

Renal adverse events of immune checkpoint inhibitors

Supawattana Phapun¹, Eakalak Lukkanalikitkul²

¹*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

²*Center of Excellence in Kidney Disease, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

Abstract

Immune checkpoint inhibitors are new cancer immunotherapies based on the principle of stimulating the immune system to eliminate cancer cells. There are three types of immune checkpoint inhibitors including anti-CTLA4 antibody, anti-PD-1 antibody, and anti-PD-1L antibody. The mechanism of action involves the inhibition of the immune checkpoint, thereby activating T-cells to destroy cancer cells. However, enhancing T-cell activity also leads to immune-related adverse events that can affect virtually any organ. The reported adverse events in the kidneys include electrolyte imbalance, glomerular disease, acute kidney injury and acute rejection in kidney transplants. Acute kidney injury occurs in 2-5% and is presumed to be immune-related resulting in acute tubulointerstitial nephritis. Withholding the drug and administration of corticosteroid are the mainstays of treatment. The medication may be rechallenged after the improvement of renal function. Glomerular disease, although uncommon, can be manifested as nephrotic or nephritic syndrome with variable pathology. The heightened T-cell activation is likely the cause of acute rejection in kidney transplants. There are currently no recommended treatments, therefore, it is advisable to monitor the patient closely for any possible side effects.

Keywords: cancer; malignancy; chemotherapy; AKI; renal failure; glomerulonephritis; AIN

Corresponding author: Supawattana Phapun

Email: airphapun@gmail.com

Received: 15 December 2023; **Revised:** 28 December 2023; **Accepted:** 7 January 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยายับยั้ง การทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์

ศุภวัฒนา ผาพันธุ์¹, เอกลักษณ์ ลักษณะลิขิตกุล²

¹สาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์ เป็นการรักษาแนวใหม่โดยอาศัยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้ 3 ชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ anti-CTLA4 antibody, anti-PD-1 antibody และ anti-PD-1L antibody การยับยั้งอิมมูนเชคพอยต์ส่งผลให้ทีเซลล์ได้รับการกระตุ้น จากนั้นจึงไปทำลายเซลล์มะเร็งอีกทีหนึ่ง การที่ระบบภูมิคุ้มกันได้รับการกระตุ้นนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกาย โดยผลข้างเคียงทางด้านโรคไตพบได้ตั้งแต่เกลือแร่ผิดปกติ โรคของโกลเมอรูลัส ภาวะไตวายเฉียบพลัน และภาวะปฏิกิริยาไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้ร้อยละ 2-5 เชื่อว่าเกิดจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันไปทำให้เกิด acute tubulointerstitial nephritis สามารถรักษาด้วยการหยุดยาร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ อาจพิจารณาให้ยาซ้ำได้เมื่อการทำงานของไตดีขึ้น โรคทางโกลเมอรูลัสพบได้ทั้งกลุ่มอาการเนโฟรติกและเนฟรติก และพบว่ามีความเสี่ยงทางพยาธิวิทยาที่หลากหลาย ส่วนภาวะปฏิกิริยาไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเชื่อว่าเป็นผลมาจากการที่ทีเซลล์ได้รับการกระตุ้น ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ชัดเจน จึงแนะนำให้ติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: เคมีบำบัด; มะเร็ง; ไตวาย; ไตบาดเจ็บ; ไตอักเสบ

บทนำ

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors; ICPIs) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดี มีความปลอดภัยมากกว่ายาเคมีบำบัด และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งยา ICPIs จะยับยั้ง immune checkpoint ที่ตำแหน่ง T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) หรือ programmed cell death ligand -1 (PD-L1)^{1,2} เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกัน (immune related adverse events, irAEs) แม้ว่าภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา ICPIs พบไม่บ่อย แต่มีความสำคัญเนื่องจาก

อาจทำให้การรักษาโรคมะเร็งต้องชะลอหรือต้องหยุดการรักษา รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนทางไตนำไปสู่การเจ็บป่วยที่รุนแรงหรือเสียชีวิตได้ บทความนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานของระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเซลล์มะเร็ง, กลไกการทำงานและการออกฤทธิ์ รวมถึงกลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของยา ICPIs และลักษณะภาวะแทรกซ้อนทางไตที่อาจพบจากการใช้ยา รวมถึงแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย

กระบวนการกระตุ้นทีเซลล์ (T-cell activation) ของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำหน้าที่กำจัดเชื้อโรคและเซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ เช่น เซลล์มะเร็ง ผ่าน ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ศุภวัฒนา ผาพันธุ์

อีเมล: airphapun@gmail.com

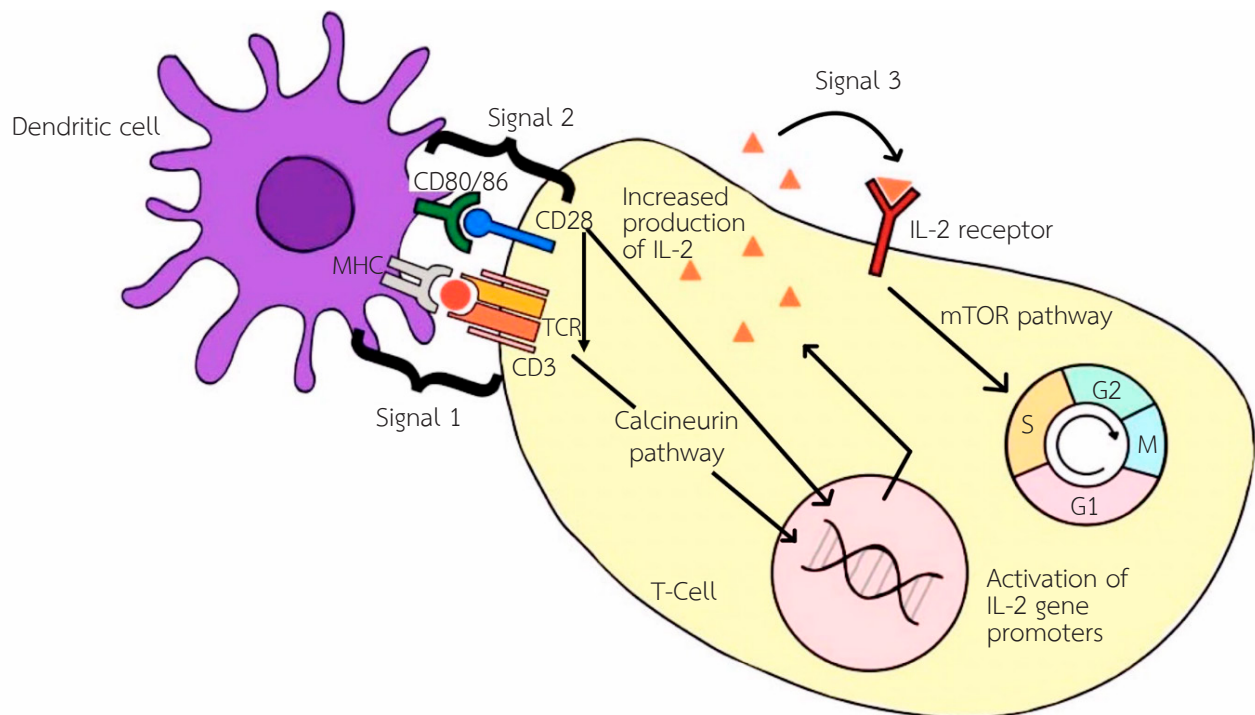
รับบทความ: 15 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 28 ธันวาคม 2566; รับผิดชอบ: 7 มกราคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

(innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired immunity) โดยเฉพาะระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง มีความสำคัญในการกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านทางการทำงานของทีเซลล์ เริ่มต้นจากการที่เซลล์ที่แสดงแอนติเจน (antigen presenting cell; APC) นำเสนอแอนติเจนผ่าน major histocompatibility complex (MHC) ซึ่งอยู่บนผิวของ APC แก่ทีเซลล์ด้วยการจับกับ T-Cell Receptor (TCR) บนผิวของทีเซลล์ เกิดสัญญาณที่ 1 เป็นการรับรู้แอนติเจน (Antigen recognition) ต่อมาจะเกิด สัญญาณที่ 2 เป็นสัญญาณร่วมในการกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (Co-stimulatory pathway) โดย CD28 บนผิวของทีเซลล์ จะจับกับ CD80 หรือ CD86 บนผิวของ APC กระตุ้นให้ทีเซลล์ สร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่สำคัญ คือ Interleukin2 (IL-2) ซึ่งจะไปกระตุ้นสัญญาณที่ 3 เกิดการเพิ่มจำนวนของทีเซลล์ (T-cell proliferation) และเปลี่ยนแปลงสภาพของทีเซลล์ (T-Cell Differentiation) ให้กลายเป็น Effector T-Cell รวมทั้งมีการสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ เพื่อกำจัดเชื้อโรคและเซลล์มะเร็งต่อไป (รูปที่ 1)

สำหรับกลไกที่เป็นตัวยับยั้งสัญญาณที่ 2 (Co-inhibitory pathway) ได้แก่ CTLA-4 ซึ่งอยู่บนผิวของทีเซลล์จะแย่ง CD28 จับกับ CD80/86 บนผิวของ APC เช่นเดียวกับการจับกันระหว่าง PD-1 กับ PD-L1 หรือ PD-L2 จะส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ CD28 เกิดการกระตุ้น Co-inhibitory pathway โดย PD-1 พบบนผิวของทีเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้นแล้ว (activated T-Cell) ส่วน PD-L1 พบได้ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ทีเซลล์, บีเซลล์, เซลล์เดนไดรติก, แมคโครฟาจและเซลล์อื่นๆ เช่น เซลล์มะเร็ง, เซลล์ผนังหลอดเลือด, เซลล์ตับอ่อน เป็นต้น ขณะที่ PD-L2 พบได้ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเท่านั้น ในกรณีที่ทีเซลล์ได้รับเพียงสัญญาณที่ 1 และไม่ได้รับสัญญาณที่ 2 จะทำให้ทีเซลล์ไม่ตอบสนองต่อแอนติเจน (T-cell anergy) ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนแปลงของทีเซลล์ รวมทั้งเพิ่ม regulatory T-Cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการกดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน³ (รูปที่ 2)



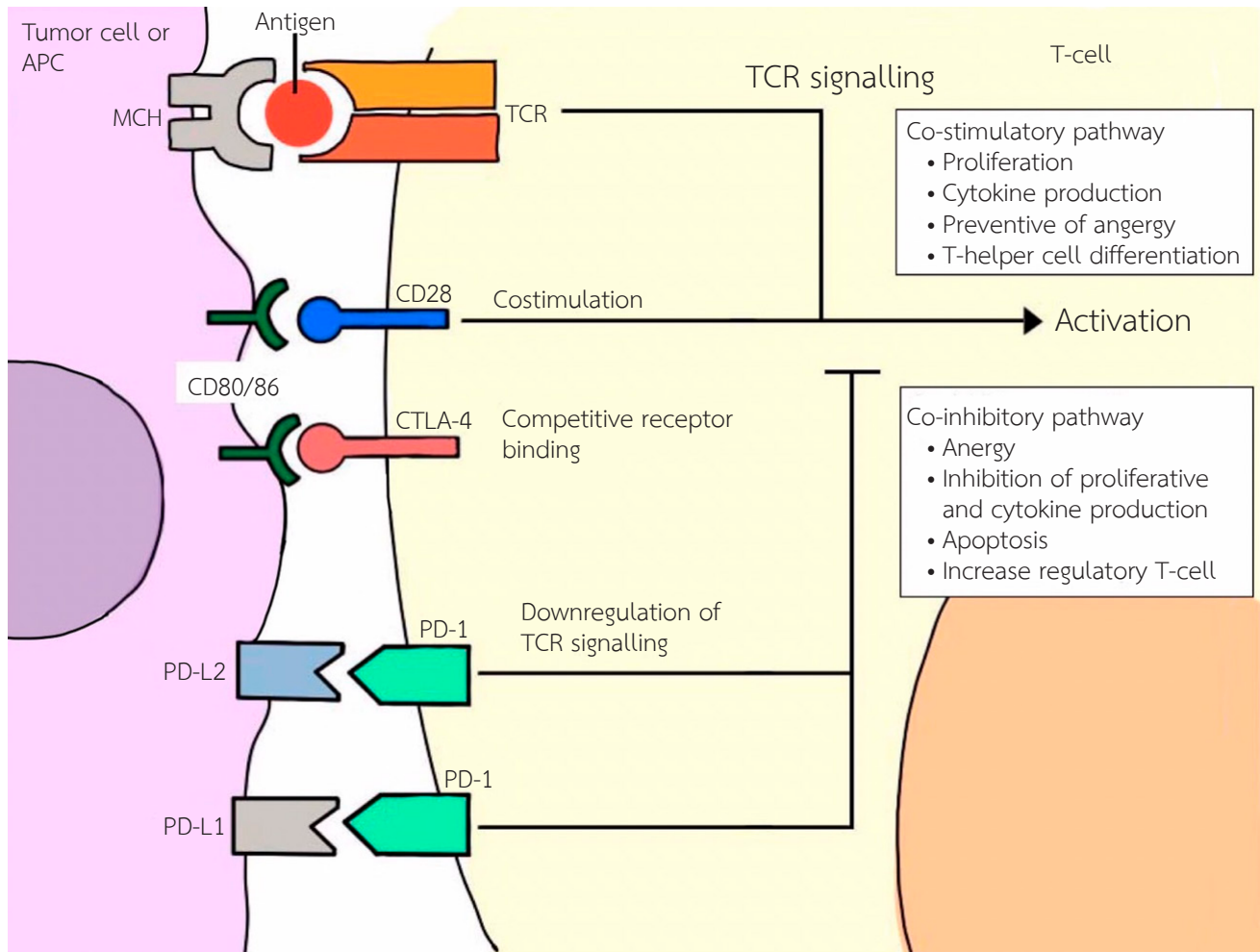
รูปที่ 1 แสดงกระบวนการกระตุ้นทีเซลล์ (T-cell activation) 3 สัญญาณ

สัญญาณที่ 1: TCR บนผิวทีเซลล์จับแอนติเจนที่นำเสนอผ่าน MHC บนผิว APC เกิดการรับรู้แอนติเจน

สัญญาณที่ 2: CD28 บนผิวทีเซลล์จับกับ CD80 หรือ CD 86 บนผิว APC เป็นสัญญาณร่วมส่งเสริมผลของสัญญาณที่ 1 เกิดการกระตุ้นทีเซลล์ ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่สำคัญคือ IL-2

