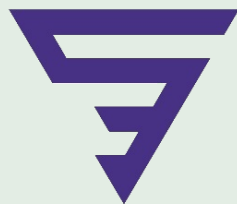


НЕФРОПАТОЛОГИЯ
ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Мини-обзор / Клинические иллюстрации

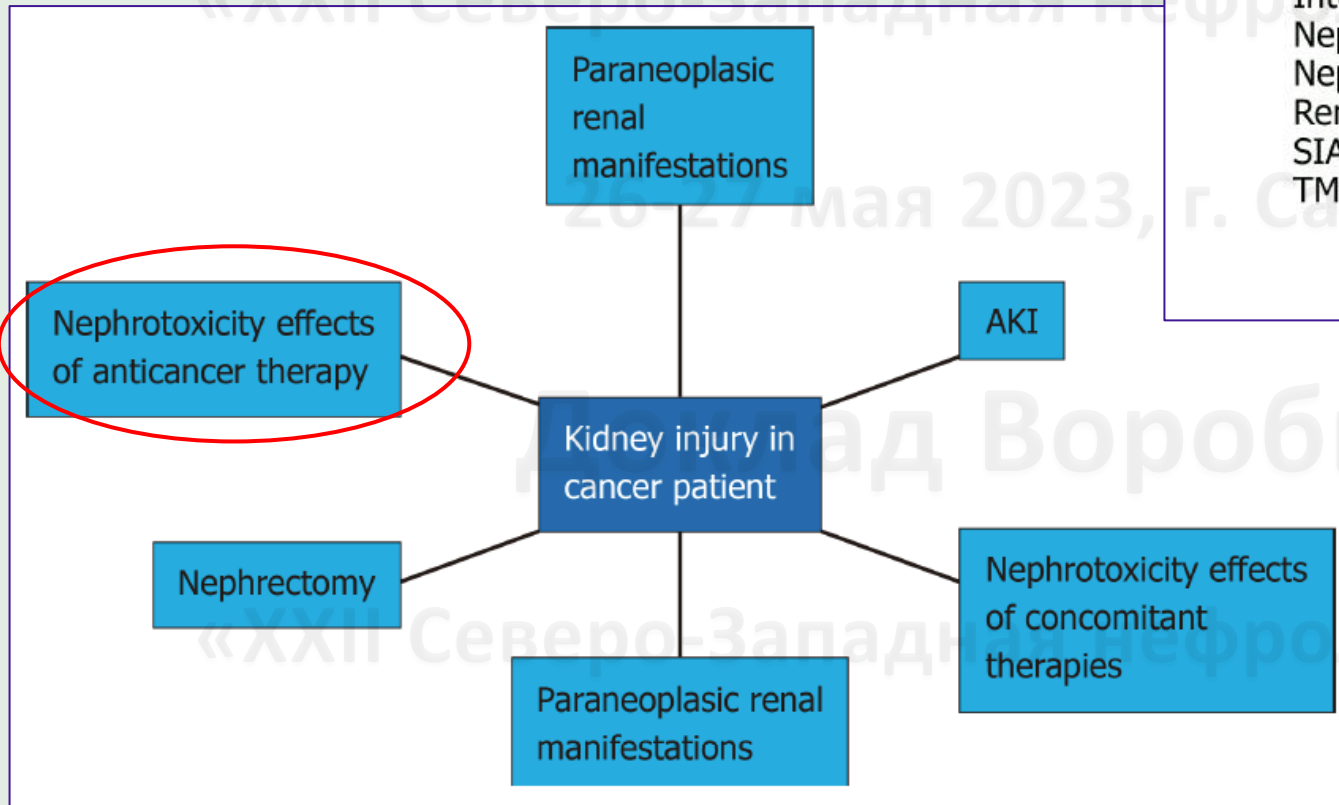
Воробьева ОА

Национальный центр клинической
морфологической диагностики
Санкт-Петербург



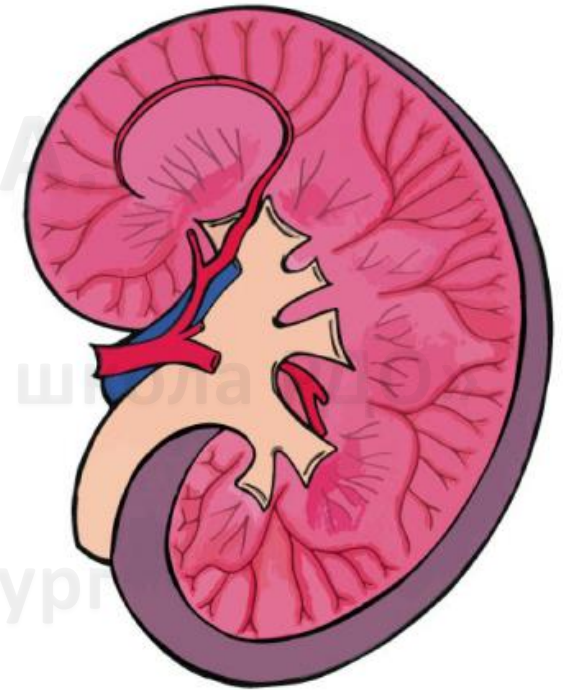
Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview

Maria Luísa Cordeiro Santos, Breno Bittencourt de Brito, Filipe Antônio Franca da Silva, Anelise Costa dos Santos Botelho, Fabricio Freire de Melo, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista 45029094, Bahia, Brazil



Renal effects of anticancer drugs

AKI;
CKD;
Electrolyte disturbance;
Fanconi's syndrome;
Hypertension;
Interstitial nephritis;
Nephrolithiasis;
Nephrotic syndrome;
Renal cysts;
SIADH;
TMA.



Онконефрология:

- Паранеопластический синдром
- Парапротеинемии
- **Лекарственно-индуцированные поражения**
- Контраст-индуцированные поражения
- Радиационные поражения
- Синдром лизиса опухоли

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview

Maria Luísa Cordeiro Santos, Breno Bittencourt de Brito, Filipe Antônio França da Silva, Anelise Costa dos Santos Botelho, Fabricio Freire de Melo, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista 45029094, Bahia, Brazil

Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов

Обзор литературы – Часть 1

Е.В. Захарова^{1,2,3*}, О.Д. Остроумова^{2,4**}

Нефрология и диализ • Т. 22, № 3 2020 383

Традиционная терапия

Классы:

Алкилирующие препараты

Антиметаболиты

Ингибиторы микротрубочек

Антибиотики

Препараты платины

Цитотоксические препараты

Ингибиторы протеасом

Иммунотерапия

Классы:

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Цитокины

Интерфероны

Иммуномодуляторы

Радиолиганды

CAR-T-клетки

Таргетная терапия

Классы:

Ингибиторы EGFR

Ингибиторы HER-2

Ингибиторы BCL-2

Ингибиторы ALK

Ингибиторы B-RAF

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы BCR-ABL1 и KIT

Ингибиторы VEGF и VEGFR

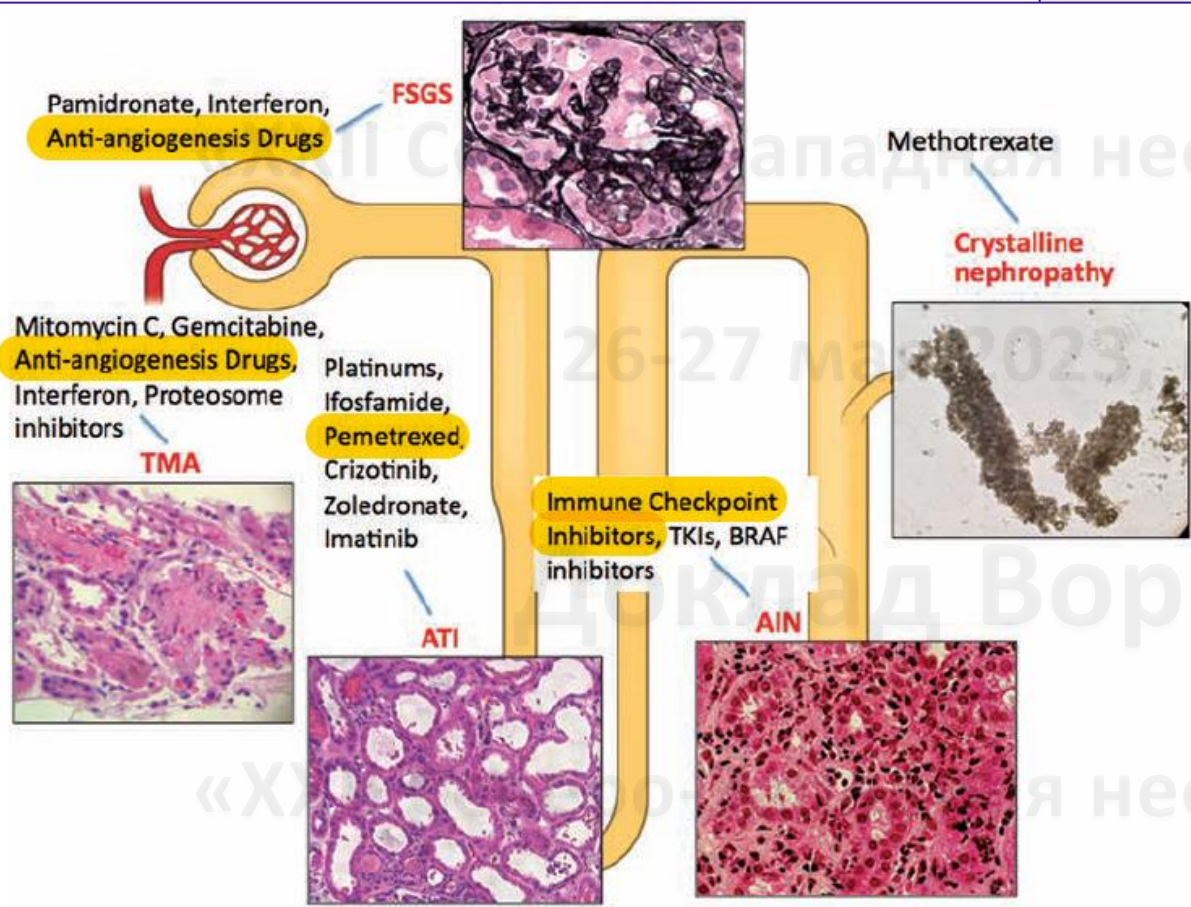
Ингибиторы BTK



Update on the renal effects of anticancer agents

Mark A. Perazella

Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, and Veterans Affairs Medical Center, West Haven, CT - USA

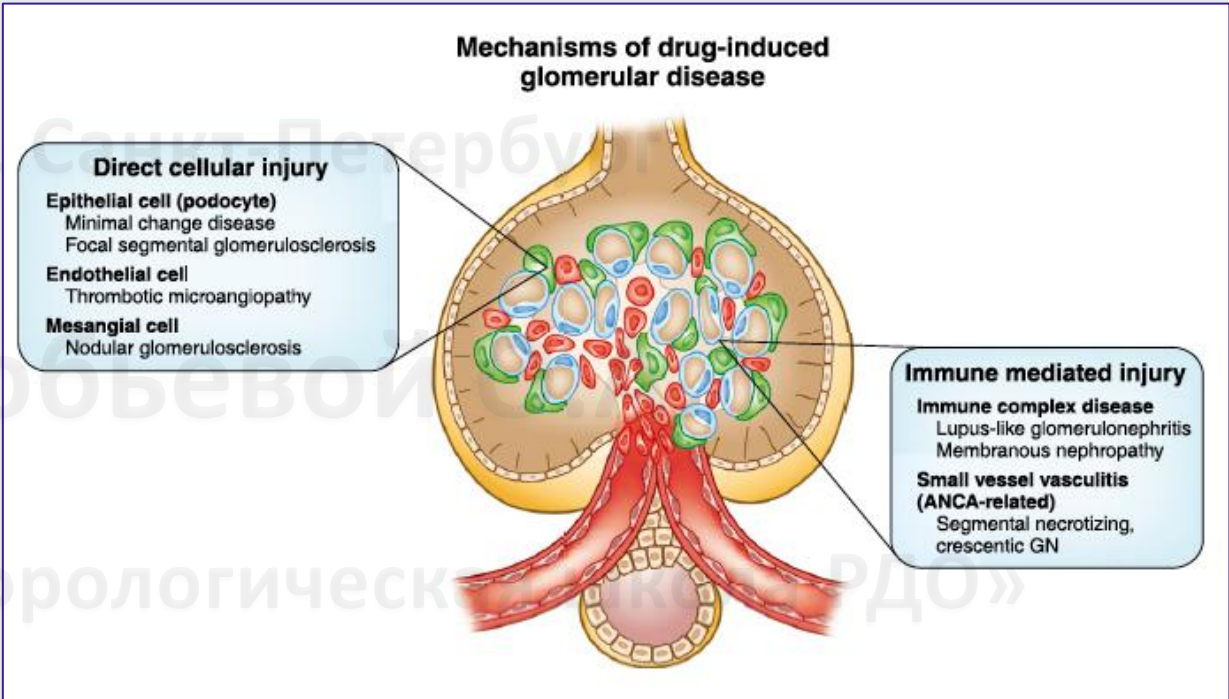


Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol.* 2017; 1(3):170-178. DOI: 10.5301/jo-n.5000026

Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required!

Jai Radhakrishnan* and Mark A. Perazella*

Clin J Am Soc Nephrol 10: 1287–1290, 2015. doi: 10.2215/CJN.01010115

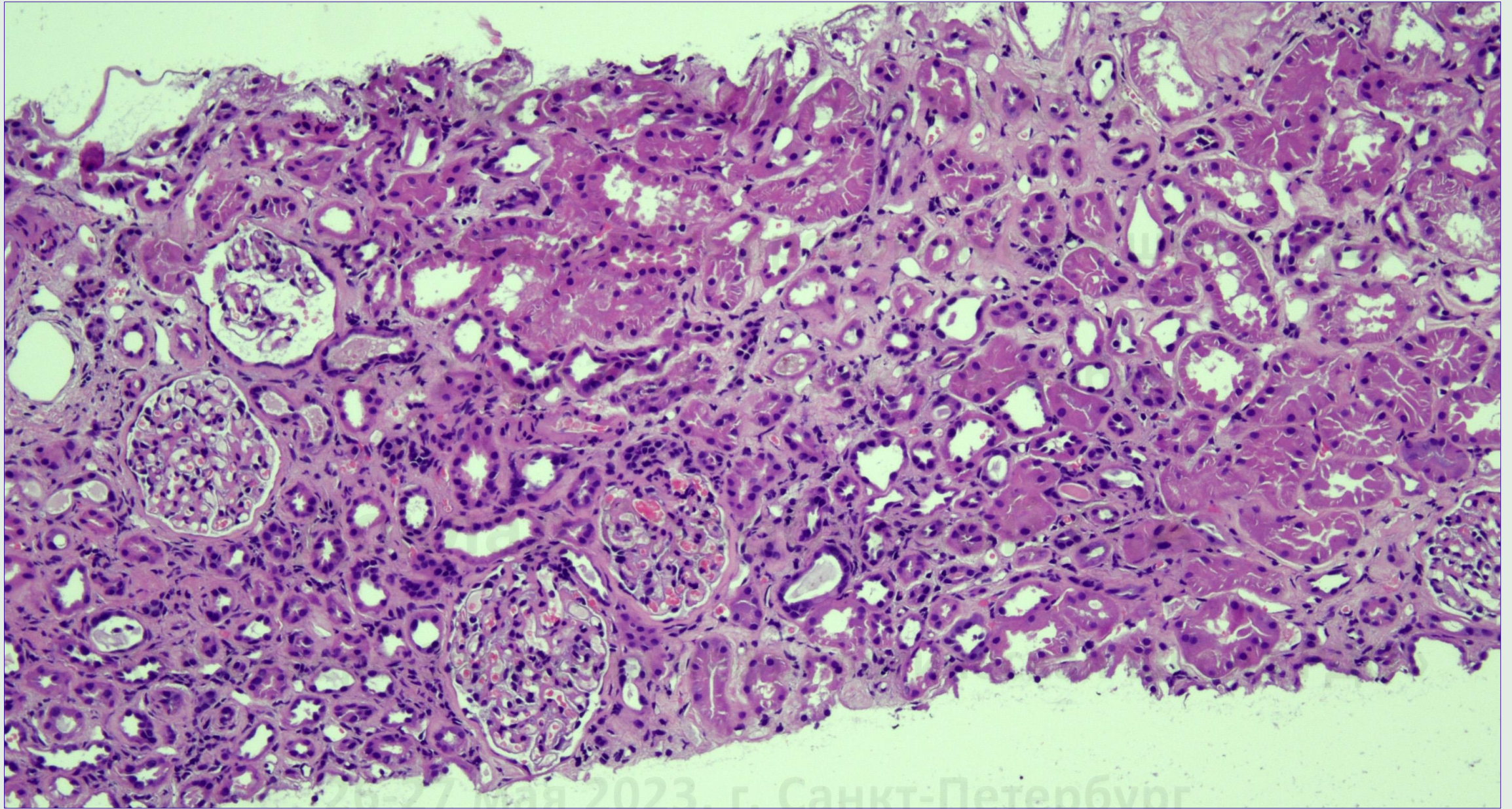


Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10:1287-1290. DOI: 10.2215/CJN.01010115

