






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

**Afectación renal en el paciente oncológico:
de la fisiopatología a la repercusión nefrológica
de los tratamientos oncoespecíficos**

Doctorando: Mónica Bolufer Cardona

Directoras: María José Soler Romeo y Clara García Carro

Tutora: Enriqueta Felip Font

TESIS DOCTORAL

Barcelona, 2022



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

**Afectación renal en el paciente oncológico:
de la fisiopatología a la repercusión nefrológica
de los tratamientos oncoespecíficos**



Doctorando: Mónica Bolufer Cardona

Directoras: María José Soler Romeo y Clara García Carro

Tutora: Enriqueta Felip Font

TESIS DOCTORAL

Barcelona, 2022

A mis padres,

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi profunda gratitud a mis directoras de tesis por su dedicación e inestimable entrega. A la *Dra. María José Soler* y la *Dra. Clara García*, por su confianza y creer en el proyecto, haciendo realidad lo que para mí era un sueño. Gracias por su paciencia, motivación, criterio y aliento. Ha sido un privilegio contar con su guía y ayuda.

A mis tutores de tesis, el *Dr. Daniel Serón* y la *Dra. Enriqueta Felip*, por su valiosa disposición a colaborar haciendo posible esta investigación. A ellos quiero mostrarles mi más afectuoso respeto.

A mis profesores de la *Universitat de València*, por compartir su sabiduría y formarme como médico.

A todo el equipo humano del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, me sobran los motivos.

Muy especialmente, al Servicio de Nefrología, gracias por todos los conocimientos compartidos conmigo en la especialidad más bonita que conozco y las oportunidades brindadas. Gracias por ayudarme en este camino, sin vosotros no habría sido posible.

Gracias a los pacientes, por ser mi mayor inspiración y enseñarme tan valiosas lecciones.

Mi más sincero agradecimiento a mi familia y amigos, por creer siempre en mí.

A Daniel, por su apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

- AINEs: Antinflamatorios no esteroideos
- ALK: Quinasa de linfoma anaplásico (Anaplastic lymphoma kinase)
- Anti CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4
- Anti PD-1: Anti-programmed Death-1, receptor inhibidor de la Muerte programada
- Anti PD-L1: Anti-programmed death-ligand 1
- ARA II: Antagonista receptor angiotensina II
- ASCO: Society of Clinical Oncology
- BCG: Bacilo de Calmette-Guérin
- CKD: Quinasas dependientes de ciclinas
- Cr: creatinina
- CPA: Células presentadoras de antígenos
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DE: Desviación Estándar
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- FDA: Food and Drug Administration
- FG: Filtrado Glomerular
- FRA: Fracaso Renal Agudo
- GN IgA: Glomerulonefritis IgA
- GNfS: Glomerulonefritis Focal y Segmentaria
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- IBP: Inhibidores de la bomba de protones
- IECA: Inhibidor enzima convertidora de angiotensina
- IL: Interleucina
- INE: Instituto nacional de estadística
- IPC: Inhibidores del punto de control
- IQ: Rango intercuartil
- KDIGO: Kidney disease: improving global outcomes
- MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase
- MAT: Microangiopatía trombótica
- MEK: Mitogen-activated protein kinase

- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NTA: Necrosis tubular aguda
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OCT-2: Transportador de cationes orgánicos tipo 2
- SEN: Sociedad Española de Nefrología
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SIAHD: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
- TCR: Receptor de célula T
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
- TRS: Terapia renal sustitutiva
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ÍNDICE

Resumen	13
Abstract	17
1. Introducción	21
1.1. Cáncer y enfermedad renal	23
1.1.1. Epidemiología de la enfermedad oncológica en las últimas décadas	23
1.1.2. La enfermedad renal en el paciente oncológico	27
1.1.3. Fracaso renal agudo en el paciente oncológico	32
1.1.4. La enfermedad renal crónica como limitación terapéutica y de pronóstico en el paciente oncológico	36
1.2. Tratamientos oncoespecíficos y toxicidad renal	37
1.2.1. <u>Tratamientos clásicos</u>	37
1.2.1.1. Quimioterapia	37
1.2.1.1.1. Compuestos de platino	37
1.2.1.1.2. Ifosfamida	38
1.2.1.1.3. Pemetrexed	38
1.2.1.1.4. Metotrexato	39
1.2.1.1.5. Gemcitabina	40
1.2.1.2. Terapias específicas	41
1.2.1.2.1. Inhibidores de BRAF y MEK	41
1.2.1.2.2. Anti VEGF e inhibidores de la tirosín quinasa asociados a los receptores de VEGF	42
1.2.1.2.3. Inhibidores de ALK	43
1.2.1.2.4. Inhibidores EGFR	44
1.2.1.2.5. Inhibidores de proteínas cinasas dependiente de ciclina 4/6 e inhibidores de la polimerasa ADP-ribosa	45
1.2.1.2.6. BCR-ABL TKIs	46
1.2.1.2.7. Inhibidores del proteasoma	46
1.2.1.3. Otros	47
1.2.1.3.1. Bifosfonatos	47
1.2.1.3.2. Inhibidores mTOR	47
1.2.1.3.3. Fármacos anticalcineurínicos	48

1.2.2. <u>Inmunoterapia</u>	49
1.2.2.1. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de los puntos de control	50
1.2.2.2. Toxicidad sistémica	53
1.2.2.3. Toxicidad renal	54
1.2.2.3.1. Epidemiología	54
1.2.2.3.2. Tipos de lesión renal	55
1.2.2.3.3. Diagnóstico	58
1.2.2.3.4. Tratamiento	59
1.2.2.3.5. Relación con el pronóstico oncológico	62
1.3. Relación entre el cáncer y el daño renal	63
1.3.1. La enfermedad renal como proceso paraneoplásico	63
1.3.2. Histopatología en el paciente con cáncer	64
2. Hipótesis	69
3. Objetivos	73
3.1. Primario	75
3.2. Secundarios	75
4. Compendio de publicaciones	77
4.1. Artículo 1	79
4.2. Artículo 2	89
4.3. Artículo 3	101
5. Resumen global de los resultados	121
6. Resumen global de la discusión	127
7. Conclusiones	135
8. Líneas de investigación de futuro	139
9. Bibliografía	143

RESUMEN

La conexión que existe entre la lesión renal y el cáncer es bidireccional. Por un lado, tanto el fracaso renal agudo como la enfermedad renal crónica (agudizada o su desarrollo) aumentan la morbimortalidad de la población con cáncer. A su vez, la aparición de procesos neoplásicos y sus tratamientos pueden repercutir negativamente en la función renal.

En la última década se ha producido un cambio muy relevante en el pronóstico de diferentes tipos de cáncer de órgano sólido gracias al desarrollo de nuevas terapias oncoespecíficas y, principalmente, a la inmunoterapia. Este hecho ha propiciado nuevos retos para nefrólogos y oncólogos a la hora de caracterizar y tratar las nuevas formas de presentación de lesión renal asociada a estos nuevos tratamientos. De este abordaje multidisciplinar nace la Onconefrología.

El objetivo de la presente tesis es evaluar las causas de insuficiencia renal en los pacientes afectos de cáncer y su repercusión pronóstica.

Se han realizado tres trabajos. En el **primero** de ellos se objetiva que la nefritis intersticial aguda es la lesión renal más frecuente en los pacientes con cáncer que reciben inmunoterapia y su pronóstico es favorable si se instaura un tratamiento de manera inmediata al fracaso renal agudo. El **segundo** trabajo analiza una serie de 759 pacientes con neoplasia de órgano sólido que reciben inmunoterapia, presentando una incidencia de fracaso renal agudo del 15,5%. La edad y la peor función renal basal son factores de riesgo independientes para desarrollar fracaso renal agudo. En este trabajo se demuestra que la presencia de un solo episodio de fracaso renal agudo aumenta el riesgo de muerte en este grupo de pacientes. En el **tercer** trabajo, multicéntrico y en colaboración con el grupo GLOSEN y Onconefrología, ambos grupos de trabajo de la Sociedad Española de Nefrología, queda de manifiesto que el 80% de los pacientes con cáncer que se someten a biopsia renal se pueden beneficiar de un tratamiento específico, así como que la nefritis intersticial aguda es la lesión renal predominante al compararla con periodos de tiempo previos al uso de inmunoterapia.

ABSTRACT

The link between kidney injury and cancer is bidirectional. On the one hand, both acute kidney injury and chronic kidney disease (exacerbated or developing) increase the morbidity and mortality of the population with cancer. On the other hand, the presence of cancer and its treatments can have a negative impact on renal function.

In the last decade there has been a relevant change in the prognosis of different types of solid organ cancer thanks to the development of new oncospecific therapies and, mainly, immunotherapy. This fact has led to new challenges for nephrologists and oncologists when it comes to characterizing and treating the new forms of kidney injury associated with these new treatments. Onconeurology is born from this multidisciplinary approach.

The objective of this thesis is to evaluate the causes of kidney injury in patients with cancer and its prognosis.

Three articles have been developed. The **first** study shows that acute interstitial nephritis is the most common kidney injury in cancer patients receiving immunotherapy and its prognosis is favourable if treatment is started immediately after acute kidney injury. The **second** study analyzes a sample of 759 patients with solid organ neoplasia receiving immunotherapy, presenting an incidence of acute kidney injury of 15.5%. Age and baseline renal function were identified as independent risk factors for developing acute kidney injury. This study establishes that the presence of a single episode of acute kidney injury increases the risk of death in this group of patients. The **third** study, multicenter and in collaboration with the GLOSEN and Onconeurology, both working groups of the Spanish Society of Nephrology, showed that 80% of patients with cancer who undergo kidney biopsy can benefit from a specific nephrological treatment, as well as acute interstitial nephritis is the predominant kidney injury when compared to time's periods prior to the use of immunotherapy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Cáncer y enfermedad renal

1.1.1. Epidemiología de la enfermedad oncológica en las últimas décadas

El cáncer, que se define como un conjunto de enfermedades caracterizadas por la división anormal y descontrolada de células con capacidad para invadir otros tejidos, es actualmente una de las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel global, superada únicamente por la patología cardiovascular.

Según los datos recogidos por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se diagnosticaron 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo en 2020 (excluidos de esta cifra los tumores cutáneos no melanoma) y se espera que esta cifra aumente hasta los 27 millones en 2040¹ (**Figura 1**).

En España, se estima que se diagnosticarán en 2022 hasta 280.000 casos de cáncer según los cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Se trata de una estimación realizada a partir de datos previos a la pandemia de la Covid-19, la cual ha mermado la disponibilidad de los sistemas de salud para el cribado y diagnóstico de cáncer. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el número de cánceres colorrectales y de mama diagnosticados en 2020, frecuentemente detectados mediante programas de cribado, ha sido menor a lo esperado según cifras previas, probablemente por el efecto de la pandemia y la subsiguiente debilitación de los sistemas sanitarios.