สัญญาณที่ 3: IL-2 และไซโตไคน์ต่างๆ ในบริเวณที่ทีเซลล์ถูกกระตุ้นจะเป็นตัวกำหนดให้ทีเซลล์เพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงให้เป็นทีเซลล์ชนิดต่างๆ

TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; APC, antigen presenting cell; IL-2, interleukin-2



รูปที่ 2 ผลลัพธ์ของ T-cell activation โดยการทำงานผ่านสัญญาณที่ 1 และ 2 ต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายโดยแสดงผลของ co-stimulatory pathway และ co-inhibitory pathway

บทบาทของ immune checkpoint inhibitor ต่อการรักษาโรคมะเร็ง

เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีจากการทำลายของภูมิคุ้มกันโดยกระตุ้นการทำงานของ immune checkpoint ประกอบด้วย CTLA-4, PD-1 และ PD-L1 ทำให้ Co-inhibitory pathway ทำงานมากขึ้น ส่งผลให้ทีเซลล์ไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็งจึงไม่มีการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยยา ICPIs ซึ่งเป็น monoclonal antibodies จะไปยับยั้งที่ CTLA-4, PD-1 หรือ

PD-L1 ทำให้ทีเซลล์ถูกกระตุ้น และสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้มากที่สุด พบว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยยา ICPIs เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ ในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น melanoma, non small cell lung cancer, uroendothelial cancer, renal cell cancer เป็นต้น ปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหาร และยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ในการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ^{4,5} ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม immune check point inhibitor จำแนกตามกลไกการทำงานและข้อบ่งชี้ที่องค์กร อาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ยอมรับในการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็ง^{4,5}

กลไกการทำงาน	ชื่อยา	ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็ง
Anti-CTLA-4 Ab	Ipilimumab	CRC ^a , melanoma, RCC ^a
Anti-PD-1 Ab	Nivolumab	CRC, HDD, HL, melanoma, NSCLC, RCC, SCHNC, SCLC, urothelial carcinoma
	Pembrolizumab	B-Cell lymphoma, cervical cancer, gastric cancer, SCHNC, HCC, HL, melanoma, MCC, MSI-H, NSCLC, urothelial carcinoma
	Cemiplimab	Cutaneous squamous cell cancer
Anti-PD-L1 Ab	Atezolizumab	NSCLC, urothelial carcinoma
	Avelumab	MCC, urothelial carcinoma
	Durvalumab	NSCLC, urothelial carcinoma

Ab, antibody; CRC, colorectal cancer; CTLA, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein; FDA US, Food and Drug Administration; HCC, hepatocellular carcinoma; HL, Hodgkin lymphoma; MCC, Merkel cell carcinoma; MSI-H, microsatellite instability-high cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand; RCC, renal cell carcinoma; SCHNC, squamous cell head and neck cancer; SCLC, small cell lung cancer; ^aIn, ใช้ร่วมกับ nivolumab

กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยาในกลุ่ม immune checkpoint inhibitors

เมื่อมีการใช้ยาในกลุ่ม ICPIs ในการรักษาโรคมะเร็ง ICPIs ทำให้ที่เซลล์ได้รับการกระตุ้นเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับภูมิคุ้มกัน (irAEs)⁵ คล้ายคลึงกับการเกิด autoimmunity ต่ออวัยวะต่าง ๆ โดยอวัยวะที่พบมากที่สุดได้แก่ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และระบบต่อมไร้ท่อ⁶ (ตารางที่ 2) สำหรับผลข้างเคียงทางไตพบน้อย แต่มีความสำคัญเนื่องจากพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น และมีผลต่อการรักษาโรคมะเร็ง เช่น ทำให้ต้องชะลอการรักษาโรคมะเร็งหรือทำให้การรักษาล่าช้าเนื่องจากอาจจะต้องแก้ไขภาวะทางไตก่อน⁷ ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิด irAEs ที่ชัดเจน ซึ่งอาจมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรม เชื้อชาติและเพศที่เกี่ยวข้อง จากการศึกษาวิจัยเชื่อว่าอาจเกิดจาก 4 กลไก ดังนี้ (รูปที่ 3)^{8,9}

1. เนื่องจากยา ICPIs เป็น monoclonal antibody เมื่อไปจับ

กับโปรตีนที่ไตโดยตรง ส่งผลให้มีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและเกิดการทำลายเซลล์ในไต

2. ยา ICPIs มีผลในการเพิ่มจำนวนของ activated T-cell ซึ่งเฉพาะเจาะจงต่อ tumor antigen แต่ในบางครั้ง แอนติเจนที่อยู่บนผิวของเซลล์ปกติอาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับ tumor antigen หรือมี tumor antigen อยู่บนผิวเซลล์ปกติ ทำให้ activated T-cell เข้ามาจับกับแอนติเจนบนผิวเซลล์และทำลายเซลล์ในไตได้

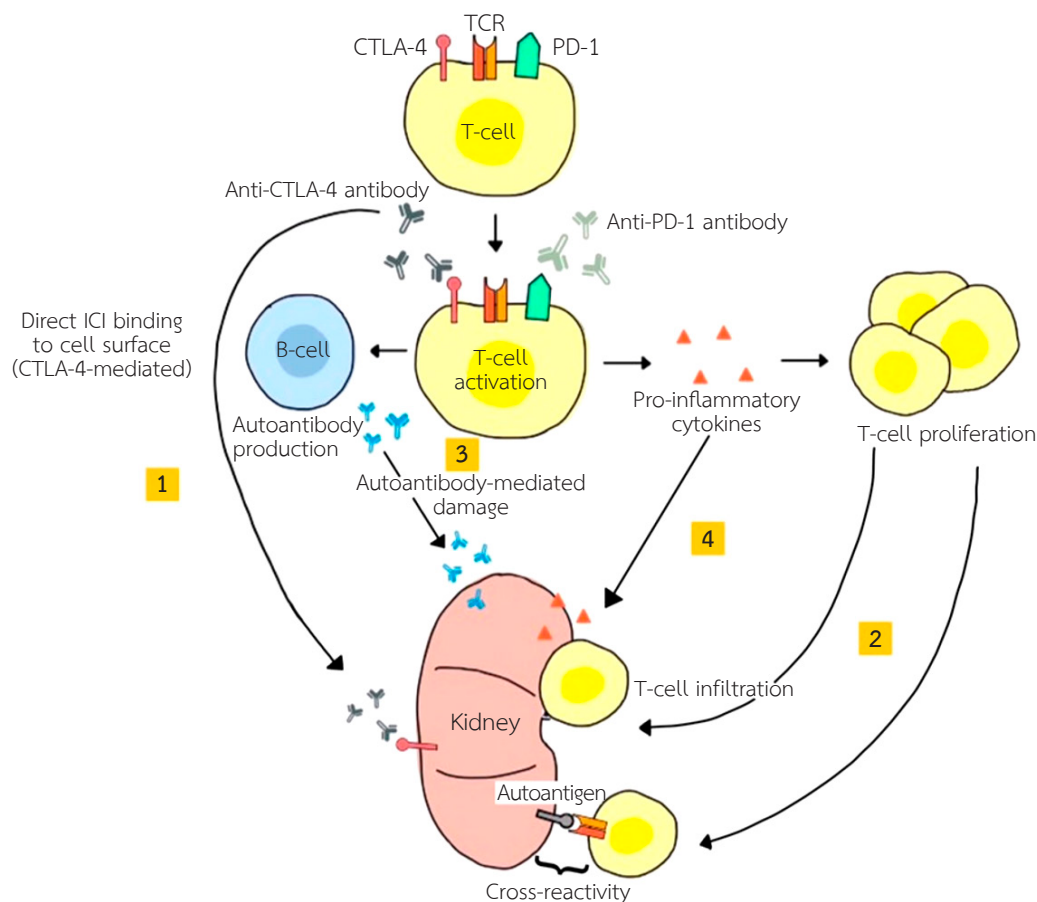
3. ยา ICPIs มีผลให้ autoantibody ต่อไตที่มีอยู่แล้วก่อนได้รับยา (preexisting autoantibody) เพิ่มจำนวนมากขึ้น หรือยาที่มีผลทำให้ร่างกายสร้าง autoantibody ต่อไตเกิดขึ้นใหม่ (de novo autoantibody) ส่งผลให้เกิดการอักเสบและทำลายเซลล์ไตตามมา