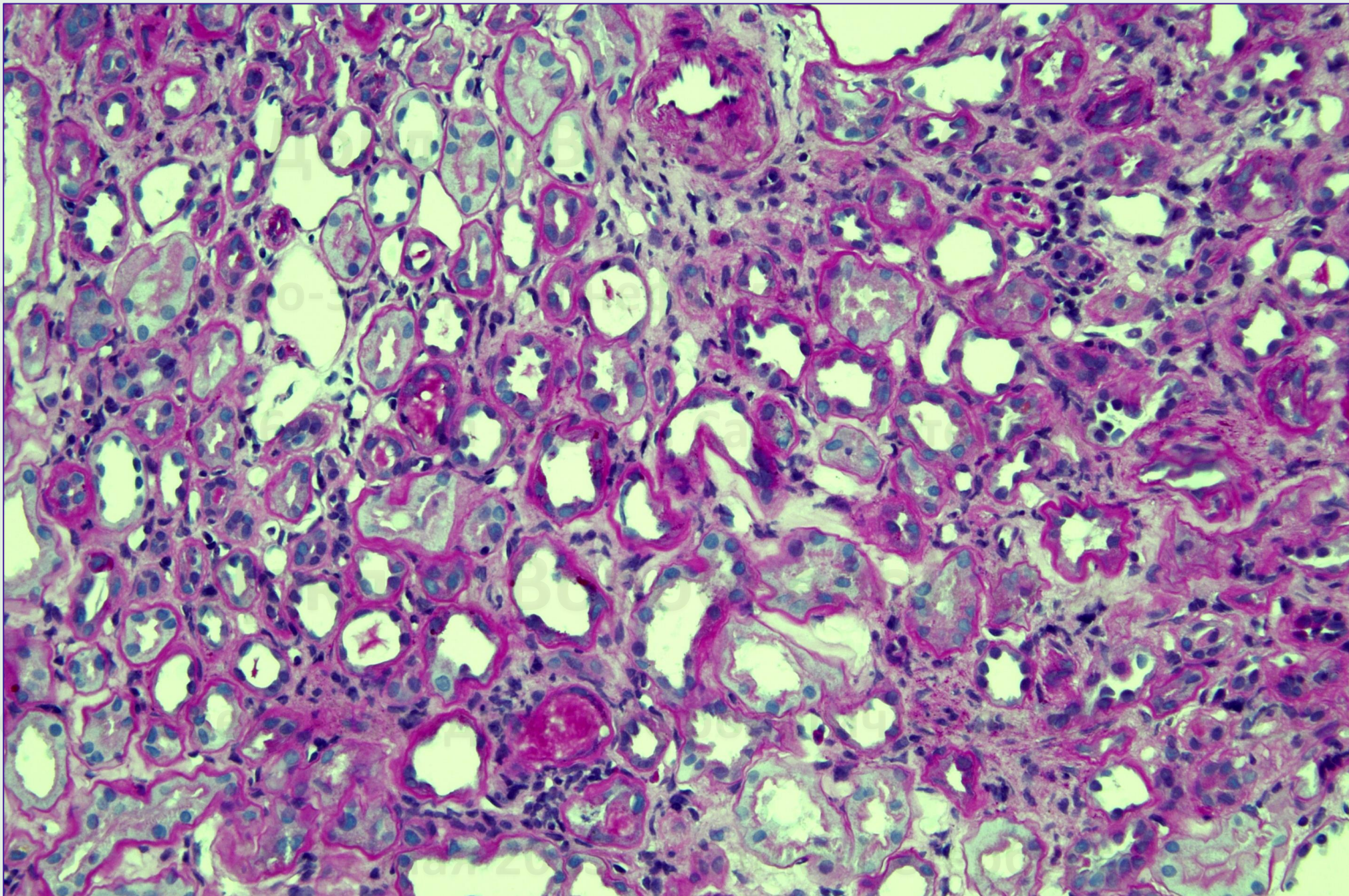


Наблюдение №1. Побочные эффекты традиционной терапии. Пациент, 59 лет.

- ✓ Сентябрь 2019 – выявлено образование нижней доли правого легкого
- ✓ Декабрь 2019 – правосторонняя расширенная лобэктомия – **аденокарцинома G3**, солидное (60%) и ацинарное (40%) строение
- ✓ Февраль 2020 – КТ ОГК и ОБП с последующей биопсией; **метастазы** (m. trapez., правый надпочечник)
- ✓ Февраль 2020 – начало терапии [**Pemetrexed + Carboplatin + Cemiplimab**]
- ✓ Курс №2 – Crea 0,14 ммоль/л; курс №3 – Crea 0,2 ммоль/л
- ✓ **Carboplatin** (препарат платины) **приостановлен** как предполагаемая причина токсичности
- ✓ **Курсы №4-6:** Pemetrexed (антиметаболит) + Cemiplimab (ингибитор PD1); Crea 0,4 ммоль/л
- ✓ **Курсы №7-8:** Pemetrexed + Cemiplimab; Crea 0,5 ммоль/л
- ✓ Декабрь 2020 – **биопсия почки (11 месяцев после начала терапии)**



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург





Наблюдение №1. Побочные эффекты традиционной терапии. Пациент, 59 лет.

Гистологическое заключение:

Лекарственно-индуцированное острое повреждение эпителия канальцев

Комментарии:

Учитывая анамнез и гистологическую картину, ***Реметреxed*** является ***наиболее вероятным повреждающим агентом*** на момент нефробиопсии

Динамика:

- ✓ Реметреxed отменен
- ✓ Семиплимab продолжен
- ✓ На момент последнего контроля пройдено 22 курса; креатинин 0,24-0,18 ммоль/л



New drug toxicities in the onco-nephrology world

Mark A. Perazella¹ and Hassan Izzedine^{2,3}

¹Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; ²Department of Nephrology, Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France and ³Department of Nephrology, Monceau Park International Clinic, Paris, France

**Ранее или
одновременно:**

Platin
Gemcitabine
Carboplatin
Zoledronic acid
Vandetanib

Platin
Gemcitabine
NSAIDs
Cisplatin

Cispaltin

Carboplatin
Quinapril

Carboplatin
Bevacizumab
Losartan
Lisinopril
Cisplatin

Oxaliplatin
Bevacizumab

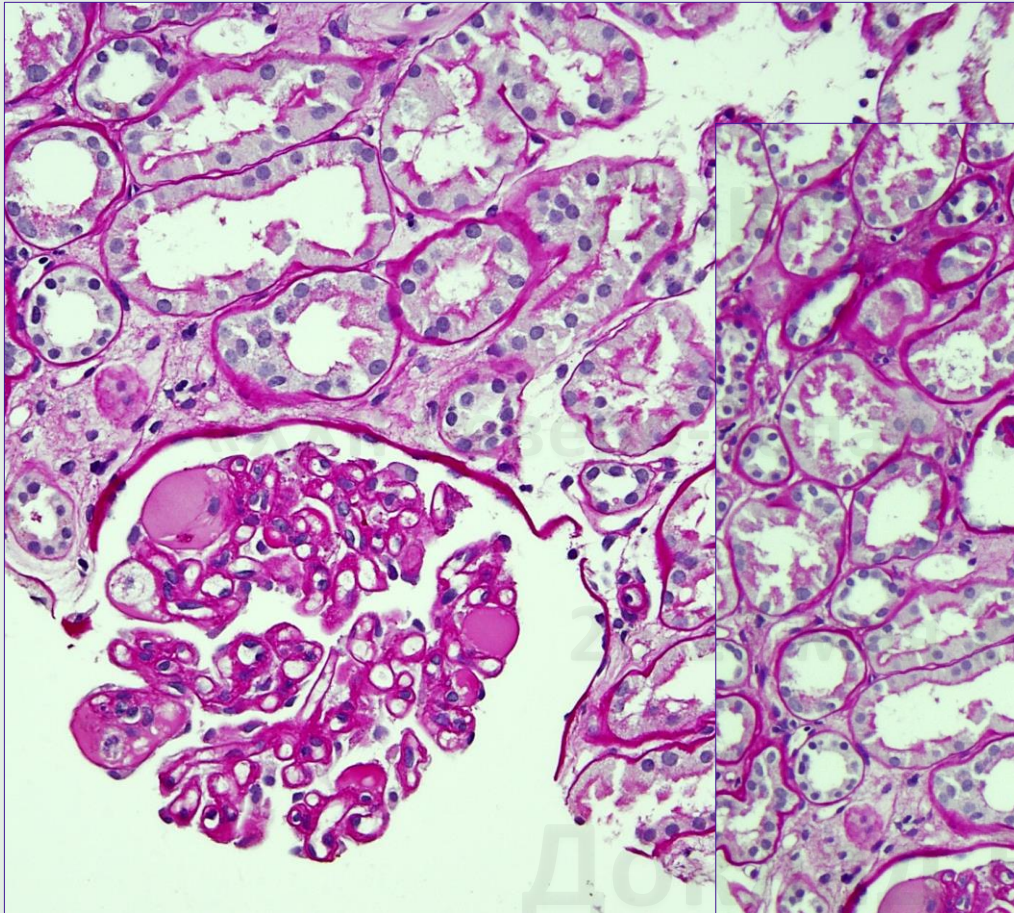
РЕМЕТРЕХЕД-индуцированное ОПП	
11 случаев; 53-77 лет; М ≈ Ж	
ЗНО легких - 9, мезотелиома - 1, неизвестная локализация - 1	
Количество курсов до развития ОПП	2 - 54
Среа до начала терапии	0,07-0,11 ммоль/л
Среа на момент нефробиопсии	0,15-0,55 ммоль/л
Гистологический диагноз	ОКН
Продолжительность наблюдения	1 – 15 месяцев
Стабилизация азотовыделительной функции почек после отмены	

Michels et al (1 случай)
Vootukuru et al (1 случай)
Stavroulopoulos et al (1 случай)
Chauvet et al (2 случая)
Castro et al (1 случай)
Glezerman et al (3 случай)
2 неопубликованных случая

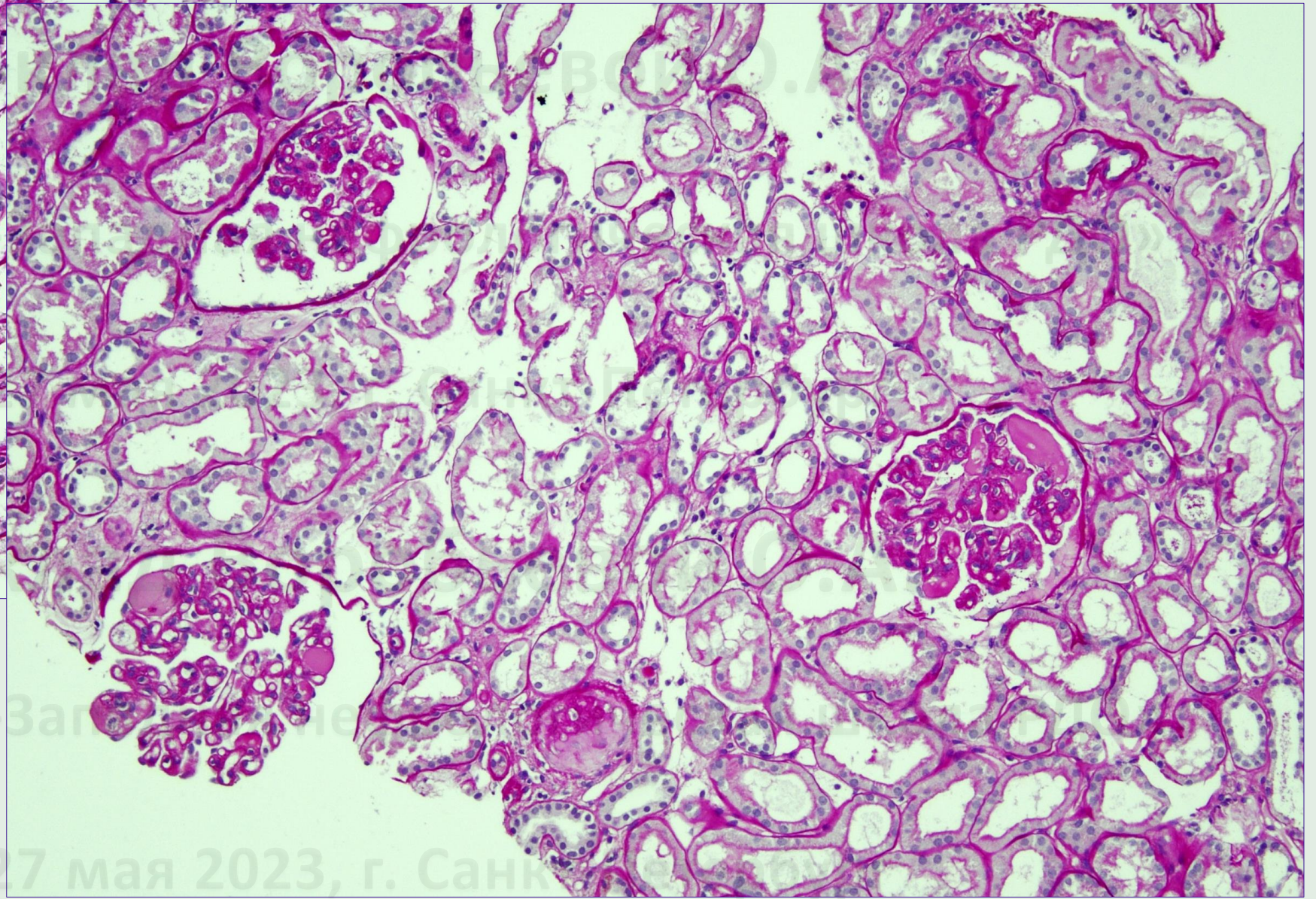


Наблюдение №2. Побочные эффекты таргетной терапии. Пациентка, 61 год.