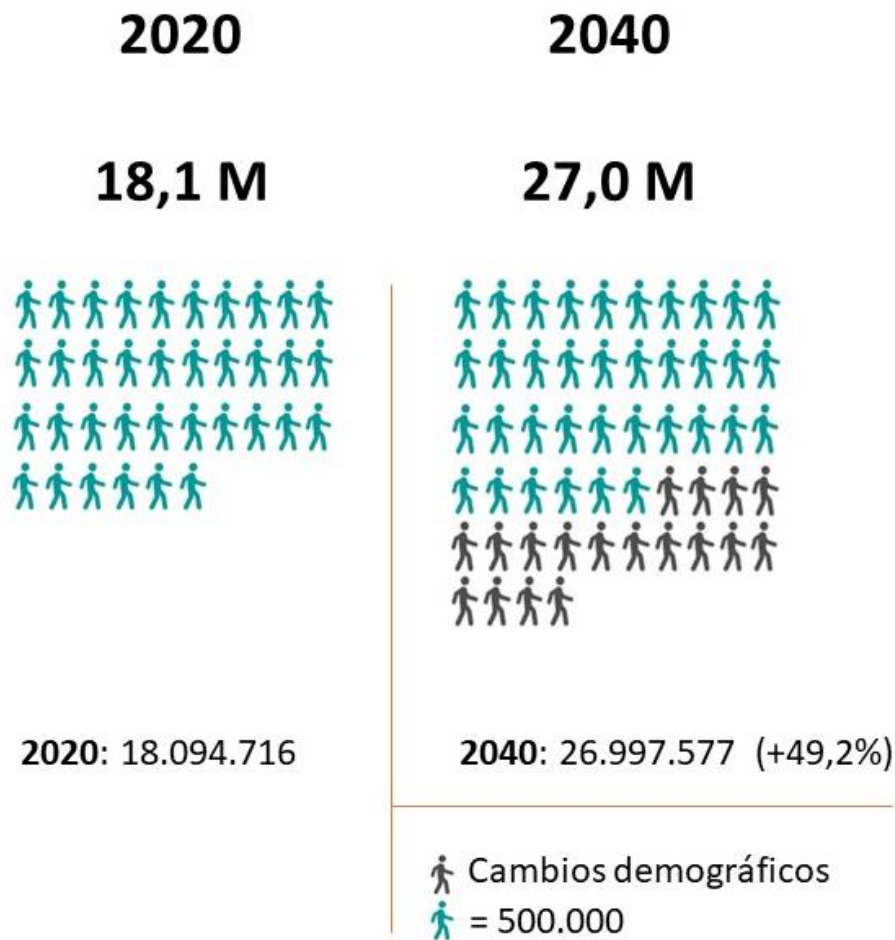
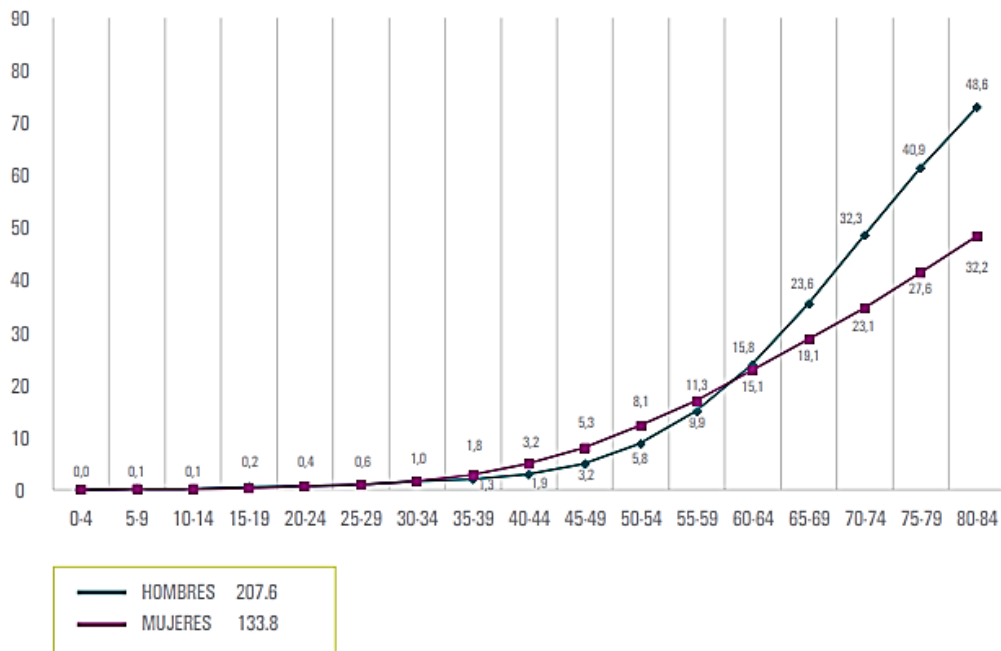


Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma). Adaptado de SEOM¹.

En España, en las últimas décadas, se ha producido un aumento del número de diagnósticos de cáncer como consecuencia de la interacción de diversos factores:

- a) Aumento del número de habitantes en nuestro país, pasando de casi 39 millones en 1990 a 47 millones en 2021.
- b) Envejecimiento de la población (**Figura 2**).

- c) Potenciales consecuencias de la exposición a largo plazo de factores de riesgo como el tabaco, alcoholismo, contaminación, obesidad y sedentarismo.
- d) Implementación de programas de cribado y el aumento de la detección precoz, tales como cáncer colorrectal, mama, cervix y próstata.

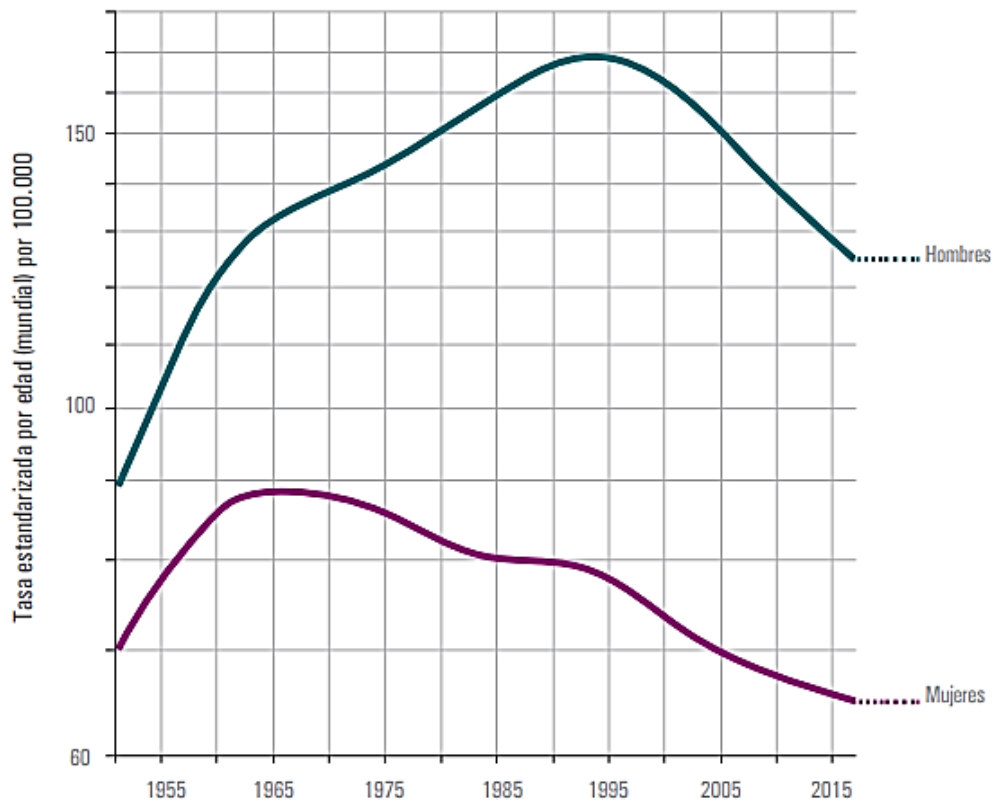


Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Figura 2. Probabilidad en % de desarrollar cáncer por sexo en España en el año 2021. Adaptado de SEOM¹

A pesar del incremento progresivo del número de pacientes diagnosticados de cáncer, la tendencia general en cuanto a mortalidad debida a enfermedad oncológica está en constante descenso. Esto se debe a la implementación de medidas de prevención, diagnóstico precoz y, sobre todo, los avances terapéuticos que conllevan al aumento de la supervivencia y, en ocasiones, a la cronificación de la enfermedad neoplásica (**Figura 3**). De manera particular, la mortalidad en cáncer de pulmón está aumentado en las mujeres en los últimos años, así como también los fallecimientos por cáncer de páncreas en ambos sexos.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2020 la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de fallecimientos en nuestro país, alcanzando el 24,3% respecto al total de 493.776 personas fallecidas ese año. En segundo lugar se encontraba el cáncer (22,8%) y en tercer lugar las enfermedades infecciosas (16,4%, siendo 74.837 personas de 80.793 fallecidas por COVID 19).



Fuente: GLOBOCAN 2020
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2022

Figura 3. Mortalidad estandarizada por tumores en España desde los años 1955 y 2015. Adaptada de SEOM¹.

1.1.2. La enfermedad renal en el paciente oncológico

El paciente oncológico sufre, durante la evolución de la patología neoplásica, en múltiples ocasiones, diversas complicaciones médicas que requieren de atención clínica multidisciplinar, derivadas tanto de la propia enfermedad como de los tratamientos administrados. El daño renal es una complicación frecuente de los enfermos oncológicos, que se ha relacionado con peor evolución global del enfermo². La etiología del daño renal en esta población es múltiple y su incidencia ha aumentado en los últimos años, lo que ha motivado la aparición de una nueva subespecialidad dentro de la nefrología: la onconeurología.

El fracaso renal agudo, las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base, así como la aparición o exacerbación de la enfermedad renal crónica (ERC) son complicaciones frecuentes que acontecen en el paciente oncológico. Por otro lado, algunas glomerulopatías, enfermedades tubulointersticiales y vasculares que afectan al riñón pueden asociarse con cáncer de órgano sólido y ser una de las primeras manifestaciones clínicas de un proceso neoplásico no diagnosticado previamente.

La enfermedad renal crónica (ERC) está definida por la KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) como la presencia de un filtrado glomerular inferior a 60ml/min/1.73m² durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses y/o una alteración estructural o funcional del riñón objetivado mediante prueba de imagen, histología o sedimento urinario donde se incluye presencia de proteinuria o albuminuria³.

Basándose en el criterio del filtrado glomerular y la albuminuria la enfermedad renal crónica se clasifica en distintos estadios (**Figura 4**).

Categoría de ERC	Filtrado glomerular (ml/min)
G1	90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	15
Categoría de albuminuria	Alb/Creatinina (Cr) mg/g
A1	30
A2	30-300
A3	300

Figura 4. Clasificación de ERC según el filtrado glomerular y la albuminuria en muestra de orina aislada.

La prevalencia mundial de la ERC se sitúa alrededor del 13,4%, según un metaanálisis⁴ que incluyó a 6.908.440 pacientes, en el que el 10,6% presentaban un filtrado glomerular inferior a 60ml/min/1,73m². A nivel nacional, según datos del estudio ENRICA (Análisis del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular), la prevalencia de ERC en España afecta al 15,1%, más a varones (23,1% vs. 7,3% en mujeres), aumentando según se incrementa la edad (4,8% en sujetos de 18-44años, 17,4% en sujetos de 45-64 años, y 37,3% en sujetos ≥65años) y en personas con enfermedad cardiovascular previa (39,8% vs. 14,6%)⁵. Esta proporción de adultos con ERC se espera que siga aumentando en las próximas décadas, situándose en el 17% en 2040 y en casi el 25% en 2100⁶.

No obstante, en la población afecta de cáncer de órgano sólido se ha objetivado una prevalencia de ERC previa al inicio del tratamiento oncológico de entre el 12 y el 57%, sustancialmente mayor que en población general⁷⁻¹⁰. Particularmente, destaca la alta prevalencia de ERC en personas con tumores renales y de vejiga (28,7% y 46% respectivamente)^{11,12}. Tal y como refleja el estudio IRMA (Renal Insufficiency and Cancer Medications), basado en una cohorte francesa de 4.684 pacientes diagnosticados de cáncer, el 57% tenían filtrado glomerular (FG) inferior a 90ml/min/1,73m² y el 20% FG inferior a 60ml/min1.73m² por fórmula Cockcroft Gault)¹³.

Por otra parte, la presencia de daño renal, determinado por el descenso de FG por debajo de 90ml/min, estimado mediante ecuaciones que combinan creatinina y cistatina C, se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer, sobre todo a nivel hematológico, respiratorio y abdominal¹⁴. Estos datos son similares a los de otras cohortes poblacionales, en las que el aumento del riesgo de sufrir cáncer con un FG inferior a 60ml/min/1.73m² es del 108%¹⁵.

Otro factor sumatorio e independiente es la presencia de albuminuria, principalmente en cáncer de pulmón y de vejiga^{16,17}. En una cohorte noruega de 5.425 pacientes sin diabetes y con un seguimiento superior a diez años, se diagnosticó de una primera neoplasia al 10,9% de los sujetos, resultando la presencia de microalbuminuria un factor de riesgo para el diagnóstico de neoplasia tras ajustar por índice de masa corporal, tabaco, uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de receptores de angiotensina tipo II (IECA/ARA II) y edad¹⁸. Entre las posibles explicaciones plausibles está la inflamación sistémica a la que contribuyen algunos cánceres y que aumentaría la permeabilidad glomerular a la albúmina. Por otro lado, también está implicado el factor de crecimiento endotelial vascular, que contribuye a la presencia de albuminuria y juega un papel fundamental en la progresión, invasión y metástasis del cáncer de pulmón¹⁷.

