazwyczaj o randze subnerczycowego [5]. Dość często występują również leukocyturia oraz krwinkomocz [2, 6]. Obecność eozynofilii w moczu nie jest uważana za pomocny wskaźnik z uwagi na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich i ujemnych. Natomiast eozynofilia krwi obwodowej występuje u około 10% pacjentów [6].

Na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy i/lub wielkości białkomoczu stopień ciężkości uszkodzenia nerek szacuje się na: 1.–2. (łagodny) oraz 3.–4. (ciężki) (tab. 1) [6].

Czynnikami ryzyka ostrego uszkodzenia nerek związanego ze stosowaniem ICIs są: wyjściowo upośledzona czynność nerek [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], jednoczesne stosowanie IPP oraz stosowanie łączonej terapii anty-CTLA4 i anty-PD-1/anty-PD-L1. Nie wykazano natomiast, aby wiek, płeć lub wcześniejszy wywiad chorób autoimmunologicznych zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia nerkowych irEAs [5].

Około 70% pacjentów z AKI w trakcie leczenia ICIs przyjmowało inne leki, które mogły być przyczyną ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub IPP (stosowało je ponad 50% chorych) [5].

Nerkowe irAEs mogą wystąpić już po jednej dawce leku, od około 3. tygodnia po zainicjowaniu leczenia onkologicznego do nawet kilku miesięcy po jego zakończeniu; mediana wystąpienia objawów wynosi 3 miesiące od rozpoczęcia terapii [6]. Dlatego ważne jest ściśle monitorowanie parametrów nerkowych przed podażą pierwszej i każdej kolejnej dawki leku. IrAEs związane z przyjmowaniem anty-CTLA4 występują wcześniej (6–12 tygodni od podania) w stosunku do anty-PD-1 (3–6 miesięcy) [4].

W 43% przypadków pozanerkowe objawy niepożądane poprzedzały wystąpienie objawów nefrotoksyczności lub jej towarzyszyły [5]. Równoczesna obecność innych niż nerkowe irAEs pogarszała prognozę dotyczącą powrotu prawidłowej funkcji nerek, może to wynikać z nadmiernej aktywności immunologicznej lub z zaburzeń wtórnych do innych irAEs [5, 8, 9].

W biopsji nerek pacjentów z objawami nefrotoksyczności ICIs najczęściej (w 93% przypadków) stwierdzano AIN z towarzyszącymi naciekiem limfocytarnym oraz cechami *tubulitis* [5, 10]. W pojedynczych przypadkach rozpoznawano również: kłębuszkowe zapa-

lenia nerek (KZN): nefropatię submikroskopową, nefropatię błoniastą, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*), nefropatię IgA, nefropatię C3, ale również mikroangiopatię zakrzepową [1, 5, 9–12]. Część z tych patologii występowała jako jedyna przyczyna pogorszenia czynności nerek, ale zdarzały się rozpoznania współistnienia AIN i wyżej wymienionych zmian.

Biopsja nerki i ustalenie rozpoznania histopatologicznego jest zalecanym postępowaniem w diagnostyce zmian nerkowych podczas stosowania ICIs [6]. Trzeba jednak mieć świadomość, że wykonanie biopsji nie zawsze jest możliwe i bezpieczne, ICIs stosowane są bowiem najczęściej u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, z licznymi powikłaniami, przyjmujących leki przeciwkrzepliwie. Stąd często leczenie trzeba podejmować bez rozpoznania histopatologicznego. Należy również podkreślić, u chorego z zaawansowanym procesem nowotworowym pogorszenie czynności nerek może być spowodowane wieloma przyczynami i zanim podejmie się decyzję o wykonaniu biopsji nerki, najpierw powinno się przeprowadzić wnikliwą diagnostykę różnicową, wykluczając inne przyczyny AKI.