4. ยา ICPIs ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการอักเสบของไต

ตารางที่ 2 โรคและอาการที่เกิดจาก Immune checkpoint inhibitor associated immune related adverse events ต่ออวัยวะต่างๆ²²

อวัยวะ	โรคและอาการที่พบ
ผิวหนัง	Vitiligo, Psoriasis, Rash, Stevens-Johnson, DRESS
ระบบทางเดินอาหาร	Pancreatitis, Ileitis, colitis, Gastritis, Hepatitis
ระบบต่อมไร้ท่อ	Thyroiditis, Hypophysitis, Hypothyroidism, Adrenal insufficiency, Diabetes mellitus
ตา	Conjunctivitis, Episcleritis, scleritis, Uveitis, Retinitis, Blepharitis
ระบบหัวใจและเส้นเลือด	Myocarditis, Pericarditis
ระบบเลือด	Hemolytic anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia
ระบบประสาท	Neuropathy, Myelopathy, GB syndrome, Encephalitis, Myasthenia gravis
ระบบทางเดินหายใจ	Pneumonitis, Pleuritis, Granulomatosis
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	Myositis, Arthritis, Dermatomyositis
ไต	Acute tubulointerstitial nephritis, Acute tubular necrosis, Minimal change disease, Membranous GN, Necrotizing GN, FSGS, C3GN

C3GN, C3 glomerulopathy; DRESS, drug-related eosinophilia systemic syndrome; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GB, Guillain Barré; GN, glomerulonephritis



รูปที่ 3 กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา immune checkpoint inhibitors

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยากลุ่ม immune check point inhibitor ได้มาจากการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 หรือ 3 และการรายงานผู้ป่วย โดยสามารถแบ่งภาวะแทรกซ้อนทางไตเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ภาวะสมดุกลูกลีอแร่ผิดปกติ โรคของโกลเมอรูลัส (glomerulopathies) ภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีความเกี่ยวข้องกับ ICPIs (Immune check point inhibitor associated acute kidney injury, ICPI-AKI) และ ผลกระทบของยา ICPIs ต่อการปลูกถ่ายไต

ภาวะสมดุกลูกลีอแร่ผิดปกติ

ยา ICPIs สัมพันธ์กับภาวะสมดุกลูกลีอแร่ผิดปกติหลายชนิดที่พบได้บ่อยคือ ภาวะ hyponatremia hypokalemia และ hypercalcemia^{10,11} ภาวะ hyponatremia เป็นภาวะสมดุกลูกลีอแร่ผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งมีรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 1.2 จนถึงร้อยละ 62^{11,12} โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การใช้ยา ipilimumab, การได้รับยาขับปัสสาวะและไม่ใช้คนฉีชา¹¹ พบว่ามีหลายกลไกทำให้เกิดภาวะ hyponatremia ที่พบบ่อยคือ ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) พบได้ร้อยละ 36 อาจพบร่วมกับความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrinopathies) เช่น hypophysitis, adrenalitis และ thyroiditis¹¹ ซึ่งทำให้เกิด hyponatremia ได้จาก 2 กลไก ได้แก่ cortisol deficiency และ hypothyroidism สำหรับ cortisol deficiency เชื่อว่าเกิดจากการที่ ICPIs กระตุ้นให้เกิด hypophysitis ส่งผลให้เกิด panhypopituitarism และ secondary adrenal insufficiency ตามมา นอกจากนี้พบว่า ICPIs ทำให้เกิด adrenalitis และ thyroiditis ได้โดยตรง ส่งผลให้เกิด primary adrenal insufficiency และ hypothyroidism ตามมา¹⁰ พบว่าการได้รับยากลุ่ม anti-CTLA-4 มีความสัมพันธ์กับการเกิด hypophysitis มากที่สุด ขณะที่ยากลุ่ม anti-PD-1 และ anti-PD-L1 สัมพันธ์กับการเกิด thyroiditis มากที่สุด¹³

การรักษาภาวะ hyponatremia จาก SIAD รักษาเหมือนประชากรทั่วไป ได้แก่ การจำกัดน้ำร่วมกับการรับประทานยูเรียหรือพิจารณาให้ vasopressin antagonist ส่วนการรักษาความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ส่วนใหญ่มักเป็นการสูญเสียถาวร จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยฮอร์โมนทดแทน เช่น glucocorticoid หรือ thyroid hormone การรักษาด้วย ICPIs สามารถดำเนินต่อไปได้ด้วยการทดแทนฮอร์โมนที่เหมาะสมควบคู่กันไป¹⁴

ภาวะ hypokalemia พบได้บ่อยรองจากภาวะ hyponatremia มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 19 กลไกในการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการสูญเสียจากระบบทางเดินอาหารจากภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบจากยา ICPIs (ICPIs mediated colitis) หรือจากการสูญเสียทางไตจากภาวะ renal tubular acidosis¹⁰ ภาวะ hypercalcemia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ICPIs มักพบในผู้ป่วยที่มีระดับ parathyroid related peptide (PTHrP) สูงขึ้นจากยา ICPIs, มะเร็งชนิด sarcoid like granulomas และผู้ป่วยที่โรคมะเร็งระยะลุกลาม¹⁰

โรคของโกลเมอรูลัส (glomerulopathies)

จากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยา ICPIs พบพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส ประมาณร้อยละ 3-8^{15,16} ซึ่งพยาธิสภาพที่พบมีความหลากหลาย โดยสามารถแบ่งโรคของโกลเมอรูลัสที่เกี่ยวข้องกับยา ICPIs ตามอาการทางคลินิกได้ดังนี้

1. nephrotic syndrome พยาธิสภาพที่พบได้แก่ minimal change disease, focal segmental glomerulonephritis, amyloidosis และ membranous nephropathy
2. nephritis syndrome พยาธิสภาพที่พบได้แก่ pauci-immune vasculitis¹⁷, complement 3 glomerulonephritis (C3GN)¹⁸, immunoglobulin A nephropathy¹⁷, IgA dominant postinfectious glomerulonephritis¹⁹, anti-glomerular membrane disease, thrombotic macroangiopathy, immune complex glomerulonephritis และ lupus-like nephritis²⁰