El subgrupo de población de pacientes que requieren terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante) presentan un riesgo de desarrollar cáncer aún mayor. El cáncer es la causa de fallecimiento en el 22,2% de los pacientes trasplantados renales a partir del año de la cirugía¹⁹. En los pacientes que dependen de diálisis existe también una tendencia al aumento de incidencia de cáncer en todos sus tipos²⁰, pero en particular, en neoplasia de tracto urinario, endocrinológica y de tracto digestivo¹⁵.

Así pues, la ERC y el cáncer están relacionados de manera bidireccional al existir algunos factores de riesgo que favorecen ambas patologías, como son el estrés oxidativo, la inflamación crónica, el envejecimiento, las infecciones virales y el hábito enólico y tabaquismo. La alteración de la función excretora renal podría prolongar la vida media plasmática de algunas citocinas proinflamatorias como la IL-1beta (Interleucina 1 beta) , Il-6 y TNF-alfa y que ello se asociase a un persistente estado proinflamatorio en el organismo²¹. En este contexto inflamatorio, las células tumorales escapan de la vigilancia inmune. Por otro lado, la acumulación de sustancias carcinogénicas, estrés oxidativo y defectos de reparación del ácido desoxirribonucleico causa mutaciones en oncogenes o genes supresores de tumores, resultando en la síntesis de células con ventajas proliferativas²².

Los múltiples factores que interactúan entre el paciente, la enfermedad oncológica y la ERC se describen a continuación (**Figura 5**):

- a) Factores relacionados con el cáncer: hipercalcemia, infiltración tumoral, obstrucción urinaria o enfermedad renal paraneoplásica.
Factores relacionados con la terapia contra el cáncer: tanto la inmunoterapia, la quimioterapia como nuevas terapias específicas, radioterapia, cirugía que incluya nefrectomía, síndrome de lisis tumoral y en ocasiones, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como analgésicos.
- b) Factores específicos del paciente: edad, filtrado glomerular basal y presencia de microalbuminuria, enfermedades como hipertensión, obesidad, diabetes mellitus, hábito tabáquico, exposición de riesgo a asbesto y contaminación, infecciones virales (Hepatitis B y C, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Citomegalovirus, Virus Epstein-Barr y Virus Papiloma Humano). Cabe

destacar condiciones genéticas como la enfermedad de Von Hippel-Lindau y esclerosis tuberosa.

- c) Factores propios de la terapia de la ERC del paciente: agentes estimuladores de la eritropoyesis, inmunosupresión (ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina).
- d) Fracaso renal agudo en el paciente con cáncer, factor de riesgo para la exacerbación o desarrollo ulterior de enfermedad renal crónica: secundario a los fármacos antineoplásicos administrados, sepsis, baja ingesta, depleción de volumen y polifarmacia.

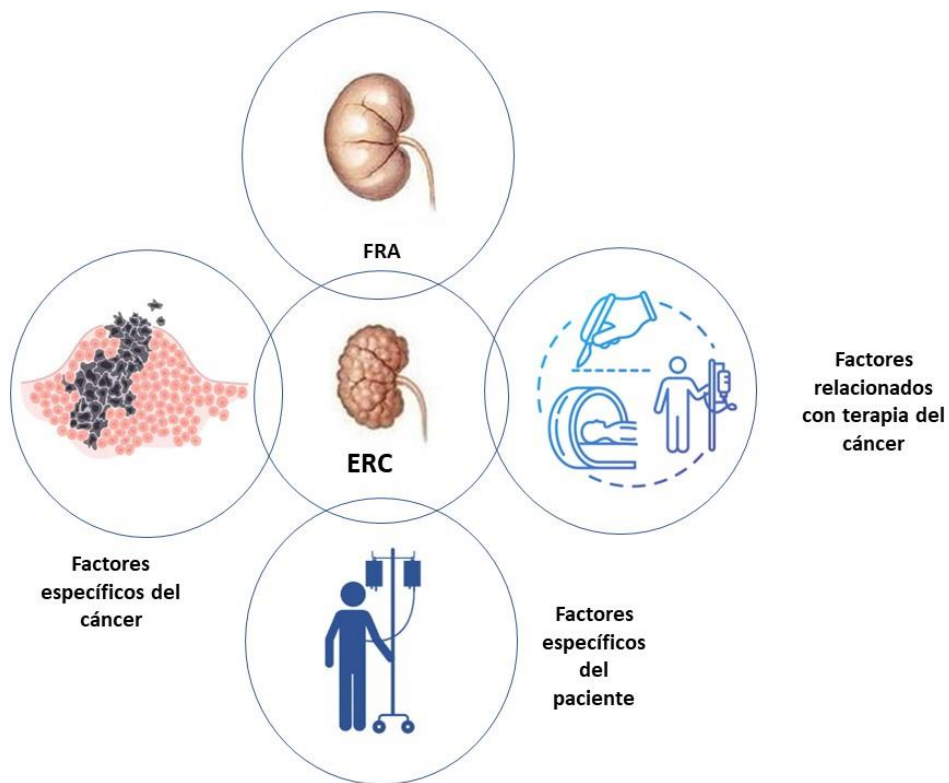


Figura 5. Factores relacionados con la ERC en el paciente oncológico. Adaptado y traducido de *Rosner et al* 2021²³. FRA: fracaso renal agudo. ERC: enfermedad renal crónica.

1.1.3. Fracaso renal agudo en el paciente oncológico

La insuficiencia renal aguda en el paciente con cáncer es una de las principales formas de lesión renal diagnosticadas en esta población e implica consecuencias negativas en cuanto a morbilidad, disminución de las posibilidades de remisión completa de la enfermedad oncológica y aumento de la mortalidad²⁴⁻²⁷. El fracaso renal agudo (FRA) conlleva una alteración en la biodisponibilidad y/o seguridad de muchos fármacos oncológicos, con la necesidad de ajuste de dosis y en ocasiones cese o cambio de línea de tratamiento.

La insuficiencia renal aguda se define como la disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días²⁸. La epidemiología del fracaso renal agudo es muy diversa y varía en función de la clasificación empleada por las distintas sociedades científicas (**Tabla 1**), el tipo de cáncer y la población incluida.

Tabla 1: Clasificación de FRA según distintas comunidades científicas.

	RIFLE ²⁹		KDIGO ³⁰		AKIN ²⁸		NCI-CCAE v5.0 ³¹
	Criterio Cr o FG	Criterio ritmo diurético	Criterio Cr	Criterio ritmo diurético	Criterio Cr	Criterio ritmo diurético	
Riesgo (Risk)	Cr x 1,5 o ↓ FG > 25%	<0,5ml/Kg/h x 6 horas	Grado 1 Cr x 1,5-2 en 7días o ≥0,3mg/dL en 48 horas	<0,5ml/Kg/h x 6 horas	Grado 1 Cr x 1,5 o ≥0,3mg/dL	<0,5ml/Kg/h x 6 horas	Grado 1 ↑ Cr entre 1-1,5 límite superior de normalidad
Daño (Injury)	Cr x 2 o ↓FG >50%	<0,5 ml/kg/h x 12 h	Grado 2 Cr x 2-2,9	<0,5 ml/kg/h x 12 h	Grado 2 Cr x 2 o ≥0,3mg/dL	<0,5 ml/kg/h x 12 h	Grado 2 ↑ Cr 1,5-3 respecto basal o sobre valor alto de normalidad
Fallo (Failure)	Cr x 3 ↓ FG >75% o Cr >4mg/dL (con un ↑ respecto basal de > 0,5mg/dL)	<0,3ml/kg/h x 24h o anuria x 12h	Grado 3 Cr x3 o Cr ≥4mg/dL o ↑ agudo de > 0,5mg/dL	<0,3 ml/kg/h x 24 h o anuria ≥12h	Grado 3 Cr x 3 o Cr ≥4mg/dL (con ↑ respecto basal >0,5mg/dL) o necesidad de TRS	<0,5 ml/kg/h x 12 h	Grado 3 ↑ 3 veces valor basal; ↑ entre 3-6 valor alto de normalidad u hospitalización
Perdida prolongada de función renal (Loss)	Fracaso renal agudo persistente > 4 semanas.						Grado 4 ↑ >6 veces valor alto de normalidad, TRS o compromiso para la vida
Fin irreversible de función renal (End)	ERC en estadio terminal						Grado 5 Muerte

FG: Filtrado Glomerular. TRS: Terapia renal sustitutiva.

Existen factores de riesgo para desarrollar FRA independientes de la situación oncológica del paciente, como la edad mayor de 66 años, hipovolemia, ERC previa, diabetes mellitus, sepsis o uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina/antagonista de los receptores de angiotensina II con diuréticos^{29,30}.

En una cohorte danesa analizada entre 1999 y 2006 (n=37.267), el riesgo de FRA según la clasificación RIFLE al año del diagnóstico de cáncer fue de 17,5% y a los cinco años del 27%; de todos ellos alrededor del 5% requirieron terapia renal sustitutiva. En un estudio multicéntrico retrospectivo chino, que analizó los datos de 136.756 pacientes ingresados con cáncer entre 2013 y 2015, la muerte intrahospitalaria en pacientes que habían presentado FRA fue del 12% frente al 0,9% de los pacientes que no habían tenido alteración en su función renal³¹. Kitchlu y cols. estudiaron recientemente una población de 163.071 canadienses que recibieron tratamiento oncológico sistémico entre 2007 y 2014, siendo la ratio de fracaso renal agudo de 27 por 1000 personas-año y una incidencia acumulada del 9,3%.

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos y anatómicos, el fracaso renal agudo puede clasificarse en pre-renal, renal y post-renal (**Figura 6**).

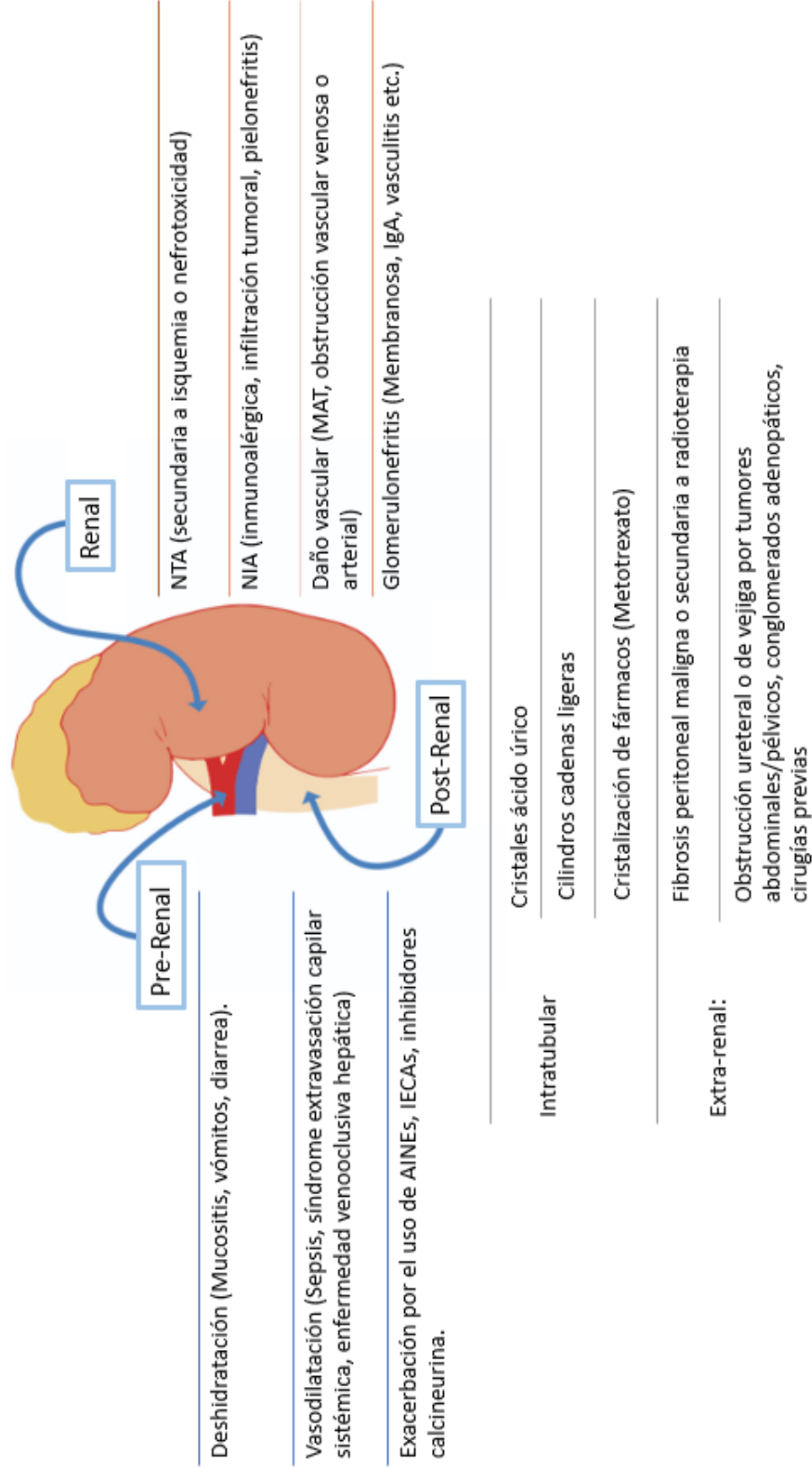


Figura 6: Mecanismos fisiopatológicos y anatómicos del fracaso renal agudo. NTA: Necrosis tubular aguda. NIA: Nefritis intersticial aguda. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. MAT: microangiopatía trombótica. GN IgA: glomerulonefritis IgA

1.1.4. La enfermedad renal crónica como limitación terapéutica y de pronóstico en el paciente oncológico

La ERC previa al diagnóstico de cáncer, su aparición, o bien el empeoramiento tras el diagnóstico de este, es una característica clínica de gran impacto para el paciente, pudiendo limitar tanto su pronóstico como las opciones de tratamiento.