## POSTĘPOWANIE U CHOREGO Z OBJAWAMI NEFROTOKSYCZNOŚCI ICIs

U pacjenta, u którego podczas stosowania ICIs stwierdza się pogorszenie czynności nerek, należy w pierwszej kolejności przeprowadzić podstawową diagnostykę różnicową AKI. Biorąc pod uwagę, że często mamy do czynienia z chorym z zaawansowanym procesem nowotworowym, trzeba wykluczyć najczęstsze przyczyny AKI [10]. Należy do nich m.in. odwodnienie wskutek braku dostatecznej podaży płynów, ale i występowania wymiotów, biegunek, np. w przebiegu zapalenia jelit wywołanego ICIs, lub nadmiernego stosowania diuretyków. U tych pacjentów może również dojść do zaostrzenia lub pojawienia się niewydolności serca. AKI może spowodować każde zakażenie, w tym układu moczowego, zapalenie płuc, stan septyczny, zwłaszcza gdy towarzyszy mu hipotensja. Powinno się wykluczyć współistnienie uropatii zaporowej wywołanej uciskiem guza i/lub powiększonymi węzłami chłonnoymi, a w szczególności powiększeniem gruczołu krokowego. Należy pamiętać, że dołączenie do terapii przeciwbólowej opioidów może być przyczyną nagłego powiększenia prostaty i wy-

▶▶ Najczęstszymi objawami nefrotoksyczności ICIs są: nieme klinicznie pogorszenie czynności nerek, białkomocz o randze subnerczycowego, leukocyturia oraz krwinkomocz◀◀

▶▶ U pacjentów z objawami nefrotoksyczności po zastosowaniu ICIs po przeprowadzeniu typowej diagnostyki różnicowej AKI należy rozważyć wykonanie biopsji nerki. Najczęstszą przyczyną pojawienia się wskaźników uszkodzenia nerek jest ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek◀◀

stąpienia zastoju moczu. Uszkodzenie nerek może być spowodowane zaburzeniami metabolicznymi (np. zespół lizy guza), nefropatią kontrastową czy stosowaniem innych leków nefrotoksycznych (np. dotychczasowa chemioterapia, NLPZ, IPP, antybiotyki), zwłaszcza przyjmowaniem NLPZ łącznie z diuretykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny/sartanami [6, 10, 11].

W 2018 roku *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) opublikowało zalecenia dotyczące postępowania w przypadku stwierdzenia objawów nefrotoksyczności w przebiegu leczenia ICIs. Uwzględniono w nich 4 stadia ostrego uszkodzenia nerek: 1.–2. traktowane są jako łagodne, natomiast 3.–4. — jako poważne; 5. stadium to zgon chorego (tab. 1) [6, 7].

Według tych wytycznych przy niewielkim nasileniu zmian (białkomocz < 1,0 g/d.; stężenie kreatyniny zwiększone do 1,5-krotności wartości wyjściowej) po wykluczeniu innych przyczyn AKI można przyjąć postawę wyczekującą, odstawić inne ewentualne leki nefrotoksyczne, w tym np. IPP (w warunkach polskich można stosować famotydynę, do rozważenia jest zamiana IPP na antagonistę receptora H<sub>2</sub> już przy rozpoczęciu leczenia), odpowiednio nawodnić chorego oraz monitorować czynność nerek i nasilenie białkomoczu. Natomiast przy bardziej nasilonym uszkodzeniu nerek (stężenie kreatyniny > 2-krotności wartości wyjściowej, białkomocz > 1 g/d.) należy wstrzymać stosowanie ICIs i przeprowadzić konsultację nefrologiczną. Już w 2. stadium uszkodzenia należy rozważyć przyjęcie chorego do szpitala w celu dożylnego podania płynów, wykluczyć wtórne przyczyny AKI i rozważyć wykonanie biopsji nerki. Procedury te należy uwzględnić również w stopniu 3., w którym zaleca się hospitalizację, a w sytuacji, gdy nastąpi pogorszenie czynności nerek wymagające rozpoczęcia dializoterapii (lub też zwiększenie stężenia kreatyniny > 6-krotności wartości wyjściowej), rozpoznaje się 4. stadium uszkodzenia nerek. Od stopnia 2. należy rozważyć włączenie steroidoterapii w postaci doustnego prednizonu w dawce 1 mg/kg mc./d., a w bardziej zaawansowanych stadiach metyloprednizonu w dawce 500 mg dożylnie przez 3 dni, z dalszą konwersją do doustnego prednizonu. Leczenie należy kontynuować z redukcją dawek przez około 2 miesiące. Dokładne zalecenia podano w tabeli 1 [6, 7].