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) ของ Kitchlu และคณะ²¹ พยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดคือ pauci-immune vasculitis ร้อยละ 26.7, podocytopathies ร้อยละ 24 และ C3GN ร้อยละ 11.11 ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันนั้นมักมีภาวะ acute tubulointerstitial nephritis ร่วมด้วยสำหรับกลไกในการเกิดโรคของโกลเมอรูลัสยังไม่ทราบชัดเจน²²

ปัจจุบันพบโรคของโกลเมอรูลัสที่เกิดจากยากลุ่ม ICPIs แตกต่างกันตามแต่ละชนิดของยาและยังไม่มีแนวทางการรักษาที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามจากการรายงานผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการหยุดยา ICPIs ร่วมกับการให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ และอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นเพิ่มเติมในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา²³(ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคของโกลเมอรูลัสจากการใช้ยา immune checkpoint inhibitors

รายงานผู้ป่วย	อาการแสดงทางไตและโรคของโกลเมอรูลัสที่พบ	การรักษา	ผลการรักษา
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม anti-PD1			
Daanen ⁴³	Nephrotic syndrome, FSGS	DI + Steroids + MMF	Remission flowed by proteinuria relapsed
Kitchlu ⁴⁴	Nephrotic syndrome, MCD	DI + Steroids	Partial remission
Mamlouk ¹⁷	Membranous nephropathy	DI + Steroids	Remission
	IgA Non proliferative lesions	DI + Steroids + MMF + Infliximab	Partial remission
	Focal necrotizing pauci-immune glomerulonephritis	DI + Steroids + plasmapheresis + Rituximab	Partial remission
Jung ¹⁹	IgA dominant postinfectious glomerulonephritis	DI + Steroids + RRT	Remission
Cortazar ²⁷	Pauci-immune GN ANCA negative	Steroids + Rituximab	Remission
Ashour ¹⁸	Diffuse endocapillary proliferative GN with cellular crescents, Complement 3 glomerulonephritis	DI + Steroids	Partial remission
Gupta ¹⁵	AA Amyloidosis	Tocilizumab	No recovery
	Membranous with lupus-like features	IVIG	No recovery
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม anti-CTLA4			
Mamlouk ¹⁷	Nephrotic syndrome Endocapillary hypercellularity	DI + Steroids	Remission followed by relapsed
Gupta ¹⁵	Pauci-immune GN	DI + Plasmapheresis + Rituximab	No recovery
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti CTLA4 + Anti PD-1			
Kitchlu ⁴⁴	MCD	DI + Steroids	Remission
Mamlouk ¹⁷	Focal segmental pauci-immune glomerulonephritis with no crescent MPO + ANCA	DI + Steroids + Plasmapheresis + Rituximab	Partial remission
Fadel ²⁰	Extra membranous and mesangial deposits (IgG, IgM, C3 and C1q) and + ds DNA	DI	Partial remission
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti PD-L1			
Gupta ¹⁵	Pauci-immune GN	Rituximab	No recovery

ICPIs, immune checkpoint inhibitors; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; DI, discontinuation immunotherapy; MMF, mycophenolate mofetil; MCD, minimal changes disease; RRT, renal replacement therapy; IVIG, intravenous immunoglobulin

ภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ICPIs เกิดไตวายเฉียบพลัน จากสาเหตุที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ ICPIs ประมาณร้อยละ 17 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการขาดน้ำและการติดเชื้อ ในขณะที่การเกิดไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับ ICPIs (ICPI-associated acute kidney injury, ICPI-AKI) พบประมาณร้อยละ 2-5²⁴⁻²⁶ risk factors and outcomes of acute kidney injury (AKI และเกิดไตวายเฉียบพลันรุนแรง (ค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต) ร้อยละ 0.6²⁵ โดยสาเหตุ ICPI-AKI ที่พบบ่อยที่สุด คือ acute tubulointerstitial nephritis (ATIN)^{17,25,26}

จากการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ ICPI-AKI คือการมีโรคไตเรื้อรังอยู่เดิม^{15,27} proton pump inhibitor (PPI) การมีประวัติเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (irAEs)^{15,24} proton pump inhibitor (PPI และการได้รับยา proton pump inhibitors (PPIs)^{15,16,27} proton pump inhibitor (PPI นอกจากการได้รับยา PPIs จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ATIN ในคนปกติ พบว่าการได้รับ

ยา ICPIs ร่วมกับ PPIs เพิ่มการเกิด ICPI-AKI เชื่อว่าเกิดจาก PPIs จะเพิ่มการรับรู้แอนติเจนของทีเซลล์จากนั้นยา ICPIs เข้ามากระตุ้นทีเซลล์ทำให้เกิดการตอบสนองต่อแอนติเจน (loss of tolerance) ในไตตามมา สำหรับยาที่ทำให้เกิด ATIN อื่น เช่น ยากลุ่ม Non-steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ ยาปฏิชีวนะเมื่อใช้ร่วมกับ ICPIs ควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิด ICPI-AKI ด้วยเช่นกัน⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยา ICPIs ร่วมกับ 2 ชนิด เช่น anti-CTLA-4 ร่วมกับ anti-PD-1 หรือ anti-PDL-1 จะเพิ่มโอกาสเกิด ICPI-AKI มากขึ้น²⁵

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งมักจะมีมวลกล้ามเนื้อน้อยกว่าคนปกติ ซึ่งจะส่งผลต่อค่าครีเอตินิน การให้คำนิยามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันยังไม่มีข้อกำหนดร่วมกันที่ชัดเจน การรายงานผู้ป่วยในการศึกษาต่างๆ จึงต้องกำหนดคำนิยามในการอ้างอิงและจำเป็นต้องมีการกำหนดค่าจำกัดความร่วมมือกันในอนาคต⁴ โดยความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันจากการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดสามารถแบ่งได้ตาม The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁸ หรือแบ่งตาม The American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁹ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การจำแนกความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันจากภูมิคุ้มกันบำบัดตาม NCCN Version 1.2019 และ ASCO

ระบบ	ระดับ	คำจำกัดความ
NCCN	ระดับ 1	ครีเอตินินเพิ่มขึ้น 1.5-2 เท่าของค่าเดิมหรือครีเอตินินเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าเดิม
	ระดับ 2	ครีเอตินินเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของค่าเดิม
	ระดับ 3	ครีเอตินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าเดิมหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
	ระดับ 4	ครีเอตินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 6 เท่าของค่าเดิมหรือมีข้อบ่งชี้ต้องรักษาบำบัดทดแทนไต
ASCO	ระดับ 1	ครีเอตินินเพิ่มขึ้น 1.5-2 เท่าของค่าเดิมหรือครีเอตินินเพิ่มมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าเดิม
	ระดับ 2	ครีเอตินินเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของค่าเดิม
	ระดับ 3	ครีเอตินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าเดิมหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือมีข้อบ่งชี้ต้องนอนโรงพยาบาล
	ระดับ 4	เกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีอันตรายต่อชีวิตซึ่งมีข้อบ่งชี้ต้องรักษาบำบัดทดแทนไต