En primer lugar, la **mortalidad** en los pacientes con cáncer es mayor si presentan ERC asociada, tal y como demuestran varios trabajos publicados^{32,33}. En un estudio prospectivo de 4.007 pacientes con seguimiento medio de 12 años, realizado por Iff y cols., se objetivó que el FG inferior a 60ml/min suponía un riesgo relativo de 1,27 para la mortalidad por cáncer².

En segundo lugar, los pacientes con ERC han sido excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos de fármacos contra el cáncer, lo que dificulta la generación de evidencia científica sobre la eficacia, pauta y dosis adecuada en esta población³⁴. En una revisión sistemática de 310 ensayos clínicos de fármacos contra el cáncer, publicados entre 2012 y 2017 en revistas de alto impacto y que incluyen en total 282.889 pacientes, se ha objetivado que el 85% de los ensayos habían excluido a los pacientes con deterioro de función renal³⁵. El motivo para excluir a este grupo de pacientes más frecuente fue la creatinina sérica elevada (62%), seguido de la disminución del aclaramiento de creatinina (44%) y el filtrado glomerular estimado (5%), siendo en este último caso el umbral utilizado con mayor frecuencia el de 45ml/min. Como consecuencia de esta infrarrepresentación en los ensayos clínicos, muchos pacientes con ERC, ante la falta de datos clínicos reales e imperando la actitud conservadora, o bien no son considerados para recibir ciertas terapias contra el cáncer o reciben dosis posiblemente infraterapéuticas, impidiendo así una potencial mejora en su morbilidad y mortalidad³⁶. En el caso de los pacientes bajo tratamiento con terapia renal sustitutiva, la información disponible sobre el ajuste de dosis se basa en informes de casos o series pequeñas^{37,38}, con demostrada desigualdad entre dichas recomendaciones y la práctica clínica habitual³⁹.

1.2. Tratamientos oncoespecíficos y toxicidad renal

1.2.1. Tratamientos clásicos

1.2.1.1. Quimioterapia

1.2.1.1.1. Compuestos de platino (Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)

El cisplatino (Cis-diaminodichloroplatino o CDDP) es un agente pseudo-alquilante, uniéndose al ADN celular alterando la mitosis celular y en última instancia la apoptosis. Ha sido empleado durante más de cuatro décadas y su reacción adversa medicamentosa más frecuente es la nefrotoxicidad, seguida de ototoxicidad y neurotoxicidad. El cisplatino accede a las células del túbulo renal a través del transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT-2), localizado en la cara basolateral, provocando la activación de caspasas, toxicidad mitocondrial y estrés oxidativo, que desencadenan la necrosis celular. Las consecuencias clínicas directas son: descenso del flujo de perfusión renal y fracaso renal dosis-dependiente con lesiones histopatológicas compatibles con necrosis tubular aguda (NTA) y en menor frecuencia microangiopatía trombótica (MAT), tubulopatía con proteinuria e hipofosfatemia aislada, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica, hiponatremia e hipomagnesemia en más del 40% de los casos (la cual puede persistir hasta seis años después de la retirada del fármaco). Para prevenir todos estos efectos secundarios se indica hidratación intensiva con suero fisiológico, no estando demostrado el beneficio de la diuresis forzada con furosemida.

Los fármacos de segunda y tercera generación, como el carboplatino y oxaliplatino, tienen muy baja afinidad por OCT-2 siendo muy pequeña su concentración intratubular y no presentan la molécula de cloro en posición cis que confiere toxicidad a la molécula⁴⁰. Como toxicidad renal destaca el fracaso renal agudo (sobre todo en pacientes con hipoalbuminemia, ERC previa y uso concomitante de nefrotóxicos como AINEs o contraste yodado)⁴¹. La proteinuria puede aparecer tras el uso de carboplatino⁴².

1.2.1.1.2. Ifosfamida

La ifosfamida es un agente alquilante que penetra en las células del túbulo a través de OCT2 y uno de sus metabolitos inactivos denominado cloroacetaldehído es altamente nefrotóxico. La traducción clínica es fracaso renal agudo con lesiones histopatológicas de NTA, toxicidad tubular proximal (1%), síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica (<1%), acidosis tubular distal o proximal e hiperfosfaturia aislada (20%)⁴². A largo plazo los pacientes que han presentado una tubulopatía se ha objetivado un descenso del FG a los 5 años de 20ml/min aproximadamente⁴³.

Los factores de riesgo para nefrotoxicidad son: la exposición previa a cisplatino, dosis acumulada elevada y ERC.

1.2.1.1.3. Pemetrexed

El pemetrexed es un agente antifolato e inhibe las enzimas del metabolismo de purina y pirimidina que afectan a la síntesis de ADN. Se emplea en el tratamiento de cáncer de pulmón y mesotelioma pleural. Su excreción es renal y alcanza el 90% en las primeras 24 horas. Se postula que penetra en el interior de la célula tubular a través de la membrana basolateral y apical a través de transportares de folato. Una vez dentro de la célula tubular se poliglutamina y en consecuencia no puede abandonar la célula, aumentando su concentración y toxicidad⁴⁰. La afectación renal es variada: FRA con dosis altas (proporción muy variada según las series, entre un 5-55%) con histopatología de NTA⁴⁴, tubulopatía próxima, síndrome de Fanconi y diabetes insípida nefrogénica. Los factores de riesgo principales son la ERC basal evitándose su uso con FG por debajo de 45ml/min. Se recomienda también evitar AINEs los días previos a su administración si FG inferior a 80ml/min.

1.2.1.1.4. Metotrexato

El metotrexato es también un agente antifolato y su principal metabolito el 7-OH-metotrexato llega al túbulo renal por filtración a través del glomérulo y por secreción a través del túbulo proximal. El fármaco puede provocar vasoconstricción de la arteria aferente renal, constricción del mesangio pero sobre todo una precipitación de cristales en forma de aguja en el túbulo distal⁴⁵. Así pues, las reacciones adversas renales son: el descenso transitorio del FG (incidencia 2-12%) que suele recuperarse *ad integrum* a las 6-8 semanas tras la retirada del fármaco y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los sedimentos urinarios y biopsias renales reportan formaciones anulares compuestas por cristales en forma de aguja que se tiñen de color amarillo o marrón en hematoxilina eosina y son birrefringentes a la luz polarizada (**Figura 7**).

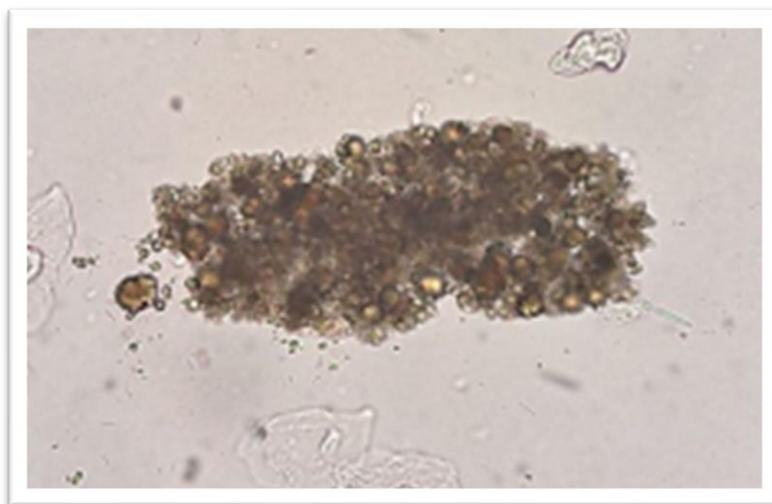


Figura 7. Cristales de metotrexato en sedimento urinario. Adaptado de Perazella. ⁴⁸

Entre los factores de riesgo para la precipitación de cristales que provocan la obstrucción urinaria intratubular e inflamación tubulointersticial destacan: dosis altas endovenosas, depleción de volumen, tercer espacio (ascitis, derrame pleural) y presencia de orina ácida. Para prevenir se recomienda hidratación y sobre todo alcalinización de la orina a pH superior a 7 (bicarbonato endovenoso, acetazolamida), evitar algunos fármacos que disminuyen el aclaramiento de metotrexato (AINEs, inhibidores de la bomba de protones (IBP), trimetoprima-

cotrimoxazol o levetiracetam). En el caso de que el FRA esté establecido se ha valorado la administración de ácido folínico y glucarpidasa⁴⁶ en las primeras 48 horas (compuesto que escinde el metotrexato en metabolitos no citotóxicos) o incluso hemodiálisis de alto flujo. Esta última elimina del plasma el fármaco en un 76% pero con elevado riesgo de rebote inmediato debido a su alto volumen de distribución y unión a proteínas plasmáticas alrededor del 58%.

1.2.1.1.5. Gemcitabina

La gemcitabina es un antimetabolito de la pirimidina y evita la correcta síntesis de ADN en las células tumorales. Se emplea en cáncer de páncreas, pulmón no célula pequeña, mama, vejiga y ovario. La toxicidad renal a través del daño endotelial promueve la MAT y es poco frecuente (incidencia entre un 0,4-4%)⁴⁷. Habitualmente acontece tras 6-12 meses del inicio del tratamiento, es dosis dependiente y la evolución clínica es desfavorable e irreversible con una mortalidad de hasta el 75% a los 4 meses⁴⁸. Según una serie de 120 casos reportados de MAT por gemcitabina en Francia (1998-2015) casi el 30% requirieron de terapia renal sustitutiva a pesar de múltiples tratamientos (recambio plasmático en el 27%, infusión de plasma fresco congelado en el 21,4%, corticosteroides en el 15,3% y eculizumab en el 5,1%)⁴⁹.

1.2.1.2. Terapias específicas

Las terapias dirigidas son fármacos o sustancias que bloquean el crecimiento y diseminación neoplásica al interferir en dianas moleculares, primando el carácter citostático al citotóxico. En este grupo de fármacos quedan englobados multitud de mecanismos de acción: terapias hormonales, inhibidores de transducción de señales, moduladores de la expresión de genes, inducción de la apoptosis, inhibidor de la angiogénesis, vacunas y terapia génica.