Kontrolne oznaczenia parametrów nerkowych zaleca się wykonywać 2 razy w tygodniu do czasu osiągnięcia stopnia 1., następnie

raz w tygodniu w trakcie zmniejszania dawek steroidów. Biorąc pod uwagę działania niepożądane steroidów, należy rozważyć dołączenie do terapii preparatów wapnia, witaminy D, gastroprotekcji (antagoniści receptora H<sub>2</sub>) oraz profilaktyki *Pneumocystis jiroveci* (trzeba przy tym pamiętać, że trimetoprim/sulfametoksazol również może powodować AIN, zamiennie można zastosować atowakwon) [6]. Od stopnia 2. uszkodzenia nerek zalecane jest wstrzymanie podawania ICIs. Odstawienie ICIs należy zalecać rozważnie, biorąc pod uwagę, że leki te są stosowane u chorych często z bardzo zaawansowanym procesem nowotworowym i stanowią szansę na powstrzymanie postępu choroby. Opisywane są przypadki, w których po powrocie czynności nerek ponownie włączano ICIs i nie obserwowano nawrotu objawów nefrotoksyczności [5, 11]. Takie postępowanie można rozważyć u chorych, u których w krótkim czasie po podaniu steroidów uzyskano wycofanie się objawów uszkodzenia nerek. Nie powinno się ponownie włączać ICIs, jeśli do normalizacji parametrów nerkowych doszło w czasie dłuższym niż 30 dni od włączenia steroidoterapii lub pogorszona czynność nerek utrzymywała się mimo stosowanego leczenia, a także u chorych, u których czynność nerek wyjściowo była upośledzona [6]. Opisuje się pojedyncze przypadki skutecznego długotrwałego stosowania prednizonu (ok. 10 mg/d.) łącznie z ICIs w celu umożliwienia stosowania immunoterapii i zapobieżenia nefrotoksyczności [1, 6].

Empiryczne włączenie steroidów w przypadku braku możliwości wykonania biopsji nerki po przeprowadzeniu diagnostyki laboratoryjnej [np. brak przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*), przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), przeciw receptorowi fosfolipazy A2 (anty-PLA2R, *anti-phospholipase A2 receptor*)] wydaje się uzasadnione. Trzeba jednak pamiętać, że steroidy mogą promować postęp choroby nowotworowej, a także, biorąc pod uwagę możliwość współistnienia KZN czy mikroangiopatii zakrzepowej, które wymagają specyficznego leczenia, powinno się za każdym razem przeanalizować ryzyko i korzyści wynikające z ich włączenia, przede wszystkim zaś, jeśli to możliwe, wykonać biopsję nerki. Opisywano pojedyncze przypadki stosowania leków immunosupresyjnych: mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, rytuksymabu, a nawet ekulizumabu w leczeniu nerkowych objawów toksyczności ICIs [3, 6].

**Tabela 1.** Klasyfikacja nerkowych immunologicznych zdarzeń niepożądanych i postępowanie w zależności od ich nasilenia ([6, 7], modyfikacja własna)

Stopień	1.	2.	3.	4.
Stężenie kreatyniny	Wzrost > 0,3 mg/dl lub 1,5–1,9 × wartość wyjściowa	2–3 × wartość wyjściowa	> 3 × wartość wyjściowa lub > 3–6 × górna granica normy	> 6 × górna granica normy lub RRT
Białkomocznica	1+, DUB < 1 g	2+, 3+, DUB 1,0–3,5 g	4+, DUB > 3,5 g	• Jak w stopniu 3. • Rozważenie podaży MP i.v. przez 3 dni, następnie prednizon 1 mg/kg mc.
Postępowanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorowanie sCr i narastania białkomoczu</li> <li>• Rozważenie czasowego wstrzymania podawania ICIs</li> <li>• Zapewnienie odpowiedniego nawodnienia</li> <li>• Odstawienie innych leków nefrotoksycznych</li> <li>• Wykluczenie nieimmunologicznych przyczyn AKI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważenie hospitalizacji i rozpoczęcia podaży płynów i.v.</li> <li>• Czasowe wstrzymanie podawania ICIs</li> <li>• Konsultacja nefrologiczna</li> <li>• Wykluczenie innych niż irAEs przyczyn AKI, oznaczenie przeciwciał w kierunku wykluczenia chorób autoimmunologicznych</li> <li>• Odstawienie leków nefrotoksycznych</li> <li>• Rozważenie biopsji nerki lub empiryczna podaż steroidów: prednizon 1 mg/kg mc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalizacja i zastosowanie płynoterapii i.v.</li> <li>• Wstrzymanie podawania ICIs</li> <li>• Odstawienie leków nefrotoksycznych</li> <li>• Oznaczenie przeciwciał w kierunku wykluczenia chorób autoimmunologicznych</li> <li>• Rozważenie wykonania biopsji nerki lub empiryczna podaż steroidów: prednizon 1 mg/kg mc.</li> </ul>	