- ✓ В 2013 – почечноклеточная карцинома правой почки, mts в легких
- ✓ Декабрь 2013 – резекция правой почки; терапия – Интерферон
- ✓ С февраля 2016 (спустя 2г 2мес) прогрессирование ПКК
- ✓ + **Bevacizumab** (ингибитор VEGF) VII/2016 – XII/2017 (**18 мес**); **частичный ответ**
- ✓ Февраль 2018 – **ре-операция** (резекция правой почки)
- ✓ **Bevacizumab** продолжен III/2018 – IV/2020 (**25 мес**)
- ✓ Апрель 2020 – **приостановлен Bevacizumab (Σ 43 мес):**
 - **АГ 180-200/100; полный нефротический синдром; СКФ 39 мл/мин**
 - Антигипертензивная терапия без эффекта
- ✓ **После отмены в течение 6 нед полный нефротический синдром**
- ✓ Анасарка, ОБ 54, альб 22, СРБ 6,4, Среа 0,12, СКФ 39
- ✓ Июнь 2020 – **биопсия почки**



PAS, x200



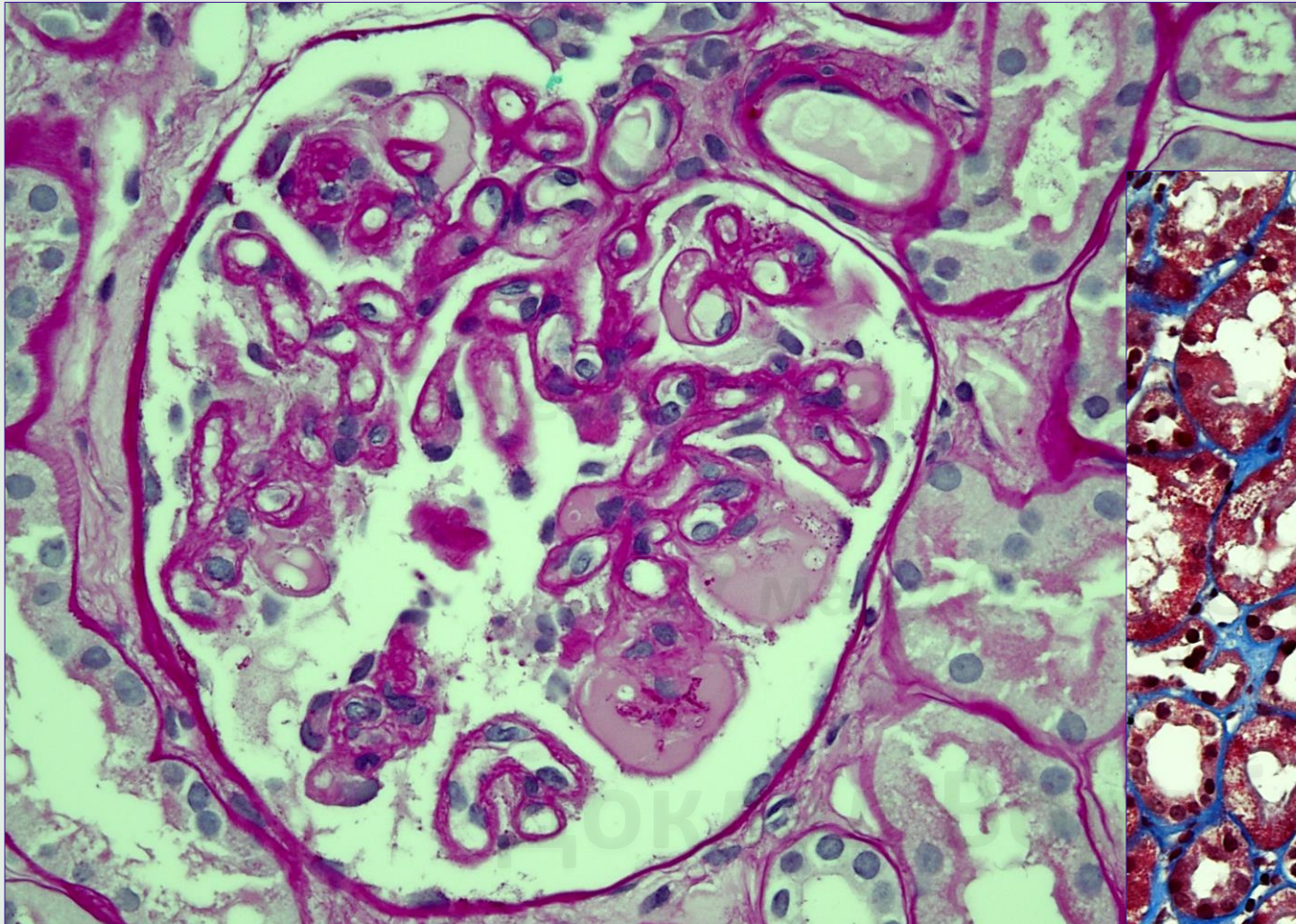
PAS, x100

«XXII Северо-Западный конгресс нефрологов»

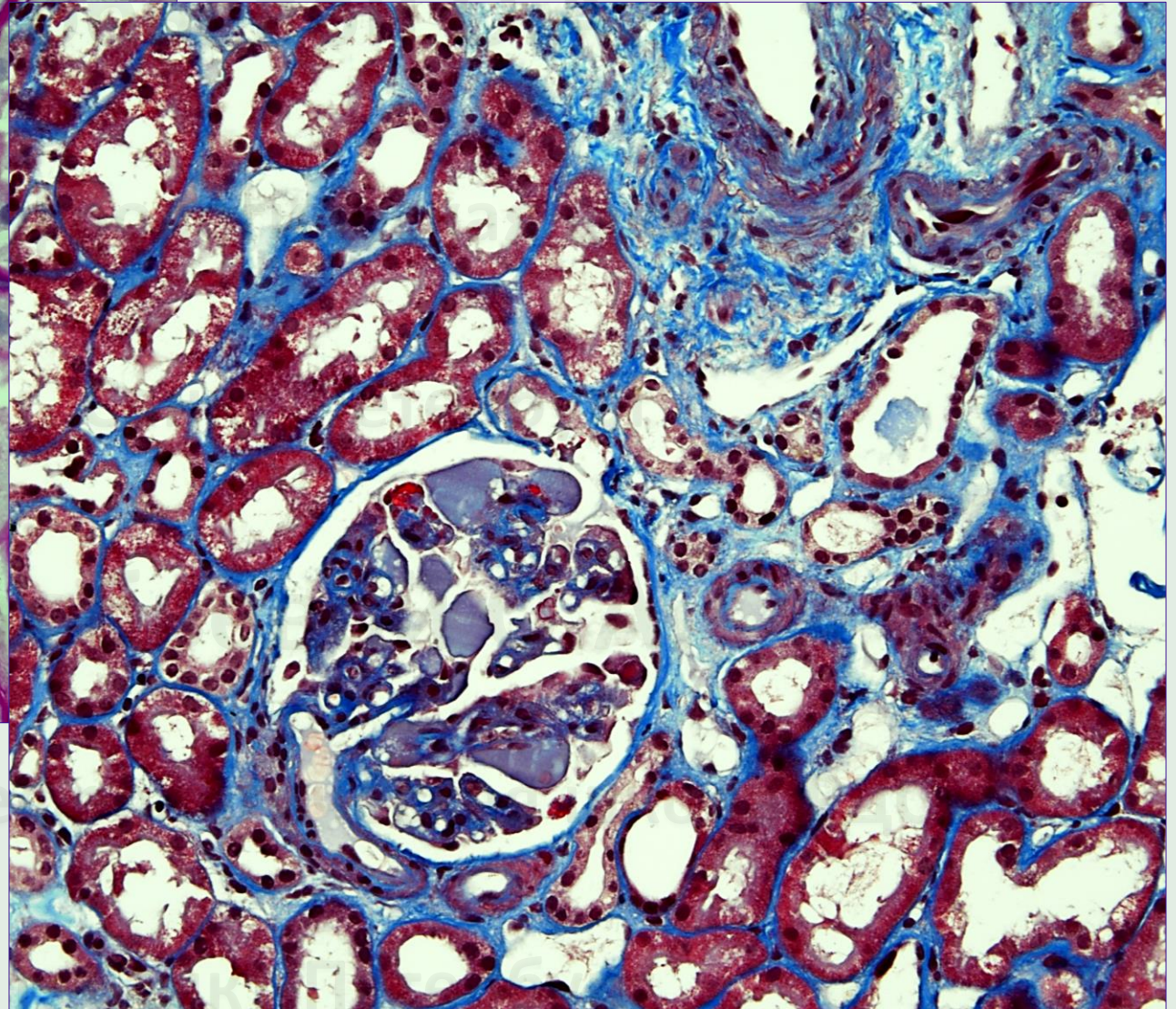
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Masson's, x200