1.2.1.2.1. Inhibidores de BRAF (Dabrafenib, Vemurafenib) y MEK (Trametinib, Binimetinib)

La molécula proto-oncogén B raf (BRAF) y mitogen-activated protein kinase (MEK) son un tipo de quinasa activadas por mitógenos (MAPK-Mitogen Activated Protein Kinase) cuya desregulación implica progresión tumoral. Se ha demostrado que la molécula BRAF está expresada y localizada en podocitos, si bien su inhibición tiene consecuencias directas a nivel del compartimento tubulointersticial. La lesión intersticial aparece en los primeros meses de inicio de tratamiento con histopatología compatible con NIA o NTA⁵⁰. Se puede asociar síndrome de Fanconi y proteinuria en rango subnefrótico. En cuando a la posibilidad de FRA dependerá del tipo de fármaco empleado y su incidencia varía desde un 25 al 60%⁵¹, siendo más frecuente con el uso de Vemurafenib. Curiosamente se han reportado casos aislados de glomerulonefritis pauciinmunes y vasculitis granulomatosa, afirmándose que estos fármacos se pueden comportar como gatillo para algunas patologías autoinmunitarias⁵².

1.2.1.2.2. Anti VEGF e Inhibidores de la Tirosín Quinasa asociados a los receptores de VEGF

El factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), responsable de la angiogénesis tumoral, es una molécula formada por tres glicoproteínas a través de las cuales y mediante enzimas tirosín quinasa en la parte intracelular desarrolla su acción⁴⁴.

Hay cuatro formas de inhibir el VEGF (**Figura 8**):

- 1) Anticuerpos anti VEGF (Bevacizumab)
- 2) Anticuerpos contra el receptor de VEGF (Ramucirumab)
- 3) Inhibición de VEGF mediante receptores solubles (Aflibercept)
- 4) Inhibición de la tirosín quinasa asociada al receptor de VEGF (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Regorafenib, Cabozantinib, Lenvatinib)

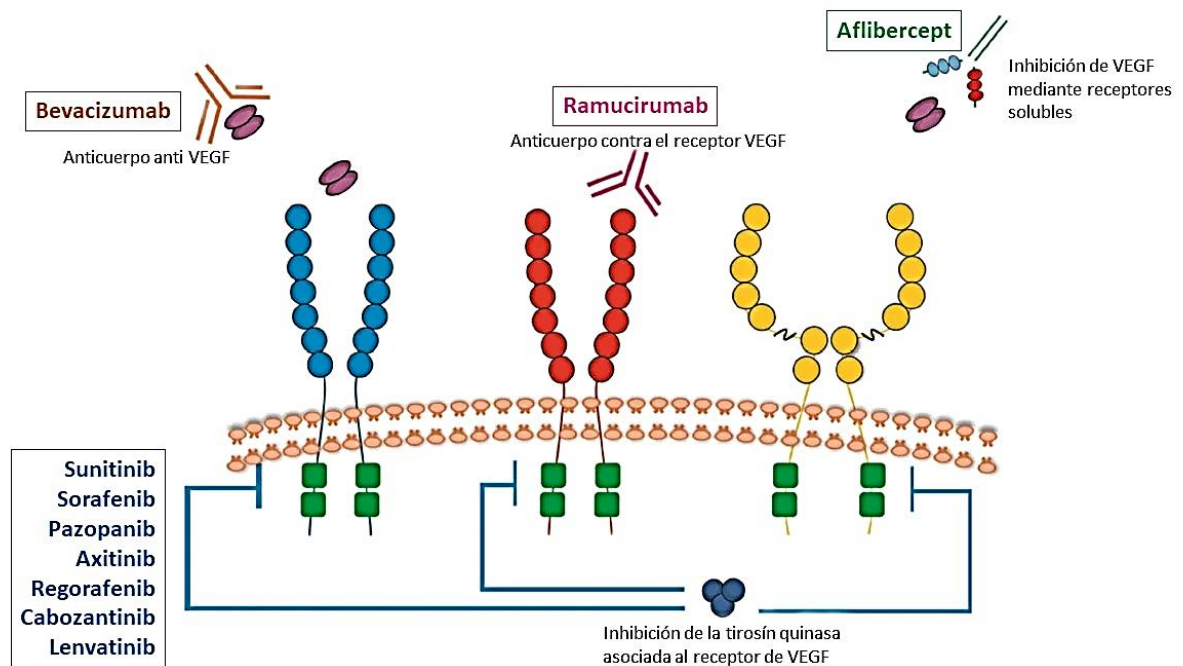


Figura 8: VEGF y fármacos implicados en su inhibición. Adaptado de Mk Chan y cols.⁵³

El VEGF es secretado por los podocitos y juega un papel fundamental en la comunicación podocito-endotelio glomerular. La consecuencia de su bloqueo implica disfunción endotelial y desregulación de la función podocitaria. Su toxicidad renal es dosis dependiente. En primer lugar, la hipertensión arterial ocurre en el 16-43% de los casos y es secundaria a la desregulación de la enzima óxido nítrico sintasa. Los factores de riesgo para esta complicación son: historia previa de hipertensión arterial, número de fármacos anti VEGF recibidos previamente, tipo de tumor (es más frecuente en el cáncer renal metastásico), ERC o nefrectomía previa⁵⁴. Curiosamente el aumento de presión arterial indicaría un bloqueo más completo del VEGF y por tanto una mejor respuesta antitumoral⁵⁵. En segundo lugar, la proteinuria, que suele ser inferior a dos gramos está presente en el 63% de casos. La delección VEGF disminuye la expresión de nefrina y en menor medida de podocina y sinaptopodina⁵⁶. Por último, el fracaso renal agudo es muy poco frecuente.

Las biopsias renales de pacientes con complicaciones renales bajo esta terapia muestran como lesión más significativa la MAT. En la mayoría de los casos hay poca expresión periférica, pudiendo estar esta incidencia infraestimada en ausencia de biopsia renal. Además de la MAT existe una gran variedad de patología glomerular asociada a estos fármacos como son la glomerulonefritis focal y segmentaria (GNFyS), glomerulonefritis (GN) por inmunocomplejos, cambios mínimos o nefropatía membranosa. Esta gran diversidad sugiere que es la lesión del podocito al bloquear el VEGF lo que podría exponer distintos antígenos al torrente sanguíneo favoreciendo la expresión sintomática de lesiones previas subclínicas⁵⁷.

1.2.1.2.3. Inhibidores de ALK (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib)

La proteína anaplastic lymphoma kinase (ALK) es una proteína transmembrana que con su activación promueve la supervivencia celular e inhibe la apoptosis. Uno de los efectos secundarios principales desde un punto de vista nefrológico, favorecidos por una lesión tubular directa son: disminución de la secreción tubular de creatinina

disminuyendo el FG estimado a través de ecuaciones. Esta complicación está presente en el 23-58% de los pacientes a las doce semanas de iniciar el tratamiento. Otro efecto secundario es la formación de lesiones quísticas complejas hasta en el 10% de los casos a los 6 meses, sin repercusión clínica aparente. Cabe tener en cuenta el diagnóstico diferencial de lesión maligna concomitante. Se han descrito casos en la literatura de lesiones renales complejas con Crizotinib que desaparecen después de dos meses del cambio a Alectinib⁵⁸. También puede producir hipofosfatemia (36%) y edema periférico (15-49%). La patología renal biopsiada más frecuente en este perfil de paciente es la NIA y la NTA^{44,59}.

1.2.1.2.4. Inhibidores EGFR

El epidermal growth factor receptor (EGFR) es un receptor celular con actividad tirosina quinasa que está sobreexpresado en células tumorales aumentando así la sensibilidad a sus ligandos e induciendo la proliferación tumoral. Se puede inhibir mediante anticuerpos monoclonales anti EGFR (Cetuximab, Panitumumab) o a través de moléculas inhibitoras de tirosina quinasa del EGFR (TKI-ETFR: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib). Su principal indicación es el cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutación activadora de EGFR. Desde el punto de vista nefrológico estos fármacos se han asociado a alteraciones hidroelectrolíticas como la hipomagnesemia por aumento de secreción renal de este catión en el 5-24% de los pacientes⁶⁰, hipopotasemia e hipofosfatemia. En la literatura hay un caso descrito de Glomerulonefritis IgA (GN IgA)⁶¹ y varios síndrome nefrótico asociado a Cetuximab^{62,63}.

1.2.1.2.5. Inhibidores de proteínas cinasas dependiente de ciclina 4/6 e inhibidores de la polimerasa ADP-ribosa

Las **ciclinas**, que son proteínas reguladoras de las distintas fases del ciclo celular, reciben una denominación distinta según en la fase donde actúan: G1 (D1, D2, D3 y D4), ciclinas de fase S (A y B) y mitóticas (A y B). Se unen a quinasas dependientes de ciclinas (CKD) y activan la fosforilación de cascadas intracelulares que en última instancia promueven la síntesis de ADN y replicación celular. Así pues, la sobreexpresión de ciclina D formará complejos activos con CKD 4/6 que a su vez fosforilan la proteína del retinoblastoma inactivándola y por tanto promoviendo el paso de G1 a S. Estos fármacos (Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib) se emplean en el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en combinación con tratamiento hormonal, el cual de manera indirecta reduce los niveles de ciclina D1. Los efectos renales descritos son el aumento reversible de la creatinina sérica (entre un 14 al 40%) respecto su nivel basal debido a la inhibición de transportadores renales sin afectar al FG medido ni alteraciones en biomarcadores de daño renal⁶⁴.

Por otro lado, los fármacos inhibidores de la enzima poli ADP-ribosa polimerasa (Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib), indicados en el cáncer de ovario, mama y páncreas, impiden la reparación de la rotura de cadena única del ADN, dificultando así la proliferación celular y promoviendo la apoptosis sobre todo en células que asocian déficit de recombinación homóloga (un sistema de reparación de la doble hélice de ADN). Desde el punto de vista renal, a pesar de que no comparten mismo mecanismo de acción también presentan aumento de creatinina sérica en un 14% sin afectar al FG medido recomendando el uso de ecuaciones basadas con cistatina C⁶⁵. Otro efecto renal, sobre todo relacionado con el uso de Niraparib, es la hipertensión arterial secundaria a la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina⁶⁶.

1.2.1.2.6. BCR-ABL TKIs

La leucemia mieloide crónica BCR-ABL-1 positiva es una neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza por la translocación t(9;22) (9q34) que resulta en la formación del cromosoma Philadelphia, que contiene el gen de fusión BCR-ABL-1 y que produce una proteína tirosina cinasa responsable de la reproducción descontrolada de estas células patógenas. Como tratamiento de primera línea se emplean inhibidores de esta tirosina cinasa patógena, denominados imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib. Como efecto secundario renal destaca el fracaso renal agudo en el 7% de los casos y progresión a ERC en estrecha relación con el tiempo de duración del tratamiento⁶⁷. La histopatología reportada en NTA⁶⁸.

1.2.1.2.7. Inhibidores del proteasoma

El proteasoma es un complejo proteico responsable de la degradación de proteínas celulares no necesarias o dañadas. Su inhibición mediante los fármacos bortezomib, carfilozomib e ixazomib⁶⁹ se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma de células del manto. Su toxicidad renal se asocia al síndrome de lisis tumoral, daño endotelial y podocitopatía. Así pues, las consecuencias clínicas son MAT (la cual es más frecuente con carfilozomib⁶⁸ y dosis altas⁷⁰), proteinuria y fracaso renal agudo⁷¹. Se han documentados casos mediante biopsia renal de GNfys y NIA⁷².

1.2.1.3. Otros

1.2.1.3.1. Bifosfonatos (Pamidronato, ácido zolendróico)

Los bifosfonatos penetran en el interior del osteoclasto inhibiendo la funcionalidad del citoesqueleto. Efectos similares podrían producirse a nivel de los podocitos, pues en el caso del pamidronato se ha objetivado un descenso en la expresión de la sinaptopodina lo cual sugiere toxicidad podocitaria directa y provoca lesiones histopatológicas de GNfYs y cambios mínimos⁷³. La experiencia clínica publicada con pamidronato propone que la GNfYs colapsante se relaciona con dosis que superan las recomendadas y solo el 50% de los casos presentan mejoría de la función renal después de la retirada del fármaco, sin lograr ningún paciente su función renal basal⁷³. Por otro lado, el ácido zolendróico afectaría únicamente a los túbulos renales y la lesión renal más frecuente sería NTA.

1.2.1.3.2. Inhibidores mTOR

El uso de los fármacos inhibidores de mTOR en oncología se debe a que impide la traducción de ARN mensajero de la ciclina D1 impidiendo el crecimiento de las células tumorales. Everólimus y Sirólimus se emplean en el tratamiento del cáncer de mama, neuroendocrino y renal, entre otros. La complicación renal más frecuente es la proteinuria con una incidencia entre el 3-36%⁷⁴. De manera singular se ha descrito síndrome nefrótico en el 2% de los casos con histología compatible con GNfYs y patrón membranoproliferativo.