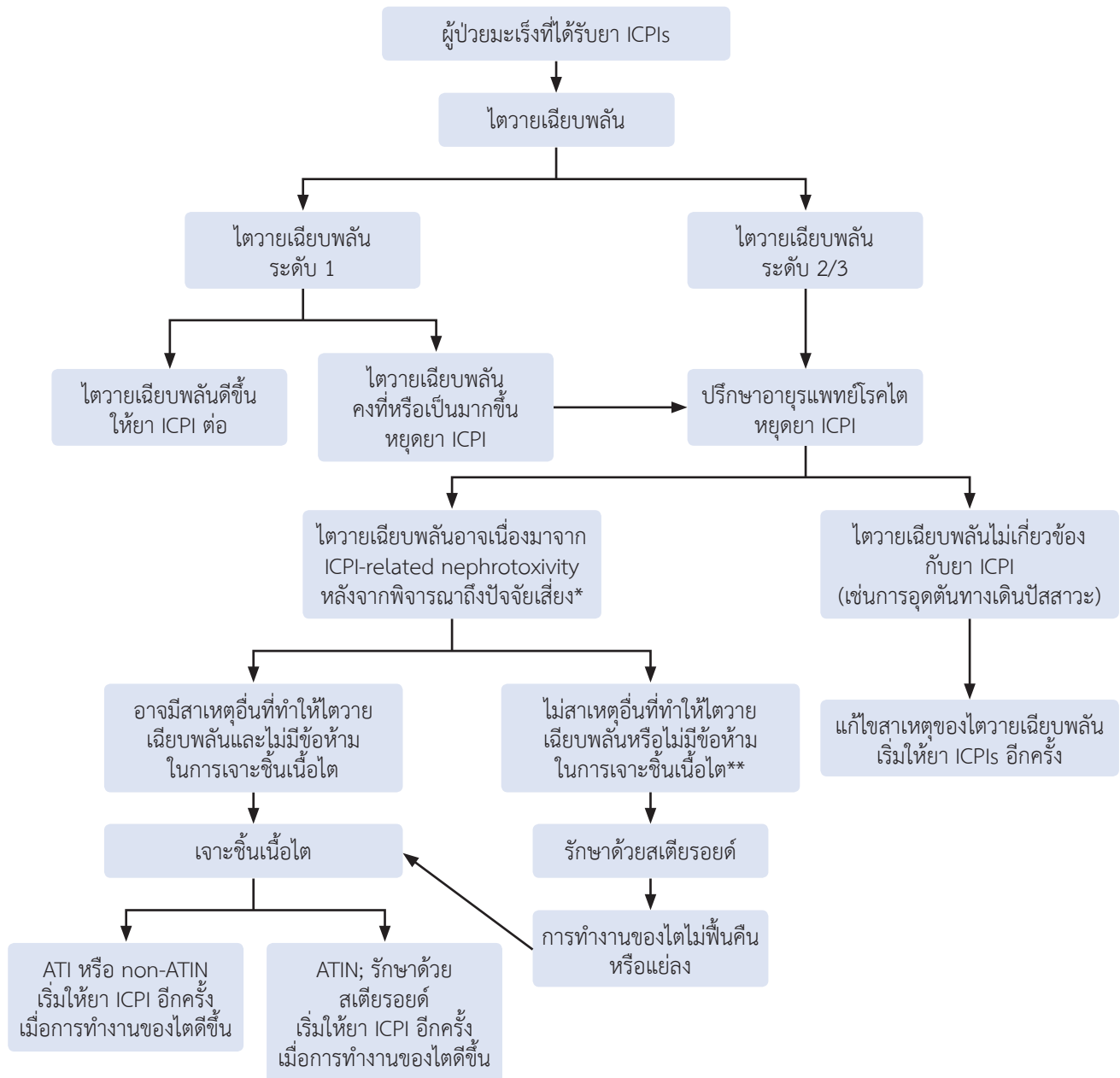
NCCN, The National Comprehensive Cancer Network; ASCO, The American Society of Clinical Oncology

ผู้ป่วย ICPI-AKI อาจไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ แต่ตรวจเลือดพบค่าการทำงานของไตที่ลดลง และ/หรือตรวจปัสสาวะผิดปกติที่พบบ่อยคือ การพบเม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดง และโปรตีนในปัสสาวะ ส่วนอาการ classic triad ของ Acute interstitial nephritis ได้แก่ ไข้ ผื่น และ eosinophilia พบเพียงเล็กน้อย^{5,25,30} จากการศึกษาพบว่าภาวะ ICPI-AKI มักจะเกิดร่วมกับการเกิด irAEs จากการศึกษาของ Gupta และคณะ¹⁵ พบการเกิด ICPI-AKI ร่วมกับภาวะ irAEs ร้อยละ 43 เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Seethapathy และคณะ²⁶ พบทั้ง 2 ภาวะร่วมกันได้ถึงร้อยละ 87 โดยร้อยละ 33-62 อาจพบการเกิด irAEs ก่อนที่จะเกิดภาวะ ICPI-AKI²⁵ ซึ่งอาการที่พบร่วมได้บ่อย คือ ผื่น ตับอักเสบ (hepatitis) ไทรอยด์อักเสบ (thyroiditis) และลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis)^{15,26} โดยการพบภาวะ irAEs ซึ่งอาจจะเกิดก่อนหรือพร้อมกับการเกิดไตวายเฉียบพลันจะสนับสนุนภาวะ ICPI-AKI มากขึ้น⁴ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจเกิดภาวะไตวายโดยไม่มีอาการอื่น ๆ ร่วมและในบางรายตรวจพบปัสสาวะปกติ³¹ ระยะเวลาในการเกิดไตวายเฉียบพลันหลังได้ยา ICPIs มีระยะเวลาไม่แน่นอน มีรายงานพบตั้งแต่ 6 ถึง 37 สัปดาห์หลังจากเริ่มได้ยาโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 14 สัปดาห์และเฉลี่ย 2-3 สัปดาห์หลังจากได้ยาครั้งสุดท้าย²⁷

ผู้ป่วยที่เกิดไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา ICPIs ทุกรายควรได้รับการตรวจหาสาเหตุ โดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย เช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั่วไป เช่น การขาดน้ำ ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิต การติดเชื้อ ยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ และภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น ควรตรวจปัสสาวะเพื่อหาเม็ดเลือดและ/หรือโปรตีนในปัสสาวะ และตรวจระดับครีเอตินินและเกลือแร่ในเลือดเพื่อประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนทางไต หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติหลายระบบร่วมกันจากภาวะ irAEs ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ ICPI-AKI ดังที่กล่าวมาข้างต้นถือว่าเป็นข้อสนับสนุนการวินิจฉัยว่าสาเหตุของไตวายเฉียบพลัน

น่าจะเกิดจากยา ICPIs⁴ ส่วนการตรวจอัลตราซาวด์และตรวจชิ้นเนื้อไตอาจพิจารณาตรวจในรายที่เหมาะสม พยาธิสภาพที่ไตในผู้ป่วย ICPI-AKI พบเป็น acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) มากที่สุดสามารถพบ Acute tubular injury, thrombotic microangiopathy^{17,25,32} และพบร่วมกับโรคของไกลเมอรูลัสได้สำหรับการตรวจชิ้นเนื้อไต NCCN แนะนำให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร²⁸ อย่างไรก็ตาม ASCO แนะนำให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อไตในกรณีที่ค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นจากเดิม 2-3 เท่าและไม่พบสาเหตุของไตวายเฉียบพลันนอกเหนือจากยา ICPIs²⁹ นอกจากนี้มีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในหลายการศึกษาว่าควรพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อไตในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือสงสัยสาเหตุของภาวะ AKI จากสาเหตุอื่นหรือสงสัยว่ามีโรคของไกลเมอรูลัสร่วมด้วย และไม่มีข้อห้ามในการตรวจชิ้นเนื้อไต^{4,33}