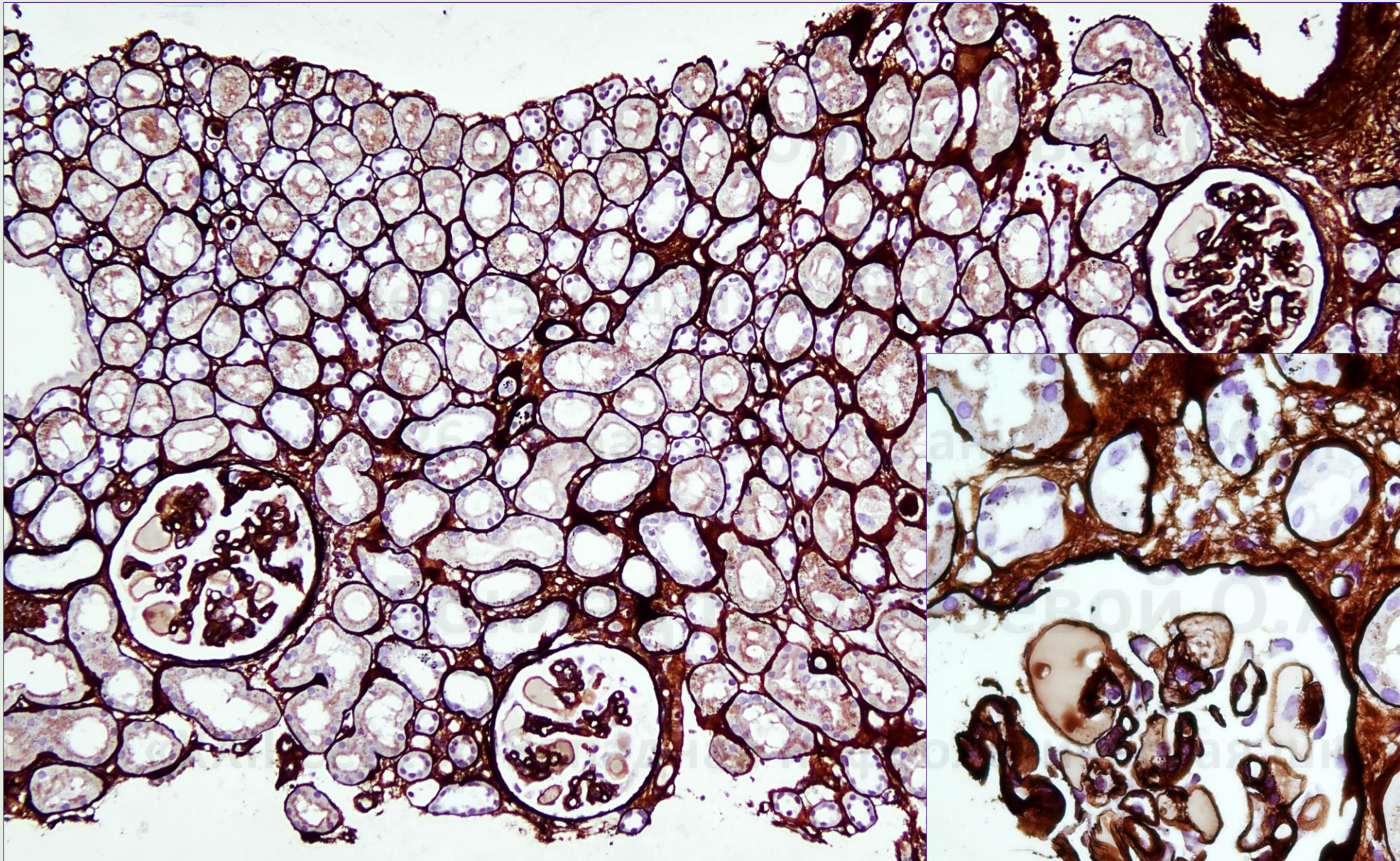


PAS, x400



«XXII Северо-Западная не

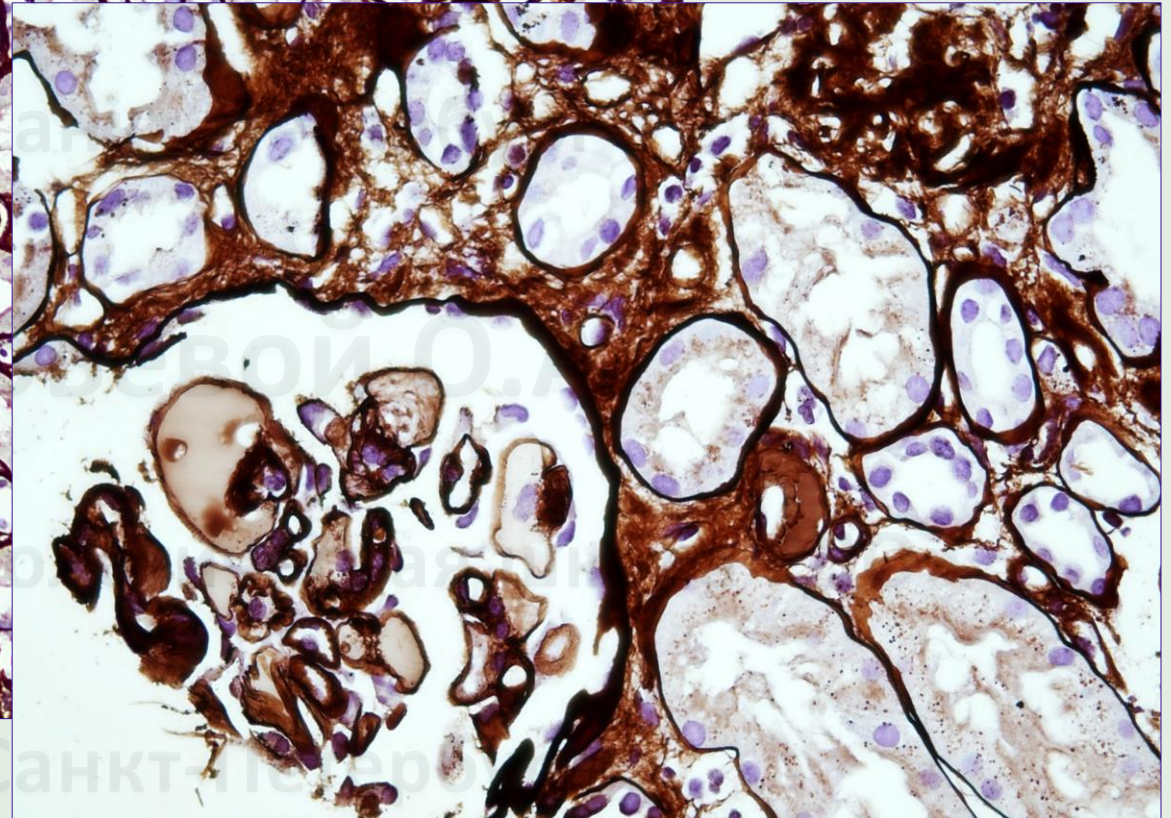
26-27 мая 2023,



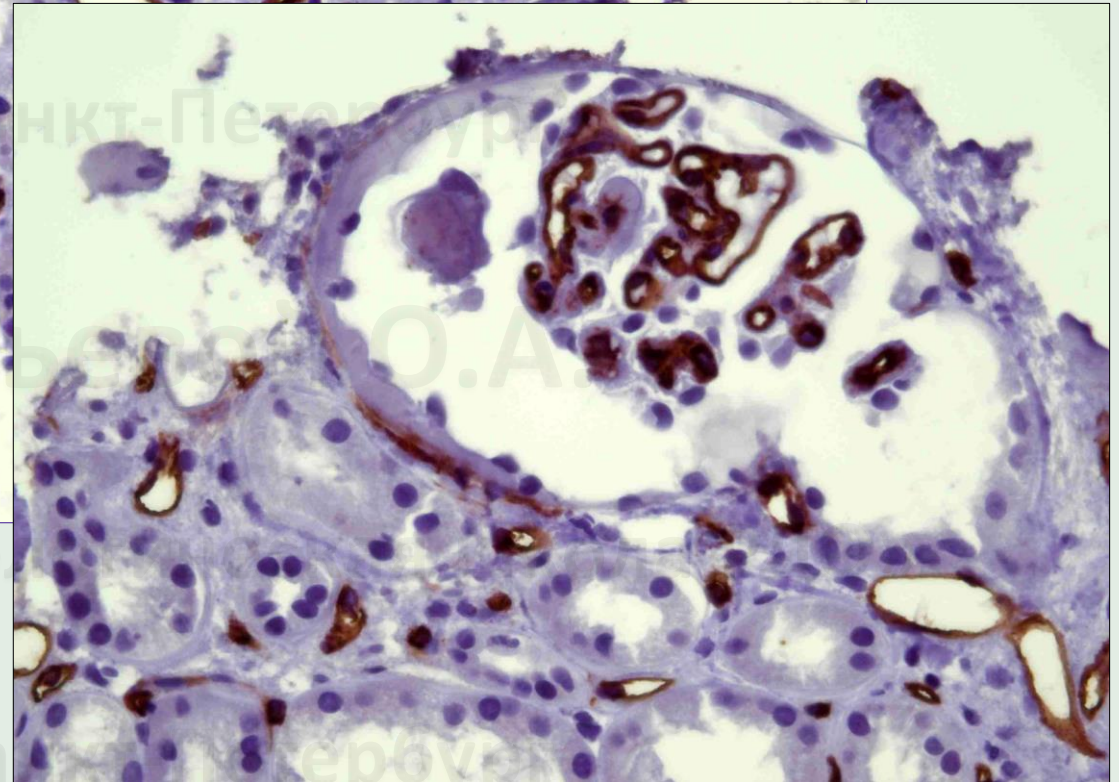
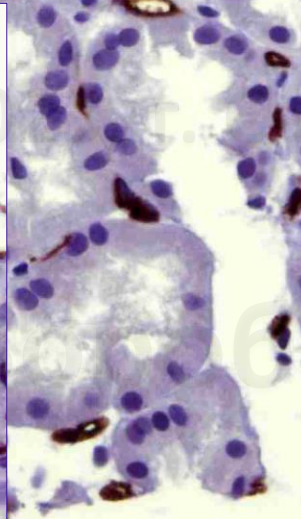
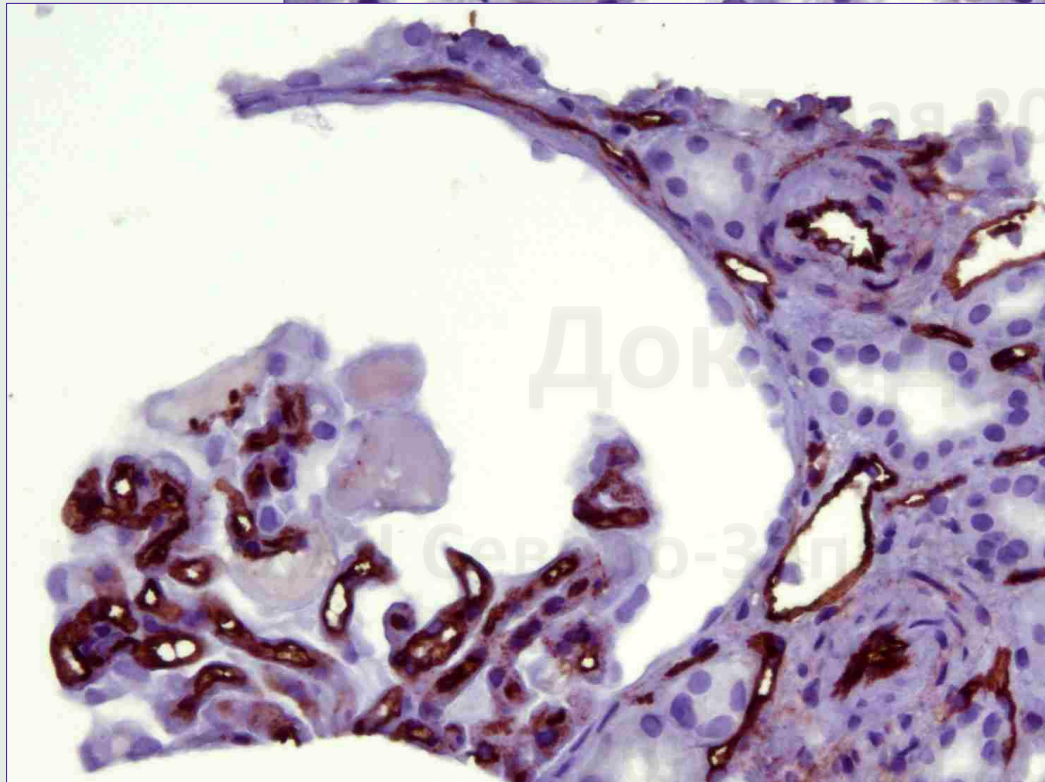
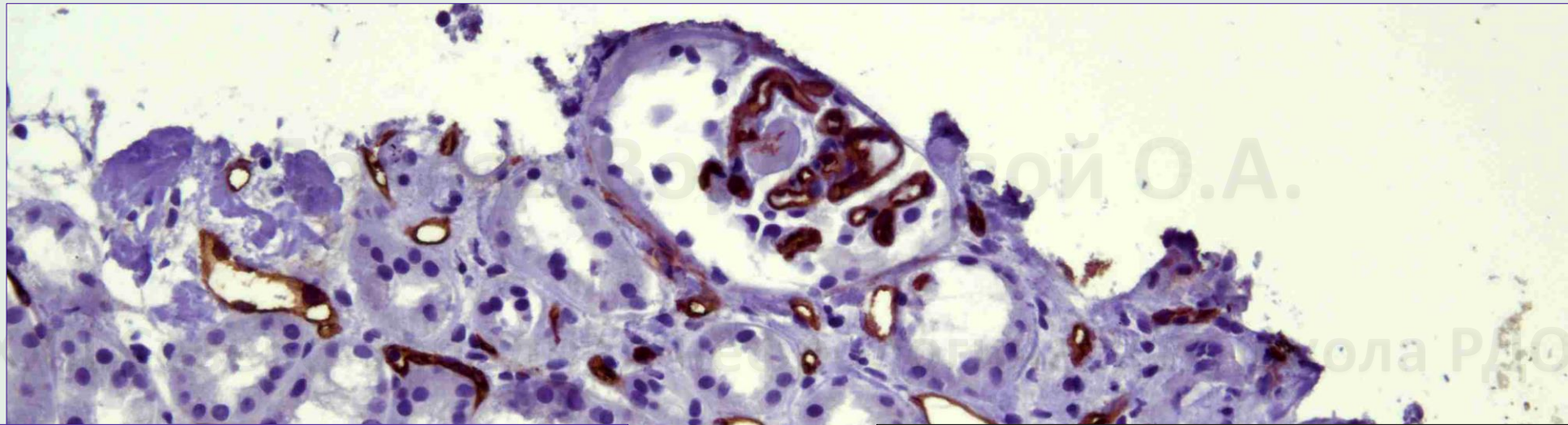
Jones, x100

а РДО»

Jones, x400

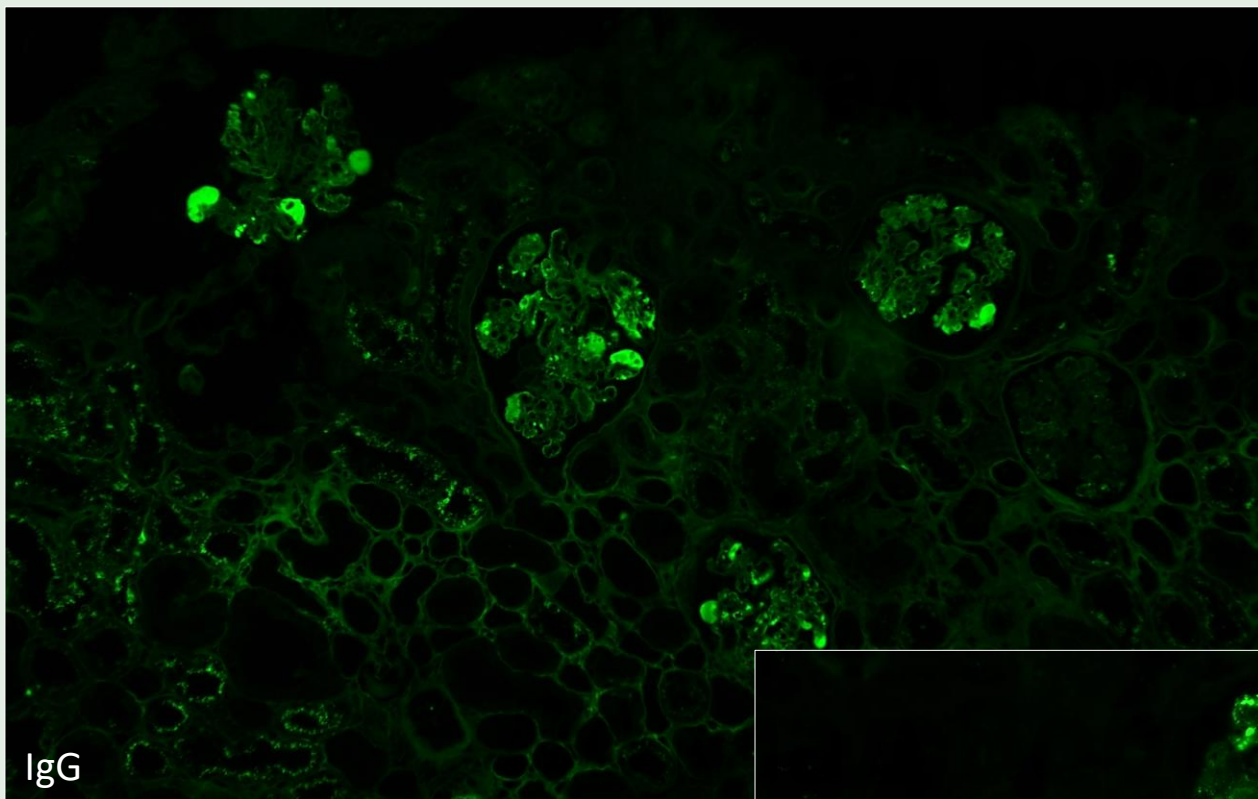


26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

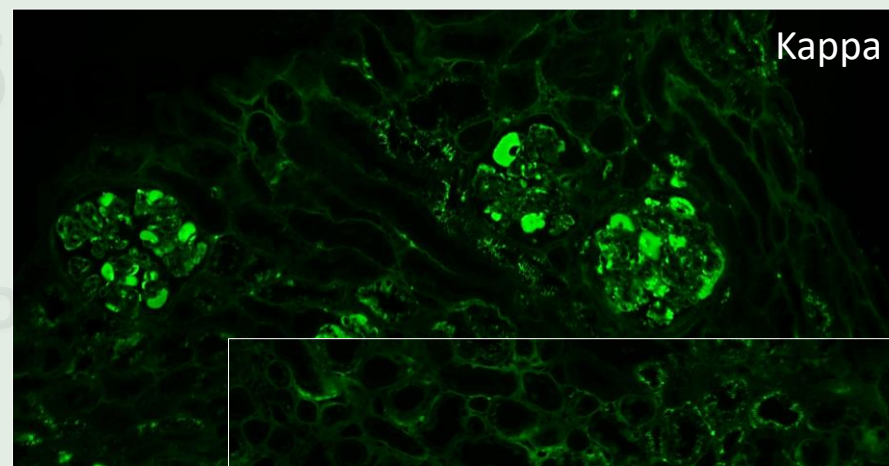


CD34

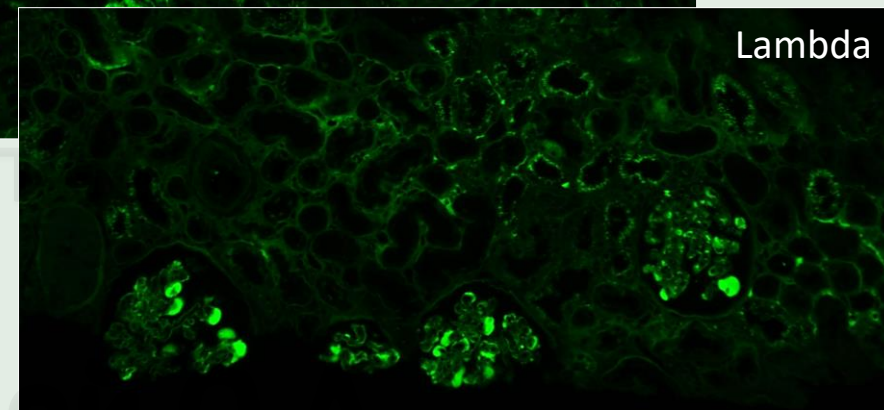
Иммунофлуоресцентное исследование на парафиновых срезах (обработка проназой)



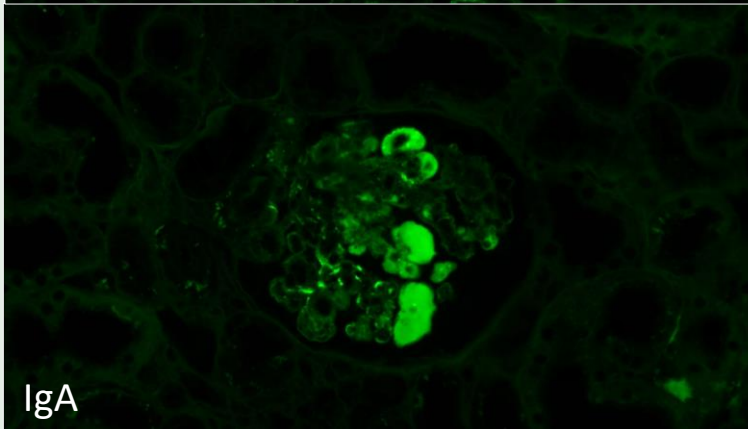
IgG



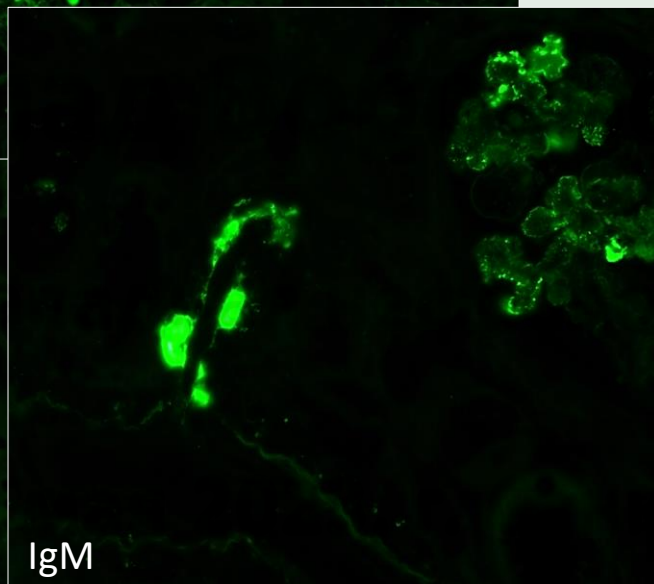
Каппа



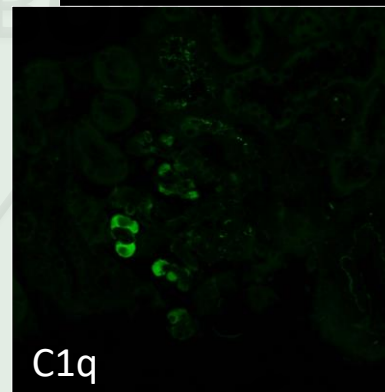
Lambda



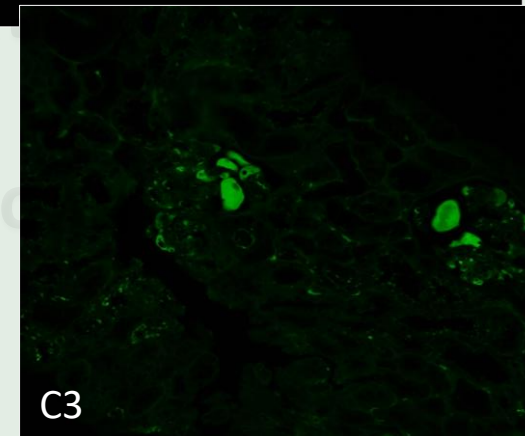
IgA



IgM



C1q



C3



Наблюдение №2. Побочные эффекты таргетной терапии. Пациентка, 61 год.