1.2.1.3.3. Fármacos anticalcineurínicos

El tacrólimus y la ciclosporina se emplean, además de como agentes inmunosupresores en trasplante renal, en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Su principal efecto adverso radica en la vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular con moderada compensación de la arteriola eferente, toxicidad tubular y daño endotelial. En ocasiones causan MAT con o sin expresión periférica²³.

1.2.2. Inmunoterapia

La historia de la inmunoterapia se remonta al siglo XIX, cuando en 1863 Virchow describió la infiltración de células inmunitarias en los tumores y posteriormente el Dr. Coley empleó la infección controlada por algunas bacterias para estimular el sistema inmune y combatir así el cáncer. En las siguientes décadas del siglo XX, se empleó el BCG (bacilo de Calmette-Guérin) para el tumor vesical (1976), el uso de interferón alfa y factor de necrosis tumoral para melanoma (1985 y 1992), en 2010 la vacuna sipuleucel-T para cáncer de próstata y finalmente en 2011 se aprobó por la FDA (*Food and Drug Administration*) el uso de Ipilimumab para melanoma⁷⁵. En 2013, la revista *Science* escogió la inmunoterapia oncológica como el hito más importante de ese año⁷⁶. En 2018 James Allison y Tasuku Honjo ganaron el premio Nobel de Medicina en relación con sus descubrimientos en el campo de la inmunoterapia. Desde ese momento hasta hoy en día, con la aparición de más “Inhibidores del punto de control (IPC)” (*checkpoint inhibitors* en inglés) (**Tabla 2**), el pronóstico de muchos pacientes con determinados tipos de cáncer se ha incrementado de manera sustancial⁷⁷. En el momento de publicación de esta tesis doctoral, el uso de IPC se ha aprobado en 17 tipos de neoplasias y se estima que uno de cada tres pacientes con cáncer se beneficiaría de este tipo de tratamiento⁷⁸.

Tabla 2: Inhibidores del *Checkpoint* o anticuerpos monoclonales inhibidores de los puntos de control. Resaltados en negrita los fármacos aprobados por la FDA.

Anti PD-1	Anti PD-L1	Anti CTLA-4
Pembrolizumab		
Nivolumab	Atezolizumab	Ipilimumab
Cemiplimab	Durvalumab	Tremelimumab
Dostarlimab	Avelumab	
Tislelizumab		

Anti PD-1: Anti-programmed Death-1

Anti PD-L1: Anti-programmed Death-ligand 1

Anti CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4

Si bien existen varios tipos de fármacos que promueven la actividad antitumoral del sistema inmunitario (vacunas, anticuerpos monoclonales, terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), virus oncolíticos...), en este apartado se hará referencia a los inhibidores del punto de control.

1.2.2.1. Mecanismos de acción de los fármacos inhibidores de los puntos de control

El sistema inmunitario es capaz de combatir el cáncer a través de tres mecanismos:

- a) Supresión de virus causantes de tumores (virus papiloma humano, virus Hepatitis B)
- b) Evitar el estado de inflamación crónica que favorecería el desarrollo y progresión del cáncer (Ejemplo: Infección por *Helicobacter pylori* o Virus de Epstein-Barr)
- c) Reconocimiento de los antígenos tumorales, desencadenando la respuesta antitumoral sobre todo a través de los linfocitos T.

El ciclo cáncer-inmunidad se inicia en el propio tumor con la liberación de neoantígenos, capturados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y presentados posteriormente a los linfocitos T a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I o tipo II. Esta presentación acontece en los ganglios linfáticos y en un microambiente de citocinas que impide la tolerancia periférica a dichos antígenos. Con la activación de la respuesta T efectora, estos linfocitos infiltrarán el lecho tumoral y destruirán las células cancerosas, liberando nuevos neoantígenos y perpetuándose así el ciclo⁷⁹ (**Figura 9**). En cada uno de los puntos anteriores existen multitud de factores reguladores, unos de naturaleza activadora y otros inhibitoria (CTLA-4/B7, PD-L1/PD-1, LAG-3, TIM-3/fosfolípidos, VISTA, B7-H3, TIGIT^{80,81}...), promoviendo y reduciendo la inmunidad respectivamente con el objetivo de lograr un equilibrio. Así pues, las proteínas del punto de control inmunitario CTLA-4 están presentes en los linfocitos T CD4+ y CD8+ e interactúan con las CPA en los órganos linfoides. Por otro lado, las proteínas de punto de control PD-L1 están presentes en las células tumorales y

otros tipos celulares sanos del organismo como las células del segmento proximal del túbulo renal⁸² y la proteína PD-1 se encuentra en multitud de células del sistema inmune (linfocito T, linfocito B y *Natural Killer*) que ejercen su acción en el propio lecho del tumor.

En ocasiones, las células tumorales pueden escapar de la vigilancia inmunológica de nuestro organismo, que no logra detectar correctamente los antígenos tumorales por distintos motivos: activación de tolerancia periférica de los neoantígenos y activación de respuesta T reguladora en vez de efectora, ausencia de infiltración de linfocitos T en la masa tumoral o factores del microambiente tumorales que inhiben la respuesta T efectora.

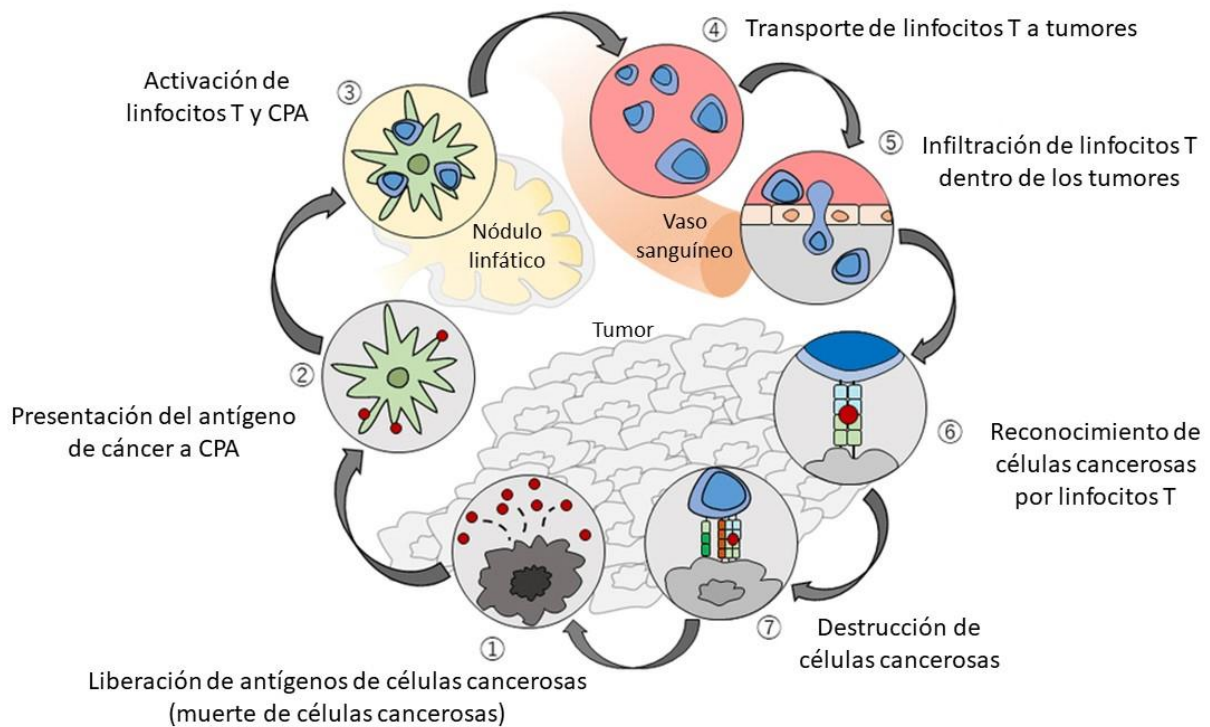


Figura 9. Ciclo cáncer-inmunidad. Adaptado de M.Kudo⁸³. CPA: Célula presentadora de antígeno.

En condiciones normales, para la regulación de las células T se requieren de dos señales (**Figura 10**).

Primera señal: presentación del antígeno a través de la interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad de la CPA y el receptor de célula T (TCR).

Segunda señal o señal coestimuladora: es la responsable de imprimir el carácter inhibitor o activador al linfocito T, puesto que de manera fisiológica es necesario que la proliferación del linfocito T no sea perpetua. En el caso de interacción entre CD80/86 (B7.1/B7.2) y CTLA-4 entre CPA-linfocito T la respuesta es inhibitoria, mientras que si interaccionan CD80/86 (B7.1/B7.2) con CD28 es activadora. En el caso del receptor PD-L1 (B7H1) de la célula tumoral, no se conoce el tipo de receptor en la célula T con el que interacciona para ejercer una función activadora del sistema inmune, pero cuando se produce la comunicación entre PD-L1 y PD-1 la respuesta es supresora⁷⁷.

Así pues, el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores del punto de control es la de bloquear la interacción entre las proteínas responsables de la segunda señal coestimuladora que imprimen un carácter inhibitor al linfocito T (bloqueando las proteínas CTLA-4, PD-1 o PD-L1) y en consecuencia se favorece la activación de linfocitos T.

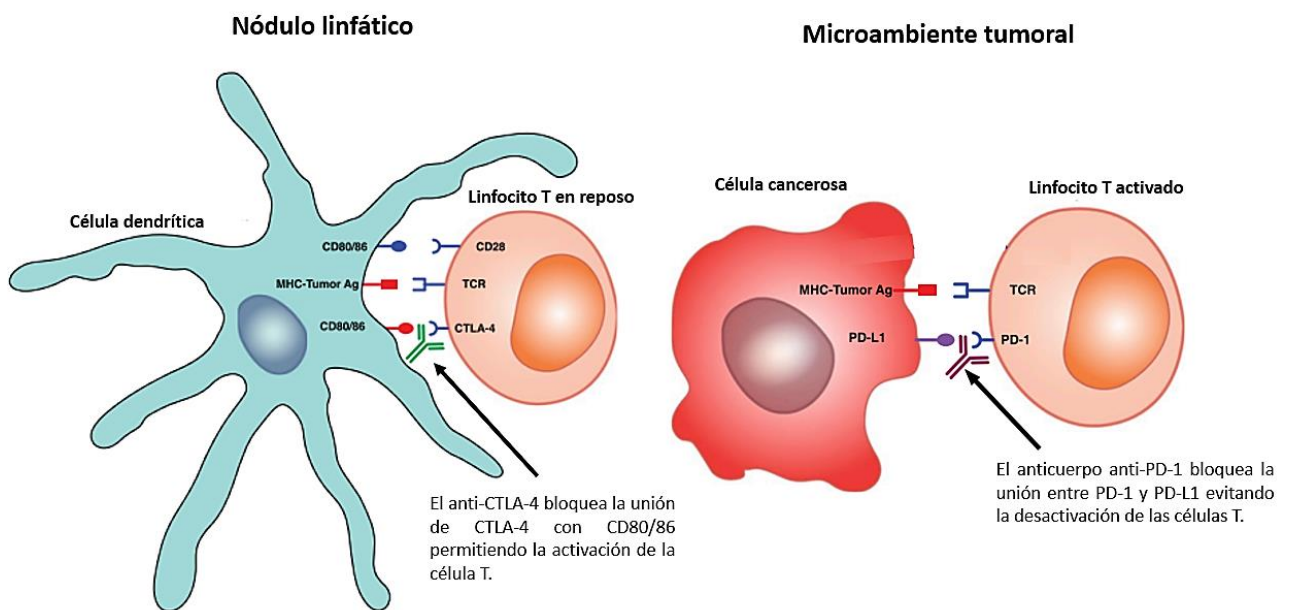


Figura 10. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de punto de control. Adaptado y traducido de Perazella y cols.⁸⁴.

1.2.2.2. Toxicidad sistémica

Tanto la eficacia como la toxicidad de los fármacos inhibidores del punto de control son consecuencia de la estimulación del sistema inmunitario. Si bien lo deseable es que los linfocitos T se activen contra las células tumorales, puede ocurrir que lo hagan sobre células sanas propias, generándose así autoinmunidad, denominada “efecto adverso relacionado con la inmunoterapia (iRAE- *immune-related adverse events*)”.