AKI (*acute kidney injury*) — ostre uszkodzenie nerek; DUB — dobowa utrata białka; ICIs (*immune checkpoint inhibitor*) — inhibitory punktów kontrolnych; irAEs (*immune-related adverse events*) — działania niepożądane wynikające z nadmiernego pobudzenia układu immunologicznego; MP — metyloprednizon; RRT (*renal replacement therapy*) — leczenie nerkozastępcze; sCr — stężenie kreatyniny w surowicy

## STOSOWANIE ICIs U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Dane dotyczące stosowania leków z grupy ICIs u pacjentów dializowanych są ograniczone. Pomimo braku konieczności modyfikowania dawki leku w zależności od wielkości filtracji kłębuszkowej oraz nieusuwania leku podczas dializoterapii ta grupa pacjentów nie jest włączana do badań klinicznych, a dostępne dane opierają się na doświadczeniach stosowania ICIs w niewielkich grupach chorych, często na podstawie opisów pojedynczych lub serii przypadków klinicznych.

Spośród opisanych 19 chorych, u których stosowano ICIs, u 6 pacjentów (32%) rozwinęły się irAEs; najczęściej stwierdzano zapalenie tarczycy, mięśnia sercowego oraz zapalenie płuc. Ośmiu (42%) pacjentów z analizowanej grupy przeżyło > 12 miesięcy, w tym 3 spośród 4 pacjentów leczonych było z powodu rozsianego procesu nowotworowego w przebiegu czerniaka [13].

Na podstawie analizy dostępnego piśmiennictwa i przy uwzględnieniu właściwości farmakokinetycznych można sądzić, że ICIs jako nowa i obiecująca terapia przeciwnowotworowa może być również zalecana chorym w trakcie dializoterapii. Jednak niezbędne są dalsze badania dotyczące działań niepożądanych oraz adekwatnego postępowania przy ich wystąpieniu.

## STOSOWANIE ICIs U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Leczenie immunosupresyjne ma kluczowe znaczenie u pacjentów po przeszczepieniu narządu. Osłabianie odpowiedzi immunologicznej z jednej strony zapobiega odrzuceniu przeszczepionego narządu, ale z drugiej strony sprzyja powstawaniu nowotworów. W porównaniu z populacją ogólną ryzyko rozwoju nowotworu u pacjentów po przeszczepieniu narządu jest większe, a choroba nowotworowa stanowi według różnych źródeł drugą lub trzecią najczęstszą przyczynę zgonów w tej populacji [14, 15]. Stosowanie ICIs wiąże się z występowaniem irAEs, a jeśli weźmie się pod uwagę mechanizm działania tej grupy leków, u podłoża którego leży stymulacja układu immunologicznego, może ono już w założeniu budzić wątpliwości u chorych po przeszczepieniu narządowym. Leki te działają zupełnie odwrotnie, niż to powinno mieć miejsce u pacjentów po przeszczepieniu, pobudzają bowiem układ immunologiczny, a więc mogą sprzyjać występowaniu ostrego lub nasileniu przewlekłego odrzucania. W opisanej grupie 44 pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących ICIs u 41% chorych wystąpiło ostre odrzucenie, z czego 33% stanowiło odrzucenie o typie komórkowym; objawy zaobserwowano średnio około 3 tygodnie od włączenia leczenia [16].