Гистологическое заключение:

VEGF*i*-ассоциированная гломерулярная микроангиопатия (*Bevacizumab*)

Динамика:

- ✓ *Bevacizumab* отменен
- ✓ Терапия: иАПФ + Аспирин
- ✓ **Месяц спустя:** купированы отеки; **АГ 150/90**, альб 31 г/л, Crea 0,11 ммоль/л, **СПБ 0,8 г/сут**
- ✓ **Еще 10 месяцев спустя:**
 - АГ 130/80
 - ОБ 73 г/л, альб 42 г/л, Crea 0,09 ммоль/л
 - Без протеинурии
 - Без прогрессирования основного заболевания

ARTICLE

Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy

Fermin Person¹ · Markus M. Rinschen^{2,3} · Silke R. Brix⁴ · Sonia Wulf¹ · Maria de las Mercedes Noriega¹ · Wilfried Fehrle¹ · Jessica Schmitz⁵ · Anke Schwarz⁶ · Philipp Ivanyi⁷ · Oliver M. Steinmetz⁴ · Linda Reinhard⁴ · Elion Hoxha⁴ · Peter F. Zipfel⁸ · Jan Hinrich Bräsen⁵ · Thorsten Wiech¹

✉ Thorsten Wiech
t.wiech@uke.de

¹ Institute of Pathology and Nephropathology Section, University Hospital Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany

² Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, Cologne, Germany

³ Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany

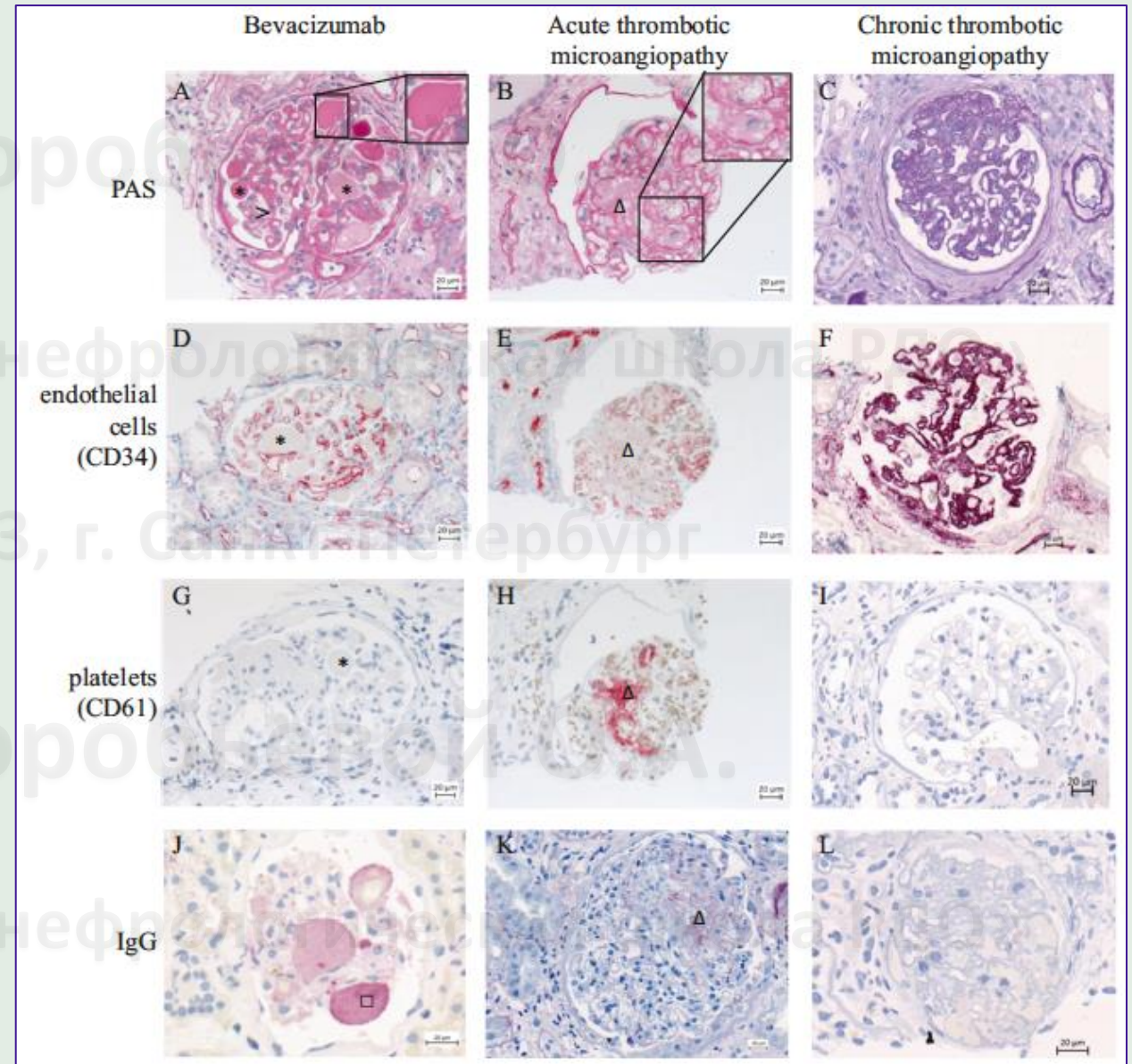
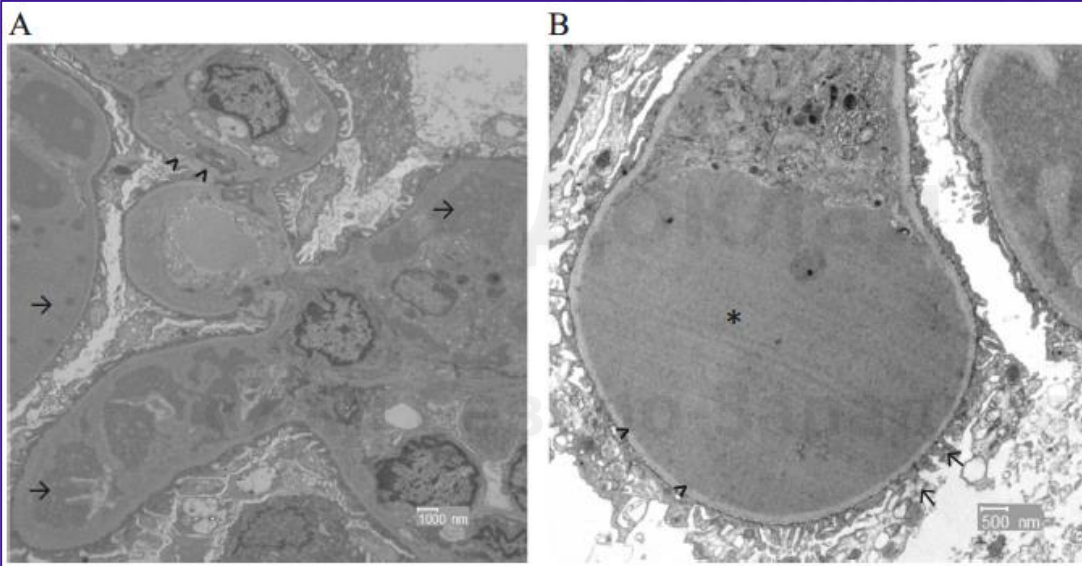
⁴ III. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁵ Nephropathology Unit, Institute of Pathology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁶ Clinic for Nephrology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁷ Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁸ Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Jena, Germany



ARTICLE

Bevacizumab

Fermin Person¹
Wilfried Fehrl¹ ·
Elion Hoxha⁴ · Pe

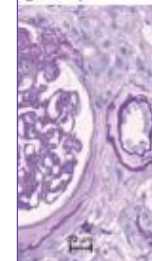
✉ Thorsten Wiech
t.wiech@uke.de

¹ Institute of Pathology
Hospital Hamburg

² Department II of Internal
Medicine Cologne
Cologne, Germany

³ Cologne Excellence
Aging-Associated
Cologne, Germany

- Вероятен кумулятивный эффект – у всех 17 пациентов >16 курсов и >12 месяцев
- Как правило, полный нефротический синдром (у 15 из 17 пациентов)
- **Обратимое повреждение** (дегенерация аккумуляировавшегося патологического материала)
- Ремиссия нефротического синдрома в течение 2-8 месяцев после отмены препарата
- Светооптическая гистологическая картина высоко патогномонична
- **Биопсия почки необходима для принятия терапевтического решения**



Цитата:

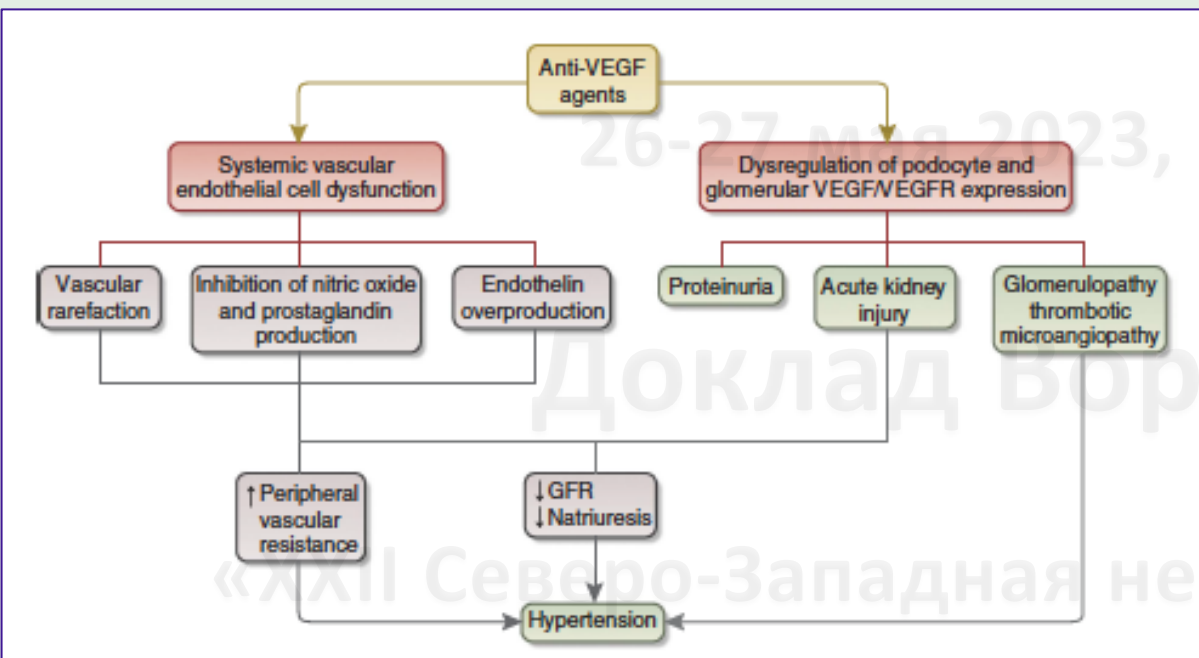
“...Терапия Бевацизумабом может приводить к развитию уникальной «гиалиновой» окклюзионной гломерулярной микроангиопатии, вероятно, возникающей в результате повреждения и высокой проницаемости эндотелия с последующим субэндотелиальным накоплением плазменных белков. Диагноз устанавливается на уровне световой микроскопии и является предельно важным в дифференциальном ряду у онкологических пациентов с нефротическим синдромом...”

New drug toxicities in the onco-nephrology world

Mark A. Perazella¹ and Hassan Izzedine^{2,3}

¹Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; ²Department of Nephrology, Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France and ³Department of Nephrology, Monceau Park International Clinic, Paris, France

Kidney International (2015) **87**, 909–917; doi:10.1038/ki.2015.30; published online 11 February 2015



Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int.* 2015; 87:909-917. DOI:10.1038/ki.2015.30

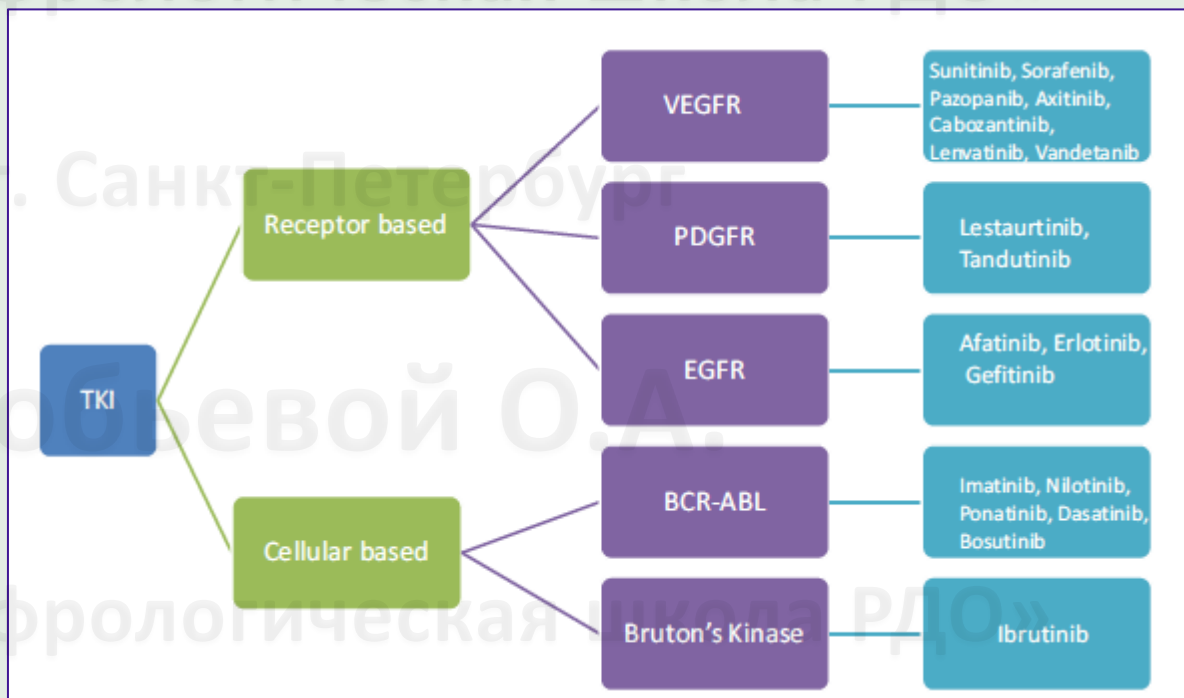
Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review



Kenar D. Jhaveri¹, Rimda Wanchoo¹, Vipulbhai Sakhiya¹, Daniel W. Ross¹ and Steven Fishbane¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Northwell Health, Great Neck, New York, USA

Kidney Int Rep (2017) **2**, 108–123; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>



Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep.* 2017; 2:108-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>




<http://www.kidney-international.org> review
 © 2015 International Society of Nephrology

New drug toxicities in the onco-nephrology world

Mark A. Perazella¹ and Hassan Izzedine^{2,3}

¹Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; ²Department of Nephrology, Pitie Salpetriere Hospital, Paris, France and ³D

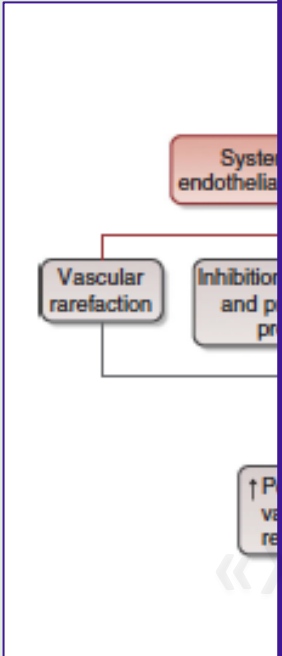
Kidney International (2015) published online 11 Feb

 CrossMark

Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review

Kenar D. Jhaveri¹, Rimda Wanchoo¹, Vipulbhai Sakhiya¹, Daniel W. Ross¹ and Steven Fishbane¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Northwell Health, Great Neck, New York, USA



«XII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

ДЛЯ ВСЕХ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

наиболее частые нефрологические побочные эффекты:

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ПРОТЕИНУРИЯ

нечастые, но жизнеугрожающие нефрологические побочные эффекты:

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

ПОЛНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

«XII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

- Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Vandetanib
- Lestaurtinib, Tandutinib
- Afatinib, Erlotinib, Gefitinib
- Imatinib, Nilotinib, Ponatinib, Dasatinib, Bosutinib
- Ibrutinib

Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int.* 2015; 87:909-917. DOI:10.1038/ki.2015.30

Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep.* 2017; 2:108-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>

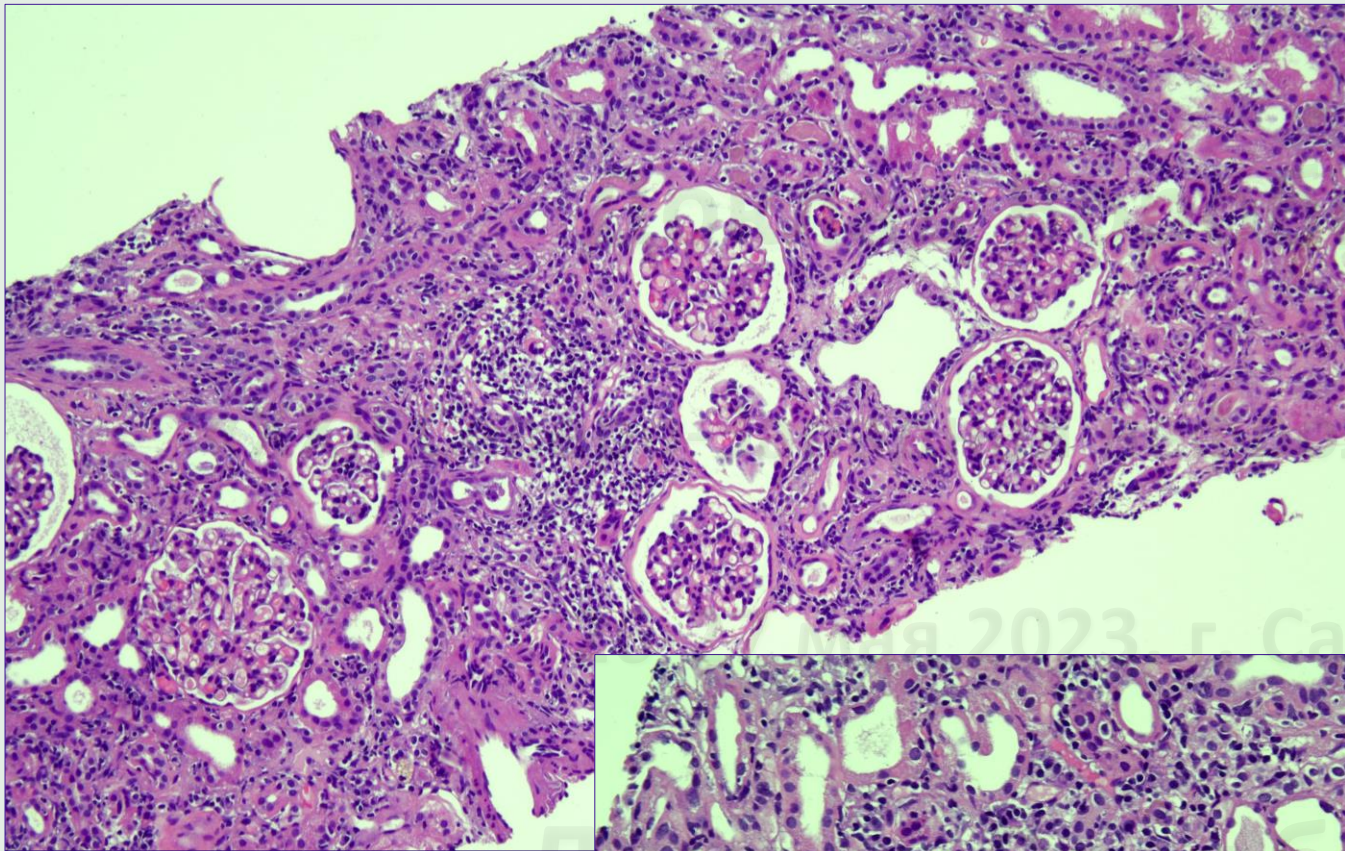


Наблюдение №3. Побочные эффекты иммунотерапии. Пациент, 73 года.