Los órganos que se ven afectados con más frecuencia son la piel, mucosa gastrointestinal, hígado, glándulas endocrinas y tracto respiratorio, si bien cualquier órgano puede verse implicado⁸⁵. La incidencia de iRAEs es del 59-85%, siendo más frecuente en biterapia (uso de dos inhibidores de punto de control)^{86,87}. La terapia con anti-CTLA-4 suele conllevar efectos secundarios más graves⁸⁸ y los órganos afectados con mayor frecuencia son el colon y la hipófisis. Por otro lado, la neumonitis, diabetes y la tiroiditis predominan en los pacientes que reciben terapia anti PD-1 o anti PD-L1⁸⁹. La mayor incidencia de iRAEs graves se produce cuando se asocia Anti-CTLA-4 con Anti-PD-1/Anti-PD-L1⁸⁹ y el ratio de fatalidad varía en función del órgano afectado, siendo de aproximadamente el 39% en caso de miocarditis y el 5% en las colitis⁹⁰. De manera general, las iRAEs ocurren entre las primeras semanas y los tres meses del inicio del tratamiento, aunque hay casos documentados de hasta un año después de la discontinuación del fármaco⁹¹. Entre los factores de riesgo destacan: antecedentes familiares o personales de enfermedad autoinmune, trasplantados de órgano sólido o hematológico, infección viral crónica, disfunción crónica de algún órgano y edad avanzada⁹².

Los mecanismos precisos por los que se producen los iRAEs no se conocen por completo, pero se trata de eventos fundamentalmente mediados por células T activadas⁹³ de manera congruente con su mecanismo de acción, y en menor medida por la inmunidad humoral^{94,95}, citocinas^{96,97} (IL-17, IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-2 y factor estimulante de colonias de granulocitos), factores genéticos⁹⁸ y alteraciones de la microbiota intestinal⁹⁹.

El tratamiento de los iRAEs se basa en retrasar el siguiente ciclo de inhibidores del punto de control, administrar fármacos inmunosupresores, o ambas medidas. Si

bien la primera línea de tratamiento se basa habitualmente en el uso de corticosteroides, en los últimos años se ha desarrollado un amplio abanico de opciones (anti TNF-alfa/Infliximab, anti- α 4 β 7/Vedolizumab, anti IL-6/Tocilizumab, micofenolato mofetilo, inmunoglobulinas, plasmaféresis)¹⁰⁰. Es llamativa la falta de estudios prospectivos acerca del tratamiento de estas complicaciones, que se prevé irá en aumento en el futuro al ampliarse cada vez más el uso de estas terapias. Una vez resuelto el episodio, se debe valorar los riesgos y beneficios de reintroducir el fármaco, lo cual dependerá de la severidad del evento, las alternativas disponibles de tratamientos y el estado general de la enfermedad oncológica.

1.2.2.3. Toxicidad renal

1.2.2.3.1. Epidemiología

Según los estudios clínicos fase II y III publicados entre 2010 y 2015 del uso de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab + nivolumab y atezolizumab, la **incidencia de la toxicidad renal** es relativamente baja y se sitúa en torno al **0 - 5,1%**. En los mismos estudios y para elevación de creatinina grado 3-4 según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grado 1: Evento adverso leve, Grado 3: grave, Grado 4: riesgo de mortalidad o discapacidad y Grado 5: Muerte asociado a un evento adverso) la proporción es aún menor y está alrededor de **0-2%**¹⁰¹. La mayor proporción de casos de toxicidad renal se observó en los tratamientos combinados de dos fármacos inhibidores del punto de control de manera simultánea o secuencial. Si bien es cierto que la toxicidad renal es inferior respecto a la de otros órganos, es posible que su incidencia haya sido infraestimada. Los estudios observaciones de vida real han reportado cifras de efectos adversos inmunomediados renales graves de alrededor del **1,4-4,5%**¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Se han postulado varias hipótesis que explican el **mecanismo de acción** del daño renal inmunomediado:

- a) Generación de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos renales^{92,106,107}. Las células T autorreactivas podrían activar células B que sintetizarían autoanticuerpos pudiendo explicar los casos menos frecuentes de glomerulopatía asociada a los inhibidores del punto de control como la nefropatía lupus like¹⁰⁷ o nefropatía membranosa¹⁰⁸. Los ratones knockout PD-1 desarrollan de manera espontánea lesiones renales similares al lupus^{109,110}.
- b) Daño renal mediado por citocinas secundarias a la activación de células T¹⁰¹.
- c) Formación de células T nuevas o reactivadas contra antígenos tumorales que reaccionan de forma cruzada con tejido renal fuera del objetivo^{84,111,112,113}.
- d) Pérdida de tolerancia de las células T estimuladas previamente por otros fármacos que también inducirían nefritis intersticial aguda (inhibidores de la bomba de protones, AINEs...)^{84,114}. Se postula que la introducción de un inhibidor del punto de control sería un "second hit" que provocaría el daño renal¹¹⁵.
- e) Posibilidad de enfermedad autoinmune subclínica pre-existente¹¹⁶.

1.2.2.3.2. Tipos de lesión renal

La lesión renal más frecuente en los pacientes oncológicos bajo tratamiento con inmunoterapia es el fracaso renal agudo. Según la cohorte reportada por Seethapathy (n=1.016 pacientes de 2011 a 2016) el 17% presentaron FRA y el 8% del total de la cohorte un FRA de más de 48 horas de duración¹¹⁷. En los casos de "FRA sostenido" (n=110) el 37% se asoció a la inmunoterapia (por biopsia renal o por ausencia de otra causa que lo justificase), el 52% de causa hemodinámica, el 8% indeterminada y el 3% FRA obstructivo.

La lesión renal objetivada mediante biopsia renal más frecuente es la nefritis intersticial aguda (entre el 80-94%^{103,105,118-121}) con o sin granulomas asociados^{103,104,122} y en el 3-8%^{119,121} enfermedad glomerular (donde se incluye vasculitis pauciinmune^{105,123}, podocitopatías^{124,125}, glomerulonefritis C3¹²⁶, glomerulonefritis membranoproliferativa¹²⁷, MAT¹⁰³, GN IgA^{128,129} y lupus-like glomerulonefritis¹⁰⁷) entre otras. Cuando se ha reportado glomerulopatía en la biopsia renal hay asociado hasta en un 41% de casos NIA¹³⁰; también existe presencia concomitante (overlap) entre NTA y NIA en el 29-43%^{121,131}.

Gupta y cols.¹¹⁹ en un estudio multicéntrico (n=848 entre 2012-2020), donde se incluyeron pacientes del Hospital Universitario Vall d'Hebron, y que cuenta con el mayor número de FRA con biopsia renal documentada (151 biopsias de las que el 82,7% fueron **NIA**), documentó que la latencia media entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico de nefritis intersticial aguda fue de 16 semanas (8-32), pero sorprendentemente en el 11,4% fue de un año después del inicio del fármaco. La hematuria estaba presente en casi el 40% de los pacientes, piuria en 56,2%, eosinofilia sanguínea en el 16,5% y cociente Port/Cr mayor de 300mg/g en casi el 60%. Un trabajo colaborativo entre Hospital de Bellvitge y Vall d'Hebron ha estudiado las características clínicas de la NIA secundaria a inmunoterapia y la NIA secundaria a otros fármacos (NIA-clásica), encontrando diferencias significativas en varios aspectos: la latencia desde el inicio del fármaco y el fracaso renal es mayor en el caso de la NIA-inmunoterapia (197 días versus 168), la creatinina pico es menor en el caso de la inmunoterapia (Cr 3,8mg/dL vs. 5,98mg/dL) y la recuperación de la función renal es más lenta en el caso de la NIA-inmunoterapia¹³².

En cuanto a las **glomerulopatías** más frecuentemente descritas, están las vasculitis pauciinmunes (26,7%), podocitopatías (24%) y glomerulonefritis C3 (11,1%) según el trabajo de Kitchlu y cols. (n=45)¹³⁰ en donde el 25% de los pacientes requirieron terapia renal sustitutiva. El tiempo medio de diagnóstico en estos casos fue de tres meses después del inicio del tratamiento con inmunoterapia, aunque también hay casos descritos varios meses o incluso un año después de su discontinuación, probablemente debido a la dificultad del diagnóstico de esta patología¹³³. Según los reportes de casos, las glomerulopatías podrían ser más frecuentes en mujeres y en pacientes bajo tratamiento con anti CTLA-4¹³⁰.

Otro tipo de afectación renal secundaria a la inmunoterapia son las **alteraciones hidroelectrolíticas**, donde la más frecuente es la hiponatremia, hipopotasemia, la hipercalcemia y la acidosis tubular renal distal¹³⁴. Seethapathy y cols., en una serie retrospectiva de 2.458 pacientes que estaban bajo tratamiento con inmunoterapia, el 63% de ellos presentaron hiponatremia durante el primer año y la principal causa fue el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), siendo anecdótica (0,3%) la causa endocrinológica¹³⁵. Se objetivó como factor de riesgo asociado el uso de anti CTLA-4 y de diurético.

Mención aparte merece la toxicidad renal en el caso de los pacientes trasplantados renales. Presentan una alta tasa de rechazo del injerto (42-67%)^{136,137} que podría estar relacionado con los cambios y/o minimización de inmunosupresión al diagnóstico de la neoplasia, a los propios inhibidores de los puntos de control o la suma de ambos aspectos. En el estudio multicéntrico internacional, donde participa Vall d'Hebron, se estudiaron un total de 69 pacientes trasplantados renales con cáncer de piel melanoma y escamoso y se objetivó una tasa de rechazo del 42% a los 24 días del inicio de la inmunoterapia y de ellos el 65% requirió de hemodiálisis crónica¹³⁶. El riesgo de rechazo fue inferior entre los pacientes que empleaban inhibidores de mTOR o triple terapia inmunosupresora. El primer estudio prospectivo, fase I, multicéntrico en pacientes trasplantados renales tratados con nivolumab (n=17), a los que se mantuvo su tratamiento inmunosupresor habitual, ha objetivado una ausencia en la reducción de la respuesta antitumoral y un menor riesgo de rechazo del injerto (solo un 12%)¹³⁸.

1.2.2.3.3. Diagnóstico

Para la correcta valoración de la toxicidad renal en el paciente oncológico se requiere de una historia clínica detallada con especial interés en los fármacos empleados en líneas de tratamiento previas, identificación de nefrotóxicos y posibles iRAEs asociadas, prueba de imagen para descartar procesos obstructivos y sedimento urinario con proteinuria. El siguiente paso es la valoración de la indicación de la biopsia renal, “Gold standard” diagnóstico y pronóstico de enfermedad renal.

Según la American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹³⁹ del 2021, está indicada la biopsia renal en caso de que el FRA sea refractario al tratamiento con corticosteroides. Desde el punto de vista nefrológico, tras la reunión de expertos de la *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) en 2018¹⁴⁰, la biopsia renal se indicaría con proteinuria mayor de 1 gramo o deterioro de la función renal siempre que el diagnóstico no pueda establecerse por otros medios y pueda implicar un cambio en el manejo terapéutico del paciente. Posteriormente, estas indicaciones se han ido ampliando con los nuevos datos publicados en la literatura científica, como por ejemplo en caso de proteinuria mayor de 3 gramos, hematuria, oliguria, respuesta subóptima a tratamiento con corticosteroides y en definitiva, cuando hay dos o más alterativas que puedan justificar el fracaso renal en el paciente oncológico que ha recibido inhibidores del punto de control^{141–143}. Sin embargo, en el momento actual no existe un consenso claro en la práctica clínica habitual. Así pues, puede haber pacientes en los que la biopsia renal no sería imprescindible y se podría optar por tratamiento con corticoesteroides empírico: monorrenos, con coagulopatía o personas frágiles en tratamiento paliativo. La biopsia renal permite asegurar el diagnóstico de toxicidad renal e identificar los casos de NTA que no se beneficiarán de tratamiento inmunosupresor y retraso en la administración de tratamiento oncológico dirigido.