หลักการรักษาภาวะ ICPI-AKI ประกอบด้วยการหยุดยา ICPIs ร่วมกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งถือเป็นยาหลักในการรักษา จากการศึกษา multicenter study ของ Cortazar และคณะ รายงานผู้ป่วย ICPI-AKI จำนวน 199 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าร้อยละ 87 การทำงานของไตดีขึ้น²⁷ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized placebo-controlled trial; RCT) ในการศึกษาผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อการรักษา ICPI-AKI ข้อมูลที่ได้ส่วนมากเป็นการเก็บข้อมูลจากการสังเกตพบว่าในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันทั้ง ขนาดยา วิธีการให้ยาและระยะเวลาการรักษา^{17,25} ดังเช่น Gupta และคณะ⁴ แนะนำแนวทางการประเมินและการรักษาผู้ป่วย ICPI-AKI ดังแสดงแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแสดงแนวทางการประเมินและการรักษาในกรณีสงสัยภาวะ immune checkpoint inhibitor associated acute kidney injury⁴

ATI, acute tubular injury; ATIN, acute tubulointerstitial nephritis; ICPI, immune check point inhibitor

*ปัจจัยเสี่ยงจากการทบทวนการวิจัยทางคลินิก เช่น การรับยาร่วมกับ PPIs, มีประวัติเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันนอกไต

**ข้อห้ามในการเจาะชิ้นเนื้อไต: การได้รับยาละลายลิ่มเลือดอยู่ ภาวะความดันเลือดที่ควบคุมไม่ได้

ASCO²⁹ และ NCCN²⁸ แนะนำพิจารณาการรักษาตามความรุนแรงของไตวายเฉียบพลัน โดยแนะนำให้หยุดยา ICPIs ไว้ก่อน และเริ่มต้นให้เพรดนิโซโลน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แก่ผู้ป่วยไตวายตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป หากการทำงานของไตไม่ดีขึ้น พิจารณาเพิ่มขนาดเพรดนิโซโลนเป็น 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดย ASCO แนะนำเพิ่มขนาดยาภายใน 1 สัปดาห์

หากการทำงานของไตไม่ดีขึ้น และหยุด ICPIs ถาวรหากมีไตวายตั้งแต่ระดับที่ 3 ขึ้นไป ส่วน NCCN แนะนำพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มเติมในกรณีที่ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลา 1 สัปดาห์แล้วยังมีไตวายตั้งแต่ระดับที่ 3 ขึ้นไป เช่น mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, infliximab หรือ rituximab และหากการทำงานของไตดีขึ้นและภาวะไตวาย

ลดลงเป็นระดับที่ 1 ค่อยพิจารณาขนาดของยาเพรดนิโซโลนลง โดยอาจจะให้นานมากกว่า 4-12 สัปดาห์และพิจารณาในระยะ เวลาที่ให้ง่ายในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากยากอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันรุนแรงจนต้องนอนโรงพยาบาล อาจ พิจารณาให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีด เช่น เมทิลเพรดนิโซโลน 250-500 มิลลิกรัมต่อวันใน 3 วันแรก⁴ แม้ว่า การให้ยากอร์ติโค สเตียรอยด์มีผลต่อการกดภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจส่งผลให้การตอบสนอง ต่อการรักษาโรคมะเร็ง แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบผลกระทบ ในแง่ลบต่อการรักษาโรคมะเร็งหรือต่อการรอดชีวิตในผู้ป่วย ที่ได้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์^{34,35} อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยได้รับยา เพรดนิโซโลน มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวันนานมากกว่า 4 สัปดาห์ ควรได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii*^{8,9}

การให้ยา immune checkpoint inhibitors เข้าในผู้ป่วย ที่เคยเกิดภาวะ ICPI-AKI ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดเพราะ ยังมีข้อมูลจำกัด การศึกษาส่วนมากยังเป็นข้อมูลจากการศึกษา ย้อนหลังหรือเป็นการรายงานผู้ป่วย จากการศึกษารายงานของ Gupta และคณะ¹⁵ รายงานการให้ยา ICPIs ในผู้ป่วยที่เคยเกิด ICPI-AKI 121 ราย พบว่าผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 16.5) มี ICPI-AKI เข้า ระยะ เวลาที่เกิด ICPI-AKI เฉลี่ยที่ 10 สัปดาห์หลังเริ่มได้ยา โดยผู้ป่วย 12 ใน 20 ราย (ร้อยละ 60) มีการทำงานของไตกลับเข้าสู่ภาวะ ปกติ หลังจากหยุดยาและได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ การศึกษา ของ Cortarr และคณะ²⁷ พบว่าในผู้ป่วย ICPI-AKI 31 รายมี 7 ราย (ร้อยละ 22.5) ที่เกิด ICPI-AKI เข้า โดยมีเพียง 1 รายที่เข้าสู่ภาวะโรค ไตเรื้อรัง ตามคำแนะนำของ ASCO แนะนำให้หยุดการให้ยา ICPIs แบบถาวรในกรณีที่เกิดภาวะไตขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากค่าเดิมหรือ ต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต และพิจารณาให้ยาซ้ำเมื่อ การทำงานของไตดีขึ้นและภาวะไตวายลดลงเป็นระดับที่ 1 แล้ว สำหรับขนาด ICPIs ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเมื่อให้ซ้ำ²⁹ อย่างไร ก็ตามการหยุดยาแบบถาวรอาจส่งผลต่อการรักษาโรคมะเร็ง เช่น อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ หรืออัตราการรอดชีวิตโดย รวม ดังนั้นจึงมีความสำคัญมากที่ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและ ผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในทั้งในแง่การหยุดยารวมถึงการ ให้ยาซ้ำ³³

ผลกระทบของยา ICPIs ต่อการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งเป็น 3 เท่า ของประชากรทั่วไป³⁶ และโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ในผู้ปลูกถ่ายไต³⁷ สาเหตุที่โรคมะเร็งพบมากขึ้นหลังปลูกถ่ายไต เกิดจากการกดการทำงานของเซลล์โดยยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้ การเฝ้าระวังต่อเซลล์ที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันลดลง และยับยั้ง การซ่อมแซมสารทางพันธุกรรม รวมถึงการติดเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิด โรคมะเร็งง่ายขึ้น³⁸ เมื่อผู้ป่วยได้รับยา ICPIs ซึ่งกลไกการทำงาน