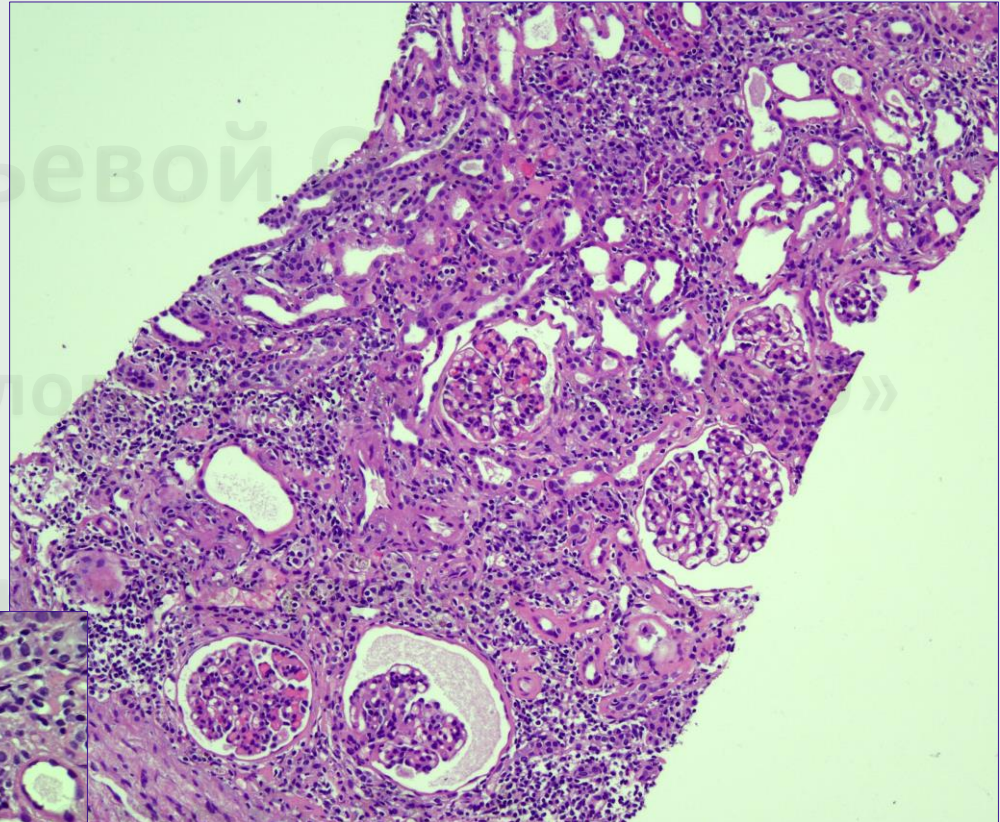
- ✓ В октябре-декабре 2019 верифицирован **инвазивный рак мочевого пузыря T4N1M1**
- ✓ Цистостомия
- ✓ С декабря 2019 **Atezolizumab (ингибитор PD-L1)**
- ✓ В начале марта 2021 Crea 0,174-0,109 ммоль/л
- ✓ В динамике **снижение темпов диуреза, Crea 0,262-0,406 ммоль/л**
- ✓ В апреле 2021:
 - Гем 91 г/л, Тр 302×10^9 /л 4,3, ОБ 70-67 г/л, альб 39 г/л, глюкоза 8,4 г/л, **Crea 0,373 ммоль/л**
 - **Биопсия почки – спустя 14 месяцев от начала терапии (Atezolizumab)**

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

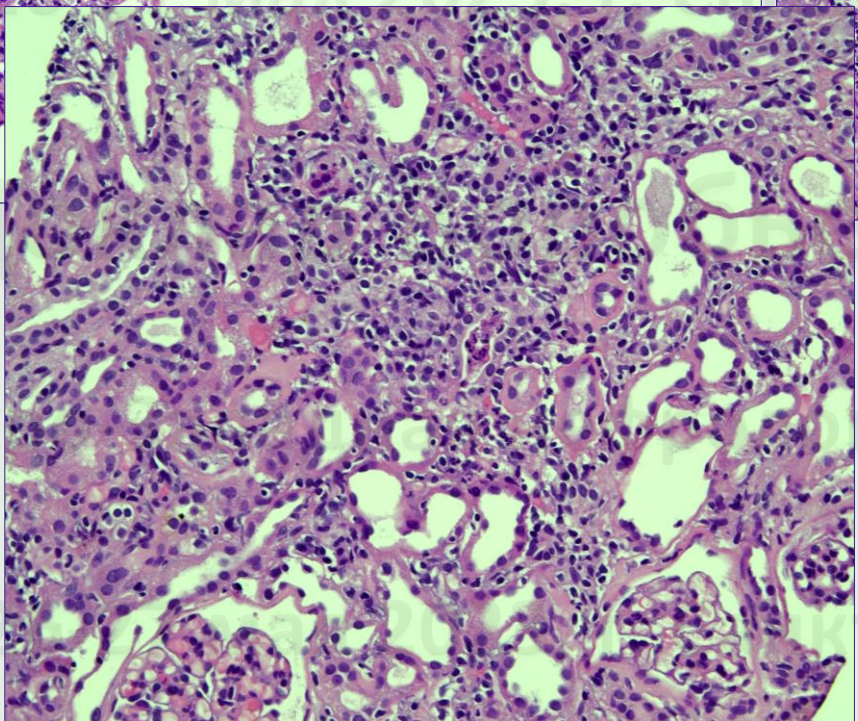
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