▶▶ Biorąc pod uwagę mechanizm działania oraz farmakokinetykę ICIs, można stwierdzić, że leki te mogą być stosowane u pacjentów dializowanych ◀◀

▶▶ Stosowanie ICIs u biorców narządów może budzić wątpliwości, gdyż leki te pobudzają układ immunologiczny, a więc mogą sprzyjać występowaniu ostrego i przewlekłego odrzucania przeszczepionych narządów ◀◀

►►Zachowanie odpowiedniej równowagi pomiędzy leczeniem immunosupresyjnym i utrzymaniem czynności narządu przeszczepionego a postępowaniem przeciwnowotworowym wymaga współpracy onkologa, transplantologa oraz pacjenta i jego rodziny◄◄

Mimo coraz bardziej rozpowszechnionego stosowania immunoterapii wśród pacjentów onkologicznych, w tym również u biorców narządów, wciąż brakuje informacji i zaleceń dotyczących postępowania w tej szczególnej grupie chorych. Większość ośrodków transplantologicznych we współpracy z onkologicznymi bazuje na własnej wiedzy i własnym doświadczeniu.

Wobec braku wytycznych określających postępowanie przy rozpoznaniu nowotworu oraz włączaniu terapii ICIs pojawiają się wyzwania dotyczące kontynuacji leczenia immunosupresyjnego i jego ewentualnej modyfikacji. Najczęściej opisywanymi zmianami schematu immunosupresji są odstawienie inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) lub ich zamiana na inhibitory kinazy mTOR (ewerolimus, sirolimus), wstrzymanie podawania mykofenolanu mofetylu/sodu oraz stosowanie steroidów w monoterapii. Obserwacje pokazują, że wśród pacjentów, u których utrzymywano podawanie prednizonu w dawce < 10 mg/d., wystąpił większy odsetek ostrego odrzucania przeszczepionej nerki, ale zarazem lepsza była odpowiedź na leczenie onkologiczne: 63% pacjentów uzyskało remisję lub stabilizację choroby. Natomiast wśród pacjentów, u których utrzymano stosowanie CNI, występował mniejszy odsetek ostrego odrzucania, lecz także gorsza była odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [16].

Dane mówiące, które leki z grupy ICIs wiążą się z większym ryzykiem odrzucenia przeszczepu, również są ograniczone, wydaje się jednak, że powikłanie to występuje częściej wśród pacjentów otrzymujących leki z grupy antyPD-1 [1, 2, 15], co jest prawdopodobne, jeśli uwzględnimy wymienione powyżej mechanizmy opisujące utrzymywanie tolerancji immunologicznej na poziomie tkankowym przez PD-1. Ścieżka PD-1:PD-L1 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymywaniu immunotolerancji. Obecne w nabłonku cewek nerkowych PD-L1 tłumią produkcję cytokin przez limfocyty T, regulują aktywację i anergię limfocytów T, za-

pewniając równowagę immunologiczną. Wobec tego zablokowanie szlaku PD-1:PD-L1 może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu [16].

Postępowanie w przypadku wystąpienia ostrego odrzucania nerki przeszczepionej w trakcie stosowania immunoterapii onkologicznej również nie jest jasno określone. Za zasadne uznaje się odstawienie ICIs i zastosowanie pulsów steroidowych, jednak nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania i zachowanie czynności przeszczepionego narządu [1, 17].

Utrzymanie odpowiedniej równowagi pomiędzy leczeniem immunosupresyjnym i zachowaniem czynności narządu przeszczepionego a postępowaniem przeciwnowotworowym wymaga współpracy onkologa, transplantologa oraz pacjenta i jego rodziny. Konieczna jest analiza korzyści oraz ryzyka związanego z włączeniem proponowanego leczenia onkologicznego.

## PODSUMOWANIE

Inhibitory punktów kontrolnych stanowią nowy rodzaj leczenia nowotworów, wykorzystujący mechanizmy immunologiczne. Leki te powodują zależne od nadmiernej reakcji immunologicznej działania niepożądane, w tym nefrotoksyczność objawiającą się najczęściej pogorszeniem czynności nerek w przebiegu ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. W postępowaniu bardzo istotna jest ścisła współpraca onkologiczno-nefrologiczna, gdyż leki z tej grupy stanowią często terapię ostatniej szansy u chorych z nowotworem, a ich odstawienie może pogorszyć przebieg choroby podstawowej, podobnie jak nieuzasadnione stosowanie steroidów. Mimo coraz częstszego wykorzystania w onkologii wciąż mało jest doniesień dotyczących stosowania inhibitorów punktów kontrolnych u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz leczonych nerkozastępczo, w tym po przeszczepieniu nerki.