ตรงข้าม คือ มีการกระตุ้นการทำงานของเซลล์โดยการยับยั้ง การทำงานของ immune checkpoint ทำให้เซลล์ทำงานมากขึ้น จึงเพิ่มอัตราการปฏิเสธไตปลูกถ่าย (renal allograft rejection) มีการรายงานการเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายเพิ่มขึ้นในผู้ที่ได้ยา ICPIs อย่างไรก็ตาม การวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยา ICPIs มักจะตัดผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะออกจากการศึกษา ข้อมูล ที่ได้จึงมาจากการรายงานผู้ป่วยเป็นหลัก⁴ มีการรายงานว่าผู้ป่วยปลูก ถ่ายอวัยวะที่ได้รับยา ICPIs มีอุบัติการณ์การเกิดการปฏิเสธอวัยวะ ร้อยละ 40-50³⁹ โดยพบอัตราการปฏิเสธไตปลูกถ่ายในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา ipilimumab ร้อยละ 33 ผู้ป่วยที่ได้รับยา anti-PD1 ร้อยละ 51 และผู้ป่วยที่ได้รับยา ipilimumab ต่อด้วยการได้รับยา anti-PD-1 ร้อยละ 55⁴⁰ ซึ่งการที่ anti-CTLA-4 มีแนวโน้มการปฏิเสธไตปลูกถ่าย น้อยกว่า anti-PD-1 หรือ anti-PDL-1 อาจจะเพราะว่า anti-CTLA-4 มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นหลัก ส่วน anti-PD-1 และ anti-PDL-1 มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ที่อวัยวะอื่น ๆ นอกต่อมน้ำเหลือง⁴¹ สำหรับชนิดของการปฏิเสธไต ปลูกถ่ายจากการรายงานของ Murakami และคณะ³⁹ ในผู้ป่วย 69 รายพบ acute T-cell-mediated rejection (TCMR) ร้อยละ 50 ที่เหลือพบ TCMR ร่วมกับ antibody-mediated rejection (ABMR) ระยะเวลาในการเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายมีค่าเฉลี่ย 22-24 วันหลังจากเริ่มยา ICPIs^{16,39} อย่างไรก็ตาม เป็นการยาก ที่จะบ่งชี้ให้ชัดเจนว่า การปฏิเสธไตที่เกิดขึ้นเป็นจากการปรับยา กดภูมิคุ้มกันหรือเป็นผลมาจากการให้ ICPIs เนื่องจากเมื่อเป็น มะเร็งผู้ป่วยมักถูกลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลง หรือเปลี่ยนยาจาก Calcineurin Inhibitors (CNIs) เป็น mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitor⁴ but are associated with a variety of autoimmune adverse events, including AKI. ICPI-associated AKI (ICPI-AKI ซึ่งการใช้ mTOR inhibitor มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตมากกว่า CNIs ใน ผู้ปลูกถ่ายไตที่ไม่เป็นมะเร็ง⁴²

เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดที่จะสรุปวิธีการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีภาวะปฏิเสธไตหลังจากได้รับยา ICPIs ซึ่งการรักษาภาวะปฏิเสธไต มักจะเป็นการให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับการหยุดยา ICPIs แต่อาจจะ ทำให้โรคมะเร็งกำเริบจนทำให้เกิดอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยได้ ดังนั้น การพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์จากการรักษาที่อาจเกิด ขึ้นเป็นสิ่งสำคัญมากในการรักษาผู้ป่วย^{4,23}

สรุป

ปัจจุบันมีการตระหนักถึงผลข้างเคียงทางไตจากยา ICPIs มาก ขึ้น ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเชื่อว่าเกิดจากภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกัน โดยพยาธิสภาพในไตที่พบมากที่สุดคือ ATIN ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับ ICPIs แพทย์ควรประเมิน

สาเหตุของไตวายเฉียบพลันอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุไตวายจากสาเหตุอื่น ๆ ด้วยหลักการการรักษา ICPI-AKI คือ หยุดยา ICPIs ร่วมกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากไม่ดีขึ้นอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วย ส่วนโรคทางไกลเมอรูลัสที่เกิดจากการใช้ยา ICPIs พบไม่บ่อยแต่มีพยาธิสภาพทางไตหลากหลาย ควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือสงสัยว่าน่าจะมาจากสาเหตุอื่น สำหรับผู้ป่วยที่ไตที่ได้รับยา ICPIs พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะปฏิกิริยาแพ้เพิ่มขึ้น เนื่องจากการใช้ยา ICPIs มีจุดประสงค์หลักในการรักษาโรคมะเร็ง แต่เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเกิดขึ้น ซึ่งกลไกการรักษาโรคมะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดและการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันเป็นการรักษาที่มีกลไกตรงกันข้าม คือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและกดภูมิคุ้มกันตามลำดับ ดังนั้นการจะเลือกรักษาไปในทิศทางใดจำเป็นที่ทีมผู้รักษาต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับอย่างรอบด้าน

เอกสารอ้างอิง

- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science* 1996;271:1734–6.
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016;375:1767–78.
- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715–29.
- Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360* 2020; 1:130–40.
- Shingarev R, Glezerman IG. Kidney Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Am J Kidney Dis* 2019; 74:529–37.
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559–74.
- Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2022;18: 794–805.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–68.
- Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:571–88.
- Uppal NN, Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Jhaveri KD. Electrolyte and Acid-Base Disorders Associated with Cancer Immunotherapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17: 922–33.
- Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, Lee M, Strohehn I, Zubiri L, et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2241–7.
- Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:108–17.
- Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade. *Am J Pathol* 2016;186:3225–35.
- Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney Int* 2020;98:870–82.
- Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003467.
- Gérard AO, Andreani M, Fresse A, Parassol N, Muzzone M, Pinel S, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3357–64.
- Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019;7:2.
- Ashour T, Nakhoul G, Patil P, Funchain P, Herlitz L. Immune Check Point Inhibitor-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2019;4:355–9.
- Jung K, Zeng X, Bilusic M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2016;17:188.
- Fadel F, Karoui KE, Knebelmann B. Anti-CTLA4 Antibody-Induced Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2009;361:211–2.

21. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep* 2021;6:66–77.
22. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do. *Kidney Int* 2020;97:62–74.
23. Bermejo S, Bolufer M, Riveiro-Barciela M, Soler MJ. Immunotherapy and the Spectrum of Kidney Disease: Should We Individualize the Treatment. *Front Med* 2022;9:906565.
24. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000467.
25. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90:638–47.
26. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1692–700.
27. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:435–46.
28. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:255–89.
29. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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;36:1714–68.
30. Gupta S, Hanna PE. Immune Checkpoint Inhibitors and the Kidney: An Update. *Kidney News* 2022;14:22–3.
31. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol* 2017;45:160–9.
32. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12:81–8.
33. Moss EM, Perazella MA. The role of kidney biopsy in immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity. *Front Med* 2022;9:964335.
34. Harmankaya K, Erasim C, Koelblinger C, Ibrahim R, Hoos A, Pehamberger H, et al. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med Oncol* 2011;28:1140–4.
35. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785–92.
36. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
37. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2016;67:A4.
38. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2018;11:315–29.
39. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, 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.
40. Venkatachalam K, Malone AF, Heady B, Santos RD, Alhamad T. Poor Outcomes With the Use of Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2020;104:1041–7.
41. Izzedine H, Gueutin V. Toxicités rénales des inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité. *Nephrol Ther* 2020;16:19–26.
42. The 3C Study Collaborative Group, Haynes R, Blackwell L, Staplin N, Herrington WG, Emberson J, et al. Campath, calcineurin inhibitor reduction, and chronic allograft nephropathy (the 3C Study) – results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2018;18:1424–34.

43. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, Steenbergen EricJ, van Herpen CML, Willemsen AECAB. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother* 2017;40:345–8.
44. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis* 2017;70:581–5.