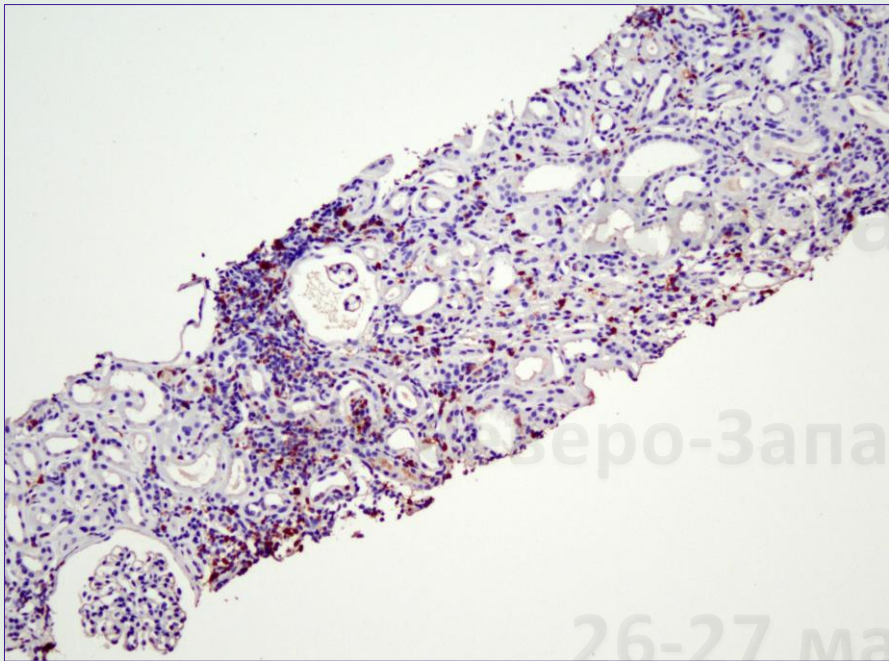
H&E, x100



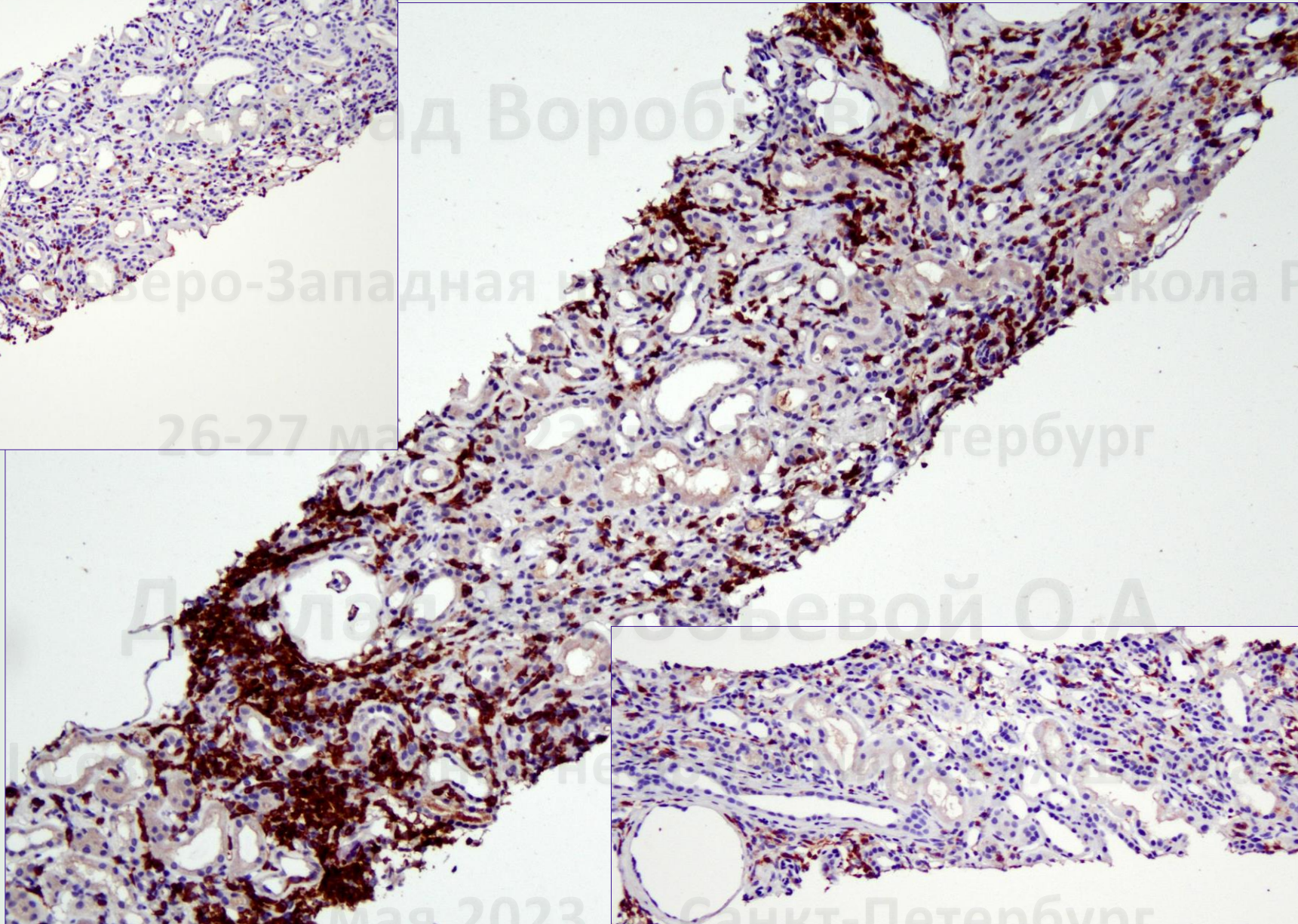
H&E, x100



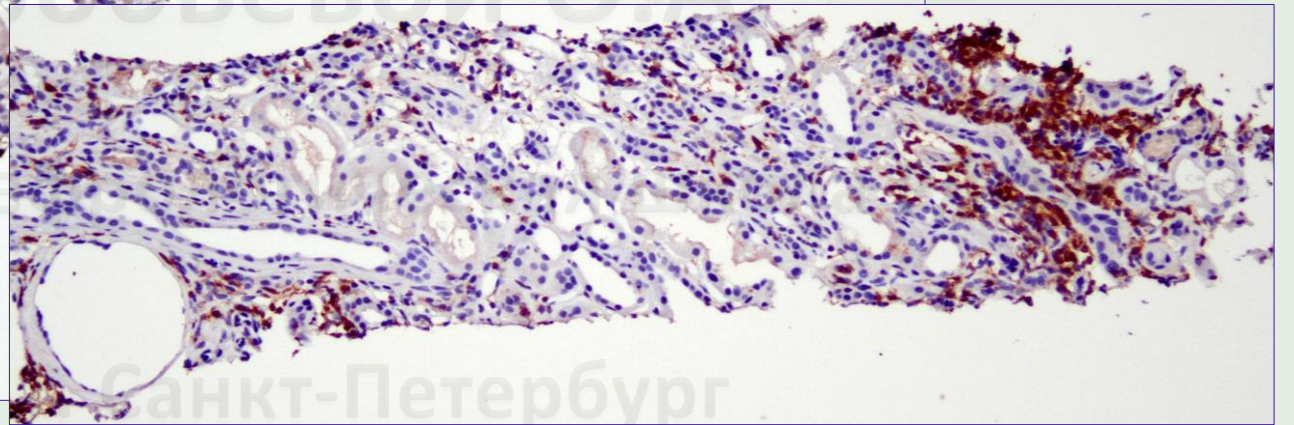
H&E, x200



CD8, x100



CD4, x100



CD3, x100



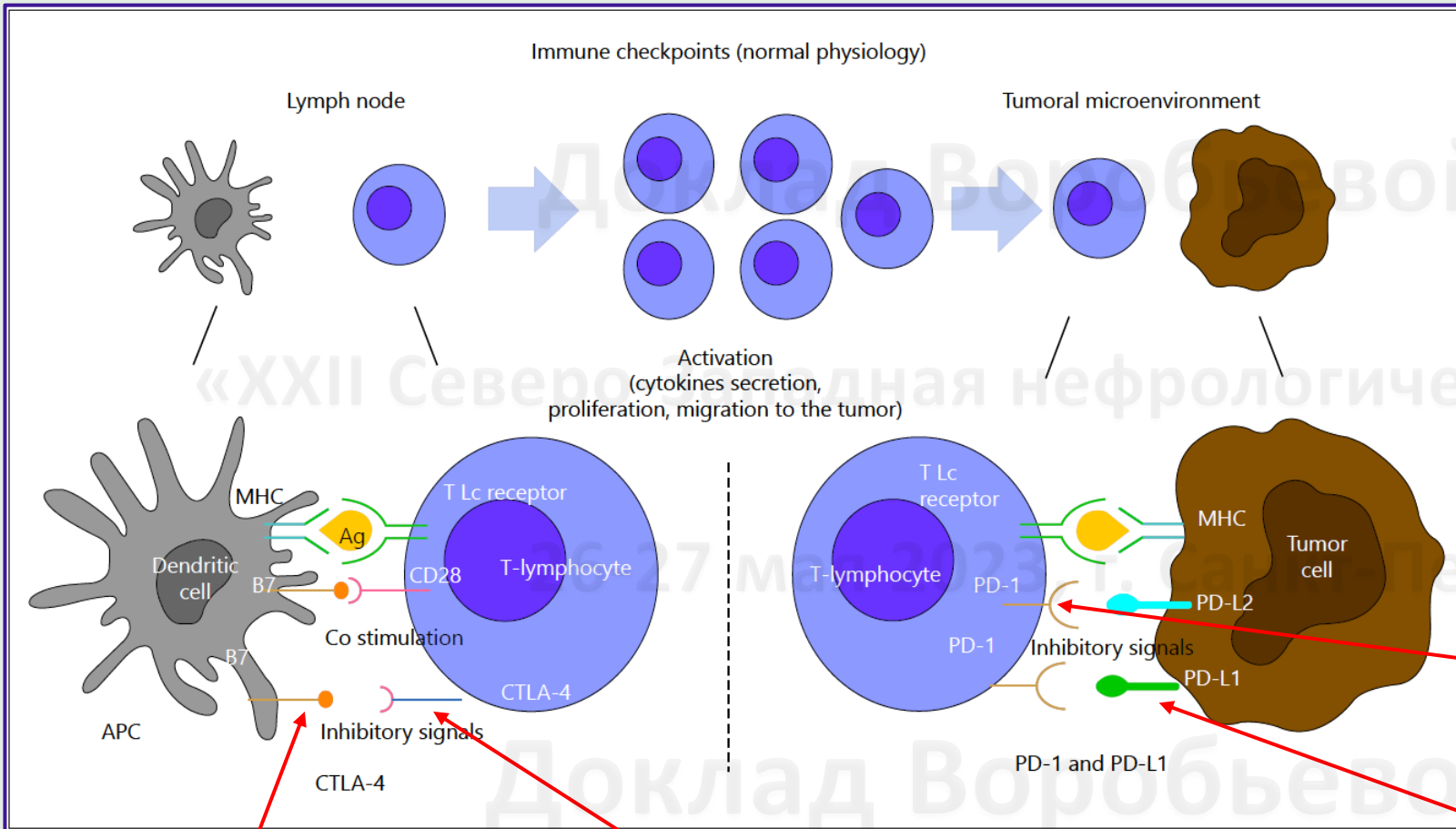
Наблюдение №3. Побочные эффекты иммунотерапии. Пациент, 73 года.

Гистологическое заключение:

PDL1i-ассоциированное поражение ткани почки (*Atezolizumab*) – выраженный тубуло-интерстициальный нефрит с тотальным острым канальцевым некрозом.

Динамика:

- ✓ *Atezolizumab* отменен
- ✓ Терапия ГКС с положительным эффектом
- ✓ НКВИ, тяжелое течение
- ✓ Пациент умер



In-Depth Topic Review

Nephrology

Am J Nephrol 2017;45:160–169
DOI: 10.1159/000455014

Published online: January 12, 2017

Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review

Rimda Wanchoo^a Sabine Karam^c Nupur N. Uppal^a Valerie S. Barta^a
Gilbert Deray^d Craig Devoe^b Vincent Launay-Vacher^{d,e} Kenar D. Jhaveri^a
on behalf of Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors

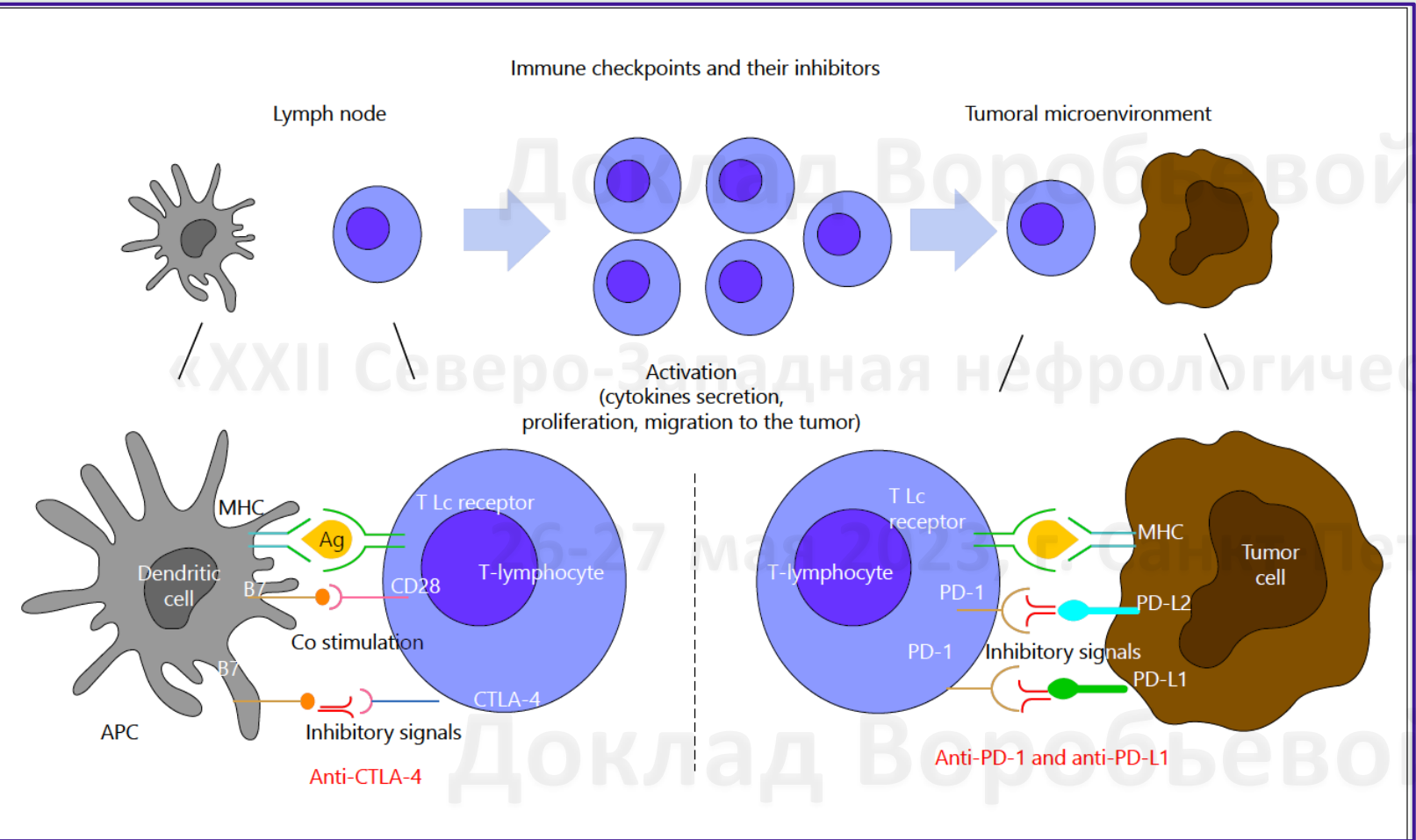
^aDivision of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Great Neck, and ^bDivision of Hematology and Oncology, Hofstra Northwell School of Medicine and Northwell Cancer Institute, New Hyde Park, USA; ^cDepartment of Medicine, University of Balamand, Faculty of Medicine, Beirut, Lebanon; ^dNephrology Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, and ^eService ICAR, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

Programmed cell death 1 (PD1, или CD279) – мембранный белок Т-лимфоцитов; предотвращает их активацию

Лиганды PD1 – PDL1 и PDL2 экспрессируются:
 - антиген-презентирующими клетками (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты),
 - опухолевыми клетками
 - (!) клетками нормальных тканей

Лиганды CTLA-4 – B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) экспрессируются антиген-презентирующими клетками (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты)

Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4, или CD152) – мембранный белок Т-лимфоцитов; ингибитор иммунного ответа



In-Depth Topic Review

Nephrology
Am J Nephrol 2017;45:160-169
 DOI: 10.1159/000455014

Published online: January 12, 2017

Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review

Rimda Wanchoo^a Sabine Karam^c Nupur N. Uppal^a Valerie S. Barta^a
 Gilbert Deray^d Craig Devoe^b Vincent Launay-Vacher^{d,e} Kenar D. Jhaveri^a
 on behalf of Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors

^aDivision of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Great Neck, and ^bDivision of Hematology and Oncology, Hofstra Northwell School of Medicine and Northwell Cancer Institute, New Hyde Park, USA; ^cDepartment of Medicine, University of Balamand, Faculty of Medicine, Beirut, Lebanon; ^dNephrology Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, and ^eService ICAR, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

NB! PDL1-позитивные клетки нормальных тканей

(неиммунные неопухолевые клетки):

- ЖКТ → колит
- Кожа → дерматит
- Легкие → пневмонит
- Печень → гепатит
- ЩЖ → тиреоидит
- Почки → тубулоинтерстициальный нефрит

Anti-CTLA-4: Ipilimumab

Anti-PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab

Anti-PDL1: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab

ПЭ через 6-12 недель

ПЭ через 3-12 месяцев

Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors



see commentary on page 474

Frank B. Cortazar¹, Kristen A. Marrone², Megan L. Troxell³, Kenneth M. Ralto⁴, Melanie P. Hoenig⁴, Julie R. Brahmner², Dung T. Le², Evan J. Lipson², Ilya G. Glezerman⁵, Jedd Wolchok⁵, Lynn D. Cornell⁶, Paul Feldman⁷, Michael B. Stokes⁸, Sarah A. Zapata⁹, F. Stephen Hodi¹⁰, Patrick A. Ott¹⁰, Michifumi Yamashita¹¹ and David E. Leaf¹²

¹Renal Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA; ³Department of Pathology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA; ⁴Division of Nephrology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; ⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA; ⁶Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁷Advanced Kidney Care of Hudson Valley, Poughkeepsie, New York, USA; ⁸Department of Pathology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; ⁹Division of Nephrology, Kaiser Permanente, Portland, Oregon, USA; ¹⁰Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA; ¹¹Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; and ¹²Division of Renal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study

Frank B. Cortazar,^{1,2} Zoe A. Kibbelaar,³ Ilya G. Glezerman,⁴ Ala Abudayyeh,⁵ Omar Mamlouk,⁵ Shveta S. Motwani,^{3,6} Naoka Murakami,³ Sandra M. Herrmann,⁷ Sandhya Manohar,⁷ Anushree C. Shirali,⁸ Abhijat Kitchlu,⁹ Shayan Shirazian,¹⁰ Amer Assal,¹¹ Anitha Vijayan,¹² Amanda DeMauro Renaghan,¹³ David I. Ortiz-Melo,¹⁴ Sunil Rangarajan,¹⁵ A. Bilal Malik,¹⁶ Jonathan J. Hogan,¹⁷ Alex R. Dinh,¹⁷ Daniel Sanghoon Shin,^{18,19} Kristen A. Marrone,²⁰ Zain Mithani,²¹ Douglas B. Johnson,²² Afrooz Hosseini,³ Deekchha Uprety,³ Shreyak Sharma,³ Shruti Gupta,³ Kerry L. Reynolds,²³ Meghan E. Sise,¹ and David E. Leaf³

JASN 31: 435–446, 2020. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070676>

A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease

Abhijat Kitchlu¹, Kenar D. Jhaveri^{2,3}, Shikha Wadhvani⁴, Priya Deshpande⁵, Ziv Harel⁶, Teruko Kishibe⁷, Kammi Henriksen⁸ and Rimda Wanchoo^{2,3}

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Kidney Diseases and Hypertension, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ³The Glomerular Center at Northwell Health, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; ⁵Division of Nephrology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁶Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Library Services, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ⁸Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review

Rimda Wanchoo^a Sabine Karam^c Nupur N. Uppal^a Valerie S. Barta^a

Gilbert Deray^d Craig Devoe^b Vincent Launay-Vacher^{d,e} Kenar D. Jhaveri^a

on behalf of Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors

^aDivision of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Great Neck, and ^bDivision of Hematology and Oncology, Hofstra Northwell School of Medicine and Northwell Cancer Institute, New Hyde Park, USA; ^cDepartment of Medicine, University of Balamand, Faculty of Medicine, Beirut, Lebanon; ^dNephrology Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, and ^eService ICAR, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

ONCOIMMUNOLOGY

2018, VOL. 7, NO. 7, e1445952 (5 pages)

<https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1445952>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

BRIEF REPORT



Acute tubulointerstitial nephritis associated with atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 (pd-l1) antibody therapy

M. Xipell^a, I. Victoria^b, V. Hoffmann^a, J. Villarreal^a, A. García-Herrera^c, O. Reig^b, L. Rodas^a, M. Blasco^{id}^a, E. Poch^a, B. Mellado^b, and L. F. Quintana^a

^aNephrology and Renal Transplantation Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bOncology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ^cPathology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona,



Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020

Shruti Gupta^{id},¹ Frank B. Cortazar,^{2,3} Leonardo V. Riella,¹ and David E. Leaf¹


KIDNEY360 1: 130–140, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000852019>

Острое почечное повреждение, ассоциированное с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (ICI):

- **Факторы риска ICI-ассоциированной ОПП:**
 - Сниженная стартовая СКФ
 - Прием PPI
 - Комбинация двух групп ICI (anti-CTLA-4 & PD1i/PDL1i)
- Развитие ОПП часто **далеко отсрочено** от старта ICI-терапии → **не всегда усматривается связь (!)**
- **Высокая частота внепочечных ICI-побочных эффектов**, сопутствующих либо предшествующих развитию ОПП
- Наличие сопутствующих внепочечных побочных эффектов **ухудшает почечный прогноз**
- Терапия **ГКС улучшает** почечный прогноз
- Большинство пациентов после возобновления ICI-терапии не развивают ОПП
- **Не восстановившаяся** после эпизода ICI-ОПП **функция почек** ассоциирована с **более высокой летальностью**
- **Гистологическое исследование материала нефробиопсии – необходимый критерий доказательности**

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Kidney Diseases and Hypertension, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ³The Glomerular Center at Northwell Health, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; ⁵Division of Nephrology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁶Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Library Services, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ⁸Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Update 2020

Shruti Gupta ,¹ Frank B. Cortazar,²⁻³ Leonardo V. Riella,¹ and David E. Leaf¹

KIDNEY360 1: 130-140, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000852019>

ICI-ассоциированный тубуло-интерстициальный нефрит:

- Агрессивный Т-клеточно-опосредованный **тубуло-интерстициальный нефрит – серьезный и наиболее частый побочный эффект терапии ICI** (93% биопсий с ICI-ОПП)
- **Постоянный мониторинг** почечной функции и **своевременные отмена препарата и терапия ГКС** являются определяющими в сохранении почки как органа
- **Поздняя диагностика грозит пациенту терминальной ХПН** и диализ-зависимым состоянием

Частота всех нефрологических побочных эффектов ICI в первых исследованиях – 2-3%

Частота всех нефрологических побочных эффектов ICI в последних исследованиях – 13-29%

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada;

²Division of Kidney Diseases and Hypertension, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ³The Glomerular Center at Northwell Health, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; ⁵Division of Nephrology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁶Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Library Services, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ⁸Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Update 2020

Shruti Gupta ,¹ Frank B. Cortazar,²⁻³ Leonardo V. Riella,¹ and David E. Leaf¹

KIDNEY360 1: 130-140, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000852019>