## STRESZCZENIE

Inhibitory punktów kontrolnych (ICIs) to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczkom supresorowym obecnym na limfocytach T, takim jak CTLA4, cząsteczka programowanej śmierci-1 (PD-1) i jej ligand (PD-L1). Leki te stymulują układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych, ale mogą również powodować działania niepożądane związane z reakcją immunologiczną (irEAs), obejmujące różne narządy, w tym nerki. Nefrotoksyczność może się przejawiać ostrym uszkodzeniem nerek (AKI), wystąpieniem białkomoczu, leukocyturii czy krwinkomoczu, spowodowanych najczęściej zmianami o charakterze cewkowo-śródmiąższowym. W zależności od nasilenia objawów, po wykluczeniu innych przyczyn AKI, takich jak infekcja, odwodnienie, uropatia zaparowa, nefrotoksyczność stosowanych wcześniej

leków, postępowanie uwzględnia odstawienie ICIs lub dodatkowo dołączenie steroidoterapii przez minimum 4–6 tygodni. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerki w celu wykluczenia innych rzadszych przyczyn, jak nefropatia submikroskopowa, kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością kompleksów immunologicznych czy mikroangiopatia zakrzepowa. U pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie steroidami i wycofaniem się zmian można rozważyć powrót do immunoterapii. Brak jest jednoznacznych danych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność ICIs u pacjentów dializowanych, wydaje się jednak, że upośledzona funkcja nerek nie powinna być przeciwwskazaniem do stosowania immunoterapii w tej grupie chorych. U biorców nerek trzeba rozważyć ryzyko i korzyści stosowania tej terapii.

**Forum Nefrol Edu 2021, tom 1, nr 1, 1–7**

**Słowa kluczowe: inhibitory punktów kontrolnych, uszkodzenie nerek**

1. Perazella M.A., Shirali A.C. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int.* 2020; 97: 62–74.
2. Perazella M.A., Shirali A.C. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 2039–2052.
3. Oleas D., Bolufer M., Agraz I. i wsp. Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. *Clin. Kidney J.* 2020; <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa008>.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl.* 2012; 2: 1–138.
5. Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G. i wsp. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 435–446.
6. Sise M.E., Seethapathy H., Reynolds K.L. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *Oncologist* 2019; 24: 735–742.
7. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. i wsp. 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: 1714–1768.
8. Kostine M., Rouxel L., Barnetteche T. i wsp. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 393–398.
9. Meraz-Muñoz A., Amir E., Ng P. i wsp. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J. Immunother. Cancer* 2020; 8: e000467.
10. Malyszko J., Tesarova P., Capasso G., Capasso A. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet* 2020; 396: 277–287.
11. Shingarev R., Glezerman I.G. Kidney complications of immune checkpoint inhibitors: a review. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 74: 529–537.
12. Malyszko J., Lee M.W., Capasso G. i wsp. How to assess kidney function in oncology patients. *Kidney Int.* 2020; 97: 894–903.
13. Strohbehn I.A., Lee M., Seethapathy H. i wsp. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients on dialysis: a retrospective case series. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 76: 299–302.
14. Grzejszczak P., Kurnatowska I. Czynniki ryzyka oraz epidemiologia nowotworów u chorych po przeszczepach narządowych. [W:] Durczyński A., Hogendorf P. (red.), Nowotwory po przeszczepieniu narządów. Biblioteka Chirurgia Onkologa. Tom 19. Via Medica, Gdańsk 2020: 3–10.
15. Kumar V., Shinagare A.B., Renke H.G. i wsp. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature. *Oncologist* 2020; 25: 505–514.
16. Manohar S., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W. i wsp. Systematic review of the safety of immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients. *Kidney Int. Rep.* 2019; 5: 149–158.
17. Venkatachalam K., Malone A.F., Heady B., Santos R.D., Alhamad T. Poor outcomes with the use of checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2020; 104: 1041–1047.

## Piśmiennictwo