

Bölüm 48

İMMÜNÖTERAPİ İLİŞKİLİ NEFROPATİLER VE YÖNETİMİ

Ercan TÜRKMEN¹

GİRİŞ

Kanser tedavilerinden kaynaklanan böbrek hasarı oldukça sıktır ve klinik uygulamalarda giderek daha fazla karşılaşılmaktadır. Bu yaygın durum “onkonefroloji” adı altında özel bir ilgiyi de ortaya çıkarmıştır. Geleneksel kemoterapötik ilaçlar ve spesifik genleri ve/veya proteinleri hedefleyen yeni nesil anti-kanser ajanlar günümüzdeki etkin kanser tedavileridir ve bu ajanların birçoğu nefrotoksisite riskine sahiptir (1,2). Kanserle mücadelenin diğer bir etkin yolu da bağışıklık sistemi aracılığıyla tümör hücrelerinin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını hedefleyen ilaçların kullanıldığı immünoterapidir. Bu haliyle, malign hücreleri hedef almak için bağışıklık sisteminin kullanılması, kanserin ortadan kaldırılmasında önemli bir modaliteyi temsil etmektedir. Interferon (IFN) ve yüksek doz interlökin-2 (IL-2), klinik uygulamada çeşitli maligniteleri tedavi etmek için kullanılan daha eski immünoterapi seçenekleriyken, son on yılda daha etkin tedavi seçenekleri sunan yeni kanser immünoterapileri ortaya çıkmıştır. Bu yeni ilaçlardan özellikle immün kontrol nokta (Immune Checkpoint=ICP) inhibitörleri, kanser immünoterapisine yeni bir soluk getirmiştir. Kimerik antijen reseptör T (CAR-T) hücreleri de çeşitli hematolojik maligniteleri tedavi etmek için kullanılan yeni immünoterapi seçeneğidir (3-5). Ancak bu yeni gelişmelerle birlikte geleneksel ve hedefe yönelik kanser ajanlarında olduğu gibi immünoterapiler de nefrotoksisite potansiyeli içeren tedavi seçenekleridir.

Kanserin bağışıklık denetimi hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin aktivitesi yoluyla gerçekleşir. Böylece malign hücreler en erken aşamalarında tespit edilip ortadan kaldırılır. Bununla birlikte, tümörler anti-kanser bağışıklık

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, ercan.turkmen@omu.edu.tr

viye yanıt da değişkenlik göstermekle birlikte genellikle hastaların ilk bir ay içinde proteinürilerinde azalma olduğu ve renal fonksiyonlarında düzelme olduğu söylenebilir.

İmmünoterapinin nefropati yan etkisi nedeni ile kesildiği bu hastalarda en önemli sorun alttaki tümörün progresyonudur. Daha önce verilmiş tedavilere dirençli olduğu görülen ve immünoterapi ile stabil hale gelmiş olgularda nefropati nedeni ile tedavinin kesilmesi oldukça büyük bir handikaptır. Ipilimumab tedavisinin 2 yıl sonra tekrar denendiği bir hastada proteinürinin nüks ettiği görülmüştür (21). Başka bir olguda ise pembrolizumab ile MDH gelişen hastaya etkin alternatif tedavi olmadığı için ipilimumab ile nivolumab kombinasyon tedavisi denenmiş ancak gelişen masif proteinüri sonrası 3. dozdan sonra bu tedavinin de kesilmesine karar verilmiştir (22). Bu nedenlerle ICP inhibitörleri içerisinde herhangi biriyle nefropati görülen olgulara aynı gruptan benzer immünoterapilerin verilmesiyle nefropati nükslerinin olabileceğini söylemek mümkündür.

SONUÇ

İmmünoterapiler etkin anti-kanser ilaçlardır ve bu tedavilerin uygulanması sırasında akut böbrek hasarı sık görülmektedir. Ancak ağır proteinüri, ödem ve nefrotik sendrom ile karakterize nefropati tabloları da ortaya çıkabilmektedir. İmmünoterapinin kesilmesi ilk yapılması yaklaşım olmakla birlikte nefropati tedavisi için çoğu zaman steroid başlanması gerekmektedir. Olguların çoğunda steroid yanıtın oldukça iyi olduğu gözlemlenmiştir. Ancak immünoterapinin nefropati nedeniyle kesilmek zorunda kalınması oldukça büyük dezavantajdır.

Anahtar Kelimeler: immünoterapi, immün kontrol nokta inhibitörü, nefropati, nefrotik sendrom

KAYNAKÇA

1. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, et al. Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Jun;11(6):354-370.
2. Lefebvre J, Glezerman IG. Kidney Toxicities Associated With Novel Cancer Therapies. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Jul;24(4):233-240.
3. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 May;13(5):273-290.
4. Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol.* 2010 Oct;37(5):430-439.
5. Parry RV1, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005 Nov;25(21):9543-9553.
6. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):559-574.
7. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-169.

8. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):100-110.
9. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):638-647.
10. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, et al. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;5(4):607-615.
11. Kayar Y, Bayram Kayar N, Alpay N, Hamdard J, et al. Interferon Induced Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Case Rep Nephrol*. 2016;2016:6967378.
12. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul 7;10(7):1291-1299.
13. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug;29(8):2039-2052.
14. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):211-212.
15. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol*. 2016 Dec;186(12):3225-3235.
16. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1749-1755.
17. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, et al. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J*. 2016 Jun;9(3):411-7.
18. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, et al. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother*. 2017 Nov/Dec;40(9):345-348.
19. Bickel A, Koneth I, Enzler-Tschudy A, et al. Pembrolizumab-associated minimal change disease in a patient with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2016 Aug 19;16:656.
20. Kidd JM, Gizaw AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):720.
21. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2017 Oct;70(4):581-585.
22. Glutsch V, Grän F, Weber J, et al. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer*. 2019 Jul 12;7(1):181.
23. Gao B, Lin N, Wang S, et al. Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: a case report. *BMC Nephrol*. 2018 Jul 3;19(1):156.
24. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):211-212.
25. Jung K, Zeng X, Bilusic M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 22;17(1):188.