A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease

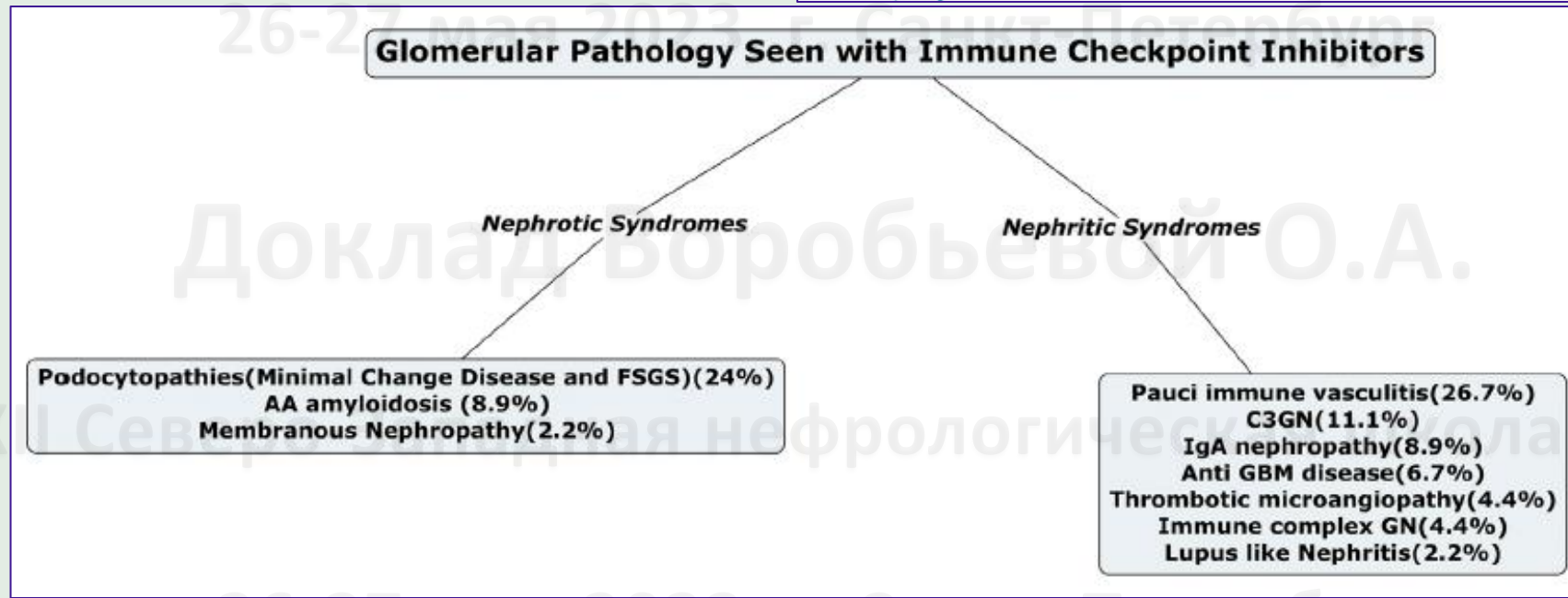
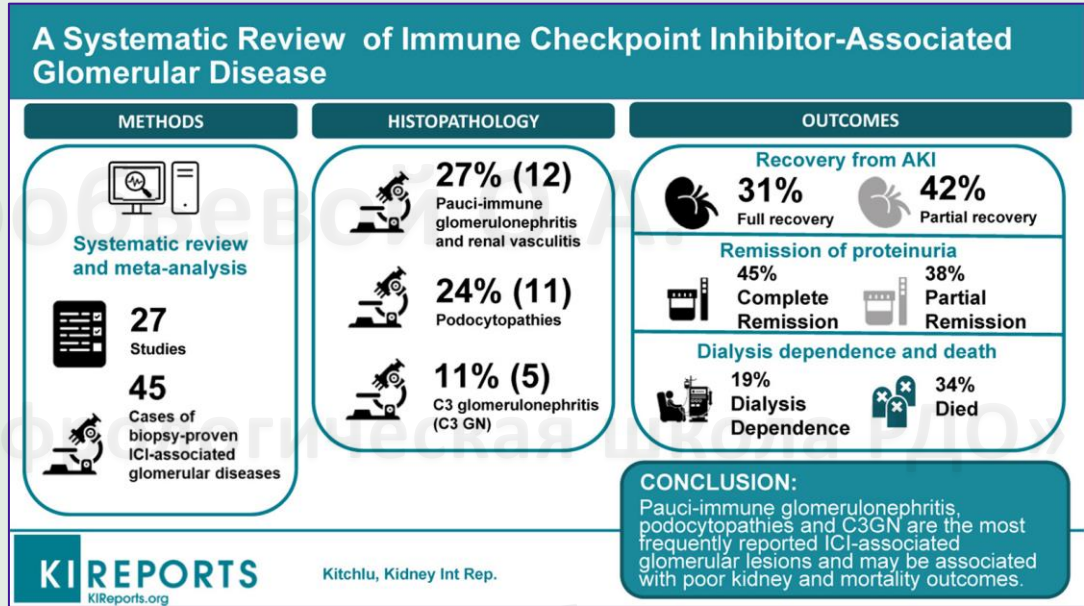
Check for updates

Abhijat Kitchlu¹, Kenar D. Jhaveri^{2,3}, Shikha Wadhvani⁴, Priya Deshpande⁵, Ziv Harel⁶, Teruko Kishibe⁷, Kammi Henriksen⁸ and Rimda Wanchoo^{2,3}

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Kidney Diseases and Hypertension, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ³The Glomerular Center at Northwell Health, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; ⁵Division of Nephrology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁶Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Library Services, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ⁸Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Kidney Int Rep (2021) 6, 66–77; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.002>

© 2020 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease

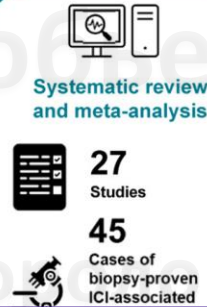
Check for updates

Abhijat Kitchlu¹, Kenar D. Jhaveri^{2,3}, Shikha Wadhvani⁴, Priya Deshpande⁵, Ziv Harel⁶, Teruko Kishibe⁷, Kammi Henriksen⁸ and Rimda Wanchoo^{2,3}

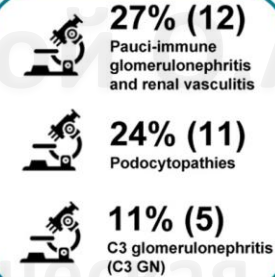
¹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Kidney Diseases and Hypertension, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ³The Glomerular Center at Northwell Health, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Great Neck, New York, USA; ⁴Division of Nephrology and Hypertension, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA; ⁵Division of Nephrology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA; ⁶Division of Nephrology, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ⁷Library Services, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and

A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease

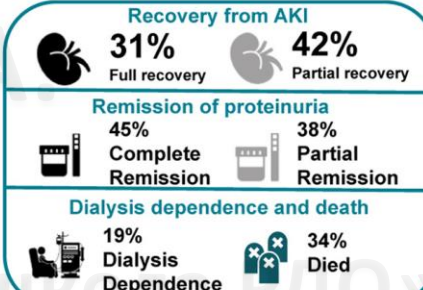
METHODS



HISTOPATHOLOGY



OUTCOMES



- Наиболее часто регистрируемые варианты гломерулярных поражений:
 - Полулунный неиммунокомплексный гломерулонефрит
 - Диффузная подоцитопатия
 - С3-гломерулонефрит
- ICI-ассоциированное поражение клубочков – предиктор плохого почечного прогноза и диализ-зависимости
- ICI-ассоциированное поражение клубочков – предиктор высокой летальности по основному заболеванию
- Онкологи и нефрологи должны знать о возможности ICI-гломерулярного повреждения
- и ↓
- (!) Выполнять биопсию почек при наличии показаний

Kitchlu A, Jhaveri K, Wadhvani S. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease. *Kidney Int Rep.* 2021; 6:66–77; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.002>

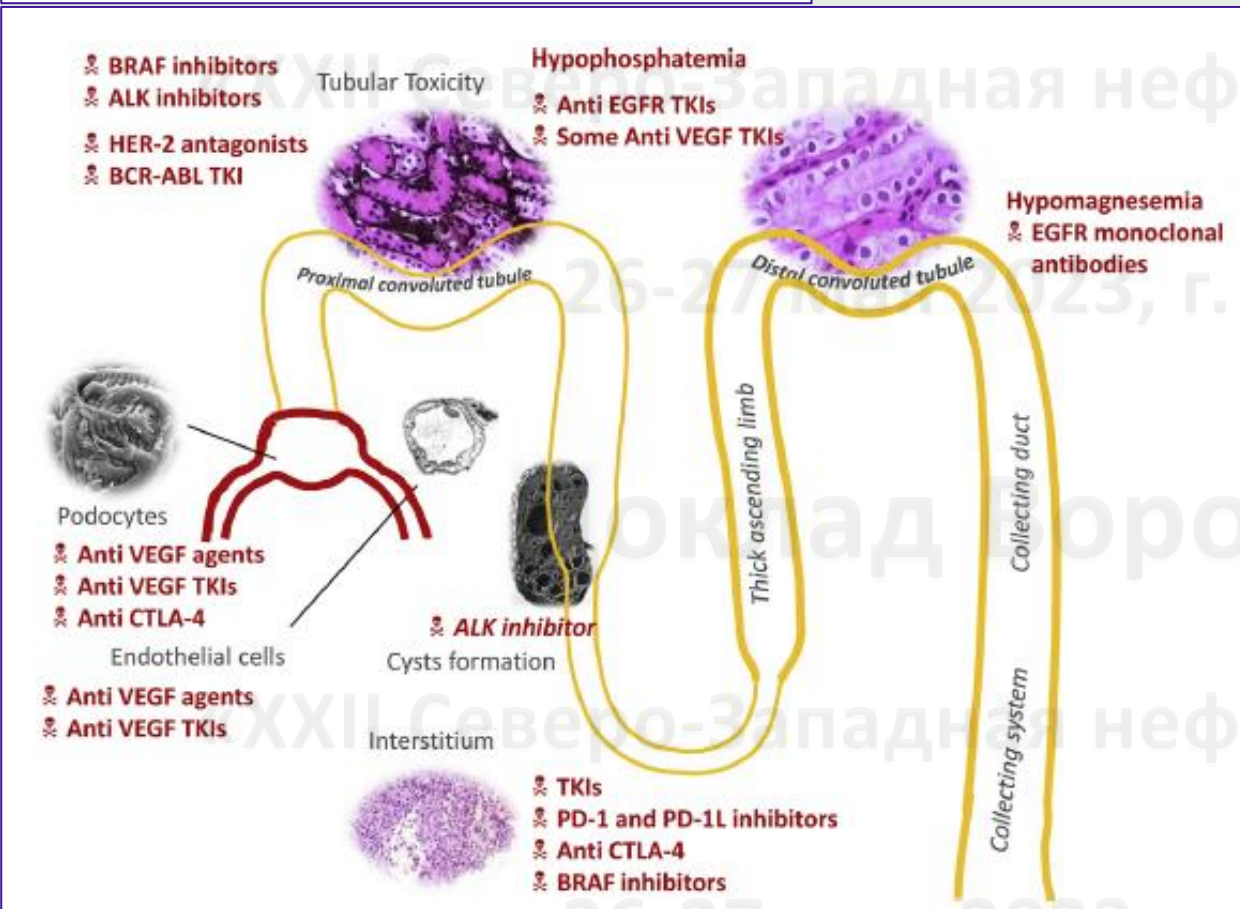
Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review



Kenar D. Jhaveri¹, Rimda Wanchoo¹, Vipulbhai Sakhiya¹, Daniel W. Ross¹ and Steven Fishbane¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Kidney Diseases and Hypertension, Hofstra Northwell School of Medicine, Northwell Health, Great Neck, New York, USA

Kidney Int Rep (2017) 2, 108–123; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>



Таргетная и иммунная противоопухолевая терапия Рекомендуемый мониторинг нефротоксичности



Для всех препаратов	
Креатинин сыворотки крови	+ Дополнительные тесты для TKi и ICi
Калий сыворотки крови	
Фосфор сыворотки крови	
Натрий сыворотки крови	
Кальций сыворотки крови	Мониторинг АД
Лейкоцитарная формула крови	Белок / Креатинин в моче
Микроскопия осадка мочи	ЛДГ
Протеинурия разовая и суточная	Гаптоглобин

Дополнительные тесты для отдельных TKi	
Магний сыворотки крови	EGFRi
Креатинкиназа	BCR-ABL
- Периферические отеки - Кистообразование (УЗИ-контроль)	ALK/ROS1

Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep.* 2017; 2:108-123.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>



- Современная противоопухолевая терапия существенно изменила сроки выживаемости онкологических пациентов → онконефрология
- Один препарат может повреждать несколько отделов нефрона
- Механизмы повреждения разных препаратов могут пересекаться, отягощая друг друга
- Успешное ведение пациентов онкологического профиля невозможно без знания побочных эффектов терапии, их ожидания и разумной настороженности
- Только мультидисциплинарный подход дает хороший результат → участие нефролога в онкологическом консилиуме – признак грамотности онкологического учреждения
- В части диагностики и контроля побочных эффектов терапии биопсия почки, хотя и вынужденно, но неминуемо войдет в практику ведения пациентов онкологического профиля

Цитата:

“Наши недостатки есть продолжение наших достоинств”



(“Réflexions, ou sentences et maxims morales”, François VI duc de La Rochefoucauld, 1665)

REFERENCES:

- Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, et al. Beyond conventional immune checkpoint inhibition: Renal cell carcinoma at the forefront of solid tumor immunology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18(4):199-214. DOI:10.1038/s41571-020-00455-z
- Cosmai L, Porta C, Foramitti M, et al. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *CKJ*. 2021; 14(1):70-83. DOI: 10.1093/ckj/sfaa127
- Gupta S, Short SAP, Meghan ES, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021; 9:e003467. DOI:10.1136/jitc-2021-003467
- Kitchlu A, Jhaveri KD, Sprangers B, Yanagita M, Wanchoo R. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. *CKJ*. 2021; 14(9):2021-2022. DOI: 10.1093/ckj/sfab090
- Kitchlu A, Jhaveri K, Wadhvani S. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease. *Kidney Int Rep*. 2021; 6:66–77; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.002>
- Morimoto M, Arai T, Matsuura M, Ono Y. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy that occurred after postoperative chemotherapy for ovarian cancer. *CEN Case Reports*. 2021; 10:6-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13730-020-00504-7>
- Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int*. 2021; 100:196-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.12.015>
- Cordeiro Santos ML, Bittencourt de Brito B, Franca da Silva FA, et al. Nephrotoxicity in cancer treatment: an overview. *World J Clin Oncol*. 2020; 11(4):190-204. DOI:10.5306/wjco.v11.i4.190
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *JASN*. 2020; 31:435-446. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070676>
- Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune checkpoint nephrotoxicity: update 2020. *KIDNEY360*. 2020; 1:130-140. DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0000852019>
- Koshida T, Wu S, Suzuki H, et al. Thrombotic microangiopathy in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *J Onco-Nephrol*. 2020; 4(1-2):41-45. DOI: 10.1177/2399369319887979
- Meraz-Munoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020; 8:e000467. DOI:10.1136/jitc-2019-000467
- Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int*. 2020; 97:62-74. DOI: <https://doi.org/10.106/j.kint.2019.07.022>
- Zakharova EV, Ostroumova OD. Onco-nephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage. *N&D*. 2020; 22(3):383-395. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-3-383-395
- Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *CJASN*. 2019; 14:1077-1079. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219>





- Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *CJASN*. 2019; 14:1077-1079. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219>
- Person F, Rinschen MM, Brix SR, et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Modern Pathology*. 2019; 32:684-700. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0186-4>
- Xipell M, Victoria I, Hoffmann V, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 (pd-l1) antibody therapy. *Oncoimmunology*. 2018; 7(7):e1445952. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1445952>
- Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2017; 2:504-514. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.008>
- Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep*. 2017; 2:108-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>
- Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol*. 2017; 1(3):170-178. DOI: 10.5301/jo-n.5000026
- Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12:176-189. DOI: 10.2215/CJN.06100616
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017; 45:160-169. DOI:10.1159/000455014
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016; 90:638-647. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.008>
- Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA. Onconephrology: a decalogue. *NDT*. 2016; 31:515-519. DOI: 10.1093/ndt/gfv320
- Cheungpasitporn W, Leung N, Rajkumar SV, et al. Bortezomib-induced acute interstitial nephritis. *NDT*. 2015; 30:1225-1229. DOI: 10.1093/ndt/gfv222
- Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-Induced Glomerular Disease: Immune-Mediated Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:1300-1310. DOI:10.2215/CJN.01910215
- Markowitz GS, Bombach AS, Perazella MA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1291–1299. DOI: 10.2215/CJN.00860115
- Perazella MA, Izzedine H. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int*. 2015; 87:909-917. DOI:10.1038/ki.2015.30
- Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:1287-1290. DOI: 10.2215/CJN.01010115
- Izzedine H, Escudier B, Rouvier P, et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy: a real entity biopsy-proven. *Ann of Oncology*. 2013; 24:2421-2425. DOI:10.1093/annonc/mdt233



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
КЛИНИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Доклад Воробьевой О.А.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Все виды морфологической диагностики

молекулярно-генетические исследования

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

192071 Санкт-Петербург; Проспект Славы, 32; +7(812)679-42-50; www.ncmd.ru