Actualmente se están desarrollando nuevos biomarcadores que podrían ayudar en el diagnóstico y diferenciación de la NIA y la NTA, así como la monitorización posterior a una toxicidad renal, permitiendo detectar de manera temprana posibles recaídas. Entre ellos se ha propuesto la IL-17, sCD 163 (receptor soluble expresado

en macrófagos M2), IL-6 y niveles elevados en sangre de lactato deshidrogenasa¹¹⁴. El trabajo prospectivo realizado por Moledina y cols. de 218 pacientes, se observó que en la NIA los niveles urinarios de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-9 están aumentados respecto a otros grupos de pacientes con diagnósticos de NTA, nefropatía diabética u otras glomerulopatías¹⁴⁴. Por otro lado, el predominio de macrófagos M1 en orina se asocia con NIA mientras que si son M2 orientaría más a patología glomerular¹⁴⁵. El análisis de citocinas urinarias (I-TAC/CXCL11, CLXCL10, IL-6 y proteína quimiotáctica de monocitos MCP-1) de manera poco invasiva, podrían ayudar también a diferenciar la NIA de la necrosis tubular aguda según el trabajo de Valenzuela y cols.¹⁴⁶. Por último, el grupo de Isik y cols. demostraron que los niveles de proteína C reactiva y el cociente de proteína transportadora de retinol/creatinina urinaria podía ayudar a determinar si el FRA era secundario a inmunoterapia o no¹³¹.

1.2.2.3.4. Tratamiento

Las guías clínicas de oncología (ASCO-2021¹³⁹ y National Comprehensive Cancer Network NCCN-2019¹⁴⁷) se resumen en la **tabla 3**. En síntesis, el tratamiento está basado en la retirada del fármaco responsable e inicio de corticosteroides. En este ámbito no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la dosis y duración de tratamiento inmunosupresor más óptimo, estando las recomendaciones basadas en estudios retrospectivos y consenso de expertos.

Tabla 3. Guías para el tratamiento de la toxicidad renal según NCCN-2019 y ASCO. Traducido y adaptado de Bermejo et al¹⁴⁸.

<u>Condiciones Clínicas</u>	<u>Manejo</u>	<u>Tratamiento</u>
Casos Leves		
Cr 1-1,5 X basal	Estopar ICP Monitorizar FR 3-7 días	Corregir deshidratación, retirar fármacos nefrotóxicos
Proteinuria <1g/24h	Mantener ICP	Monitorizar
Casos Moderados		
Cr 1,5-3 X basal	Estopar ICP. Monitorizar FR 3-7 días	Consultar nefrólogo +/- inicio corticoterapia empírica (0,5-1mg/Kg/24h)
Proteinuria 1-3,5g/24h	Valorar Biopsia Renal Retirada ICP si biopsia confirmatoria	Tratar la patología renal diagnosticada
Casos Graves		
Cr > 3 x basal o Cr >4mg/dL	Biopsia renal. Retirada ICP permanente	Iniciar corticosteroides 1-2mg/Kg/24h
Proteinuria >3,5g/24h	Biopsia renal y retirada ICP permanente	Tratar la patología renal diagnosticada
Casos que amenazan la vida		
Cr > 6 x basal o requerimiento de TRS	Biopsia renal Retirada ICP permanente	Bolus corticosteroides Valorar otros inmunosupresores si no respuesta (Micofenolato, azatioprina, infliximab, ciclofosfamida)

ICP: Inhibidores del punto de control. FR: Función renal. TRS: Terapia renal sustitutiva

El pronóstico en caso de NIA y rápida instauración del tratamiento dirigido suele ser bueno con tasas de recuperación total o parcial que alcanzan el 64-85%^{118,119,121} a las 7 semanas (3-10)¹¹⁹. La frecuencia de presentar una recaída del iRAE sistémico es entre el 28-55%^{149,149,150}, mientras que el riesgo de presentar un fracaso renal asociado a la reintroducción de inmunoterapia es un poco menor, entre el 16,5-25%^{118,119,131,151}

El uso de corticosteroides se asocia a numerosos efectos adversos (hiperglicemia, hemorragia gastrointestinal, miopatía) y un potencial impacto negativo sobre la respuesta antitumoral. Por ejemplo, en el caso del cáncer de pulmón según un estudio retrospectivo que incluyó a 649 pacientes, aquellos tratados con anti PD-1 y altas dosis de corticosteroides (más de 10mg/día prednisona) tienen peor resultados en tiempo de progresión y supervivencia comparado con el grupo de baja dosis de corticosteroides¹⁵². Un metaanálisis de 16 estudios con un total de 4.045 pacientes objetivó que los corticosteroides implicaban un mayor riesgo de muerte y progresión de enfermedad si se empleaban como tratamiento de síntomas relacionados con la enfermedad oncológica o metástasis cerebrales, pero no cuando se empleaban para tratar los efectos adversos inmunomediados de alto grado¹⁵³.

En otras iRAEs como enterocolitis, reacciones sarcoidosis-like y artritis severa se ha empleado infliximab, un anti TNF- α . En el caso de la nefritis, hay un estudio retrospectivo de diez casos clínicos en donde se empleó infliximab en segunda línea y ausencia de mejoría o remisión parcial de la función renal. En dicho trabajo, la duración del deterioro de función renal y el grado de fibrosis en la biopsia renal fueron los principales predictores de respuesta al tratamiento. Existe evidencia limitada a reporte de casos clínicos sobre el uso de rituximab o plasmaféresis para otros casos de toxicidad renal inmunomediada como vasculitis^{105,154,155} o nefropatía membranosa¹⁵⁶.

1.2.2.3.5. Relación con el pronóstico oncológico

El hecho de que la sobreactivación del sistema inmune sea beneficioso en términos de respuesta antitumoral tiene plausibilidad fisiopatológica¹⁵⁷ y en los últimos años hay cada vez más evidencia en que presentar un iRAE podría predecir un aumento de la supervivencia en algunos tipos de neoplasia¹⁵⁸. La aparición de vitiligo aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer melanoma¹⁵⁹ y los pacientes que desarrollan tiroiditis después del tratamiento con anti PD-1 o anti PD-L1 también tienen mayor supervivencia respecto a los que no padecen este tipo de efecto adverso inmunomediado¹⁶⁰. En el caso de cáncer de pulmón no microcítico, la mediana de supervivencia en los pacientes que habían sufrido algún tipo de iRAE fue de 20,5 meses vs. 8,5 meses, independientemente del tipo de efecto inmunomediado¹⁶¹. En esta misma línea, un metaanálisis que incluye a 9.152 pacientes ha objetivado que la presencia de efectos inmunomediados en piel y glándulas endocrinas en los pacientes afectados de cáncer de pulmón no de células pequeñas y melanoma, se asoció de manera robusta a mejoría en cuanto a supervivencia global y tiempo libre de progresión de enfermedad¹⁶². Este mismo trabajo destaca que dicho beneficio del efecto inmunomediado es mayor en aquellos que reciben bloqueo del eje PD-L1 versus anti CTLA-4. Sin embargo, hay ocasiones en los que la toxicidad no se resuelve por completo y puede impactar en el pronóstico del paciente.

Por ende, es importante poder diferenciar el FRA en el paciente oncológico secundario a inmunoterapia del que es por otros motivos, dadas las posibles implicaciones puede conllevar en términos de mortalidad. Un estudio retrospectivo de 2.563 pacientes que habían sobrevivido más de un año tras el inicio de inmunoterapia demostró que el 13% de ellos presentaban descenso del FG más del 30% o necesidad de TRS a los 471 días (304-782) tras el inicio del tratamiento, siendo por tanto la incidencia de ERC de 6,34 casos por cada 100 pacientes-año; como factores de riesgo se identificaron la edad y los inhibidores de la bomba de protones⁷⁸. Este trabajo objetivó una diferencia significativa entre el descenso del FG 1,4ml/min/1.73m² por año antes del inicio de ICP y de 3,7 ml/min/1.73m² después. Sin embargo, un estudio retrospectivo de 292 pacientes con seguimiento

medio de 15 semanas comparó el FG entre pacientes que habían recibido cisplatino, carboplatino e inmunoterapia en monoterapia sin diferencias significativas entre ellos¹⁶³.

1.3. Relación entre el cáncer y el daño renal

1.3.1. La enfermedad renal como proceso paraneoplásico

El concepto de síndrome paraneoplásico data de 1922 y está basado en que las manifestaciones clínicas de los pacientes no están directamente relacionadas con la carga tumoral, invasión o metástasis, sino que están causadas por la secreción de ciertos productos por las células tumorales, como hormonas, factores de crecimiento, citocinas o antígenos tumorales^{164,165}.

En 1966 se publica el primer caso clínico que relaciona la remisión del síndrome nefrótico con la cirugía del cáncer de colon que padecía el paciente, sugiriendo como mecanismo fisiopatológico el hecho de que las células cancerosas se comportasen como un antígeno y la formación de inmunocomplejos depositados en la membrana basal glomerular causasen el daño renal¹⁶⁶.

En las últimas décadas, se han reportado numerosos casos de nefropatías paraneoplásicas en la literatura científica, proponiéndose distintas hipótesis y teorías. En general, su etiopatogenia depende, por un lado, del propio tumor sólido (factores inmunológicos, depósito de antígenos provenientes del tumor, anticuerpos o inmunocomplejos, desregulación del factor de crecimiento endotelial y MAT asociada al cáncer) y, por otro, de la propia terapia oncológica (nefrectomía, quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia). Asimismo, la presencia de albuminuria en la población con cáncer podría deberse a un fenómeno también paraneoplásico y ser un reflejo del proceso inflamatorio sistémico de estos pacientes o consecuencia del aumento sistémico de citocinas proinflamatorias¹⁸.

Es difícil poder establecer la verdadera prevalencia de lesiones renales paraneoplásicas debido a los numerosos sesgos de confusión como: a) Características demográficas de la población donde ciertas glomerulopatías como

la glomerulonefritis membranosa y el cáncer acontecen en sujetos de mayor edad, b) Sesgo de detección, puesto que en ciertas patologías renales se realiza un screening más agresivo en la búsqueda de neoplasia oculta y c) el propio tratamiento inmunosupresor de la enfermedad renal puede ser potencialmente oncogénico¹⁶⁷.

1.3.2. Histopatología en el paciente con cáncer

En el siglo XX, las biopsias renales realizadas en pacientes con cáncer han sido anecdóticas en la práctica clínica habitual, probablemente debido al limitado pronóstico vital de estos enfermos. Sin embargo, con los nuevos avances en el tratamiento del cáncer y el aumento de supervivencia, ya se estableció en la reunión de expertos en Onconefrología (KDIGO 2020) la necesidad de ampliar el conocimiento de las complicaciones renales en pacientes oncológicos con la generación de biobancos internacionales¹⁴⁰, recomendándose la realización de biopsia renal en estos pacientes.

Las lesiones histológicas en el paciente oncológico pueden deberse a: patología previa a su enfermedad oncológica, fenómeno paraneoplásico, secundaria a la infiltración del propio cáncer en el riñón incluida las metástasis intraglomerulares^{168,169} y secundaria a los fármacos administrados para tratar el cáncer.

Por un lado, en cuanto a patología paraneoplásica, la nefropatía membranosa ha sido clásicamente la lesión renal asociada al cáncer más reportada en la literatura científica, relacionándose sobre todo con la neoplasia de pulmón y gástrica¹⁷⁰. En una serie de 240 pacientes con nefropatía membranosa, la prevalencia de enfermedad oncológica durante el primer año tras la biopsia renal fue del 10% observándose una relación directa entre la respuesta oncológica y la proteinuria¹⁷¹. Otros ejemplos de asociación entre neoplasia de órgano sólido y nefropatía son: a) timoma y la nefropatía por cambios mínimos que coexisten en el 2% de los casos¹⁷², b) GNFyS con el cáncer renal y timoma, c) glomerulonefritis mesangioproliferativa con neoplasia pulmonar, renal y de estómago¹⁷⁰, d) microangiopatía trombótica con

tumores productores de mucina (el gástrico, pulmonar y mama ¹⁷³). En cuanto a la GN IgA, se asoció inicialmente en 1984 con el cáncer de origen otorrinolaringológico (mucosa bucal, tracto respiratorio superior y nasofaríngeo)¹⁷⁴, pero en las últimas revisiones publicadas se ha establecido que el cáncer más frecuentemente asociado es el renal¹⁷⁵.

Por otro lado, las lesiones renales secundarias a fármacos son también muy variadas^{25,74} y se resumen en la **Figura 11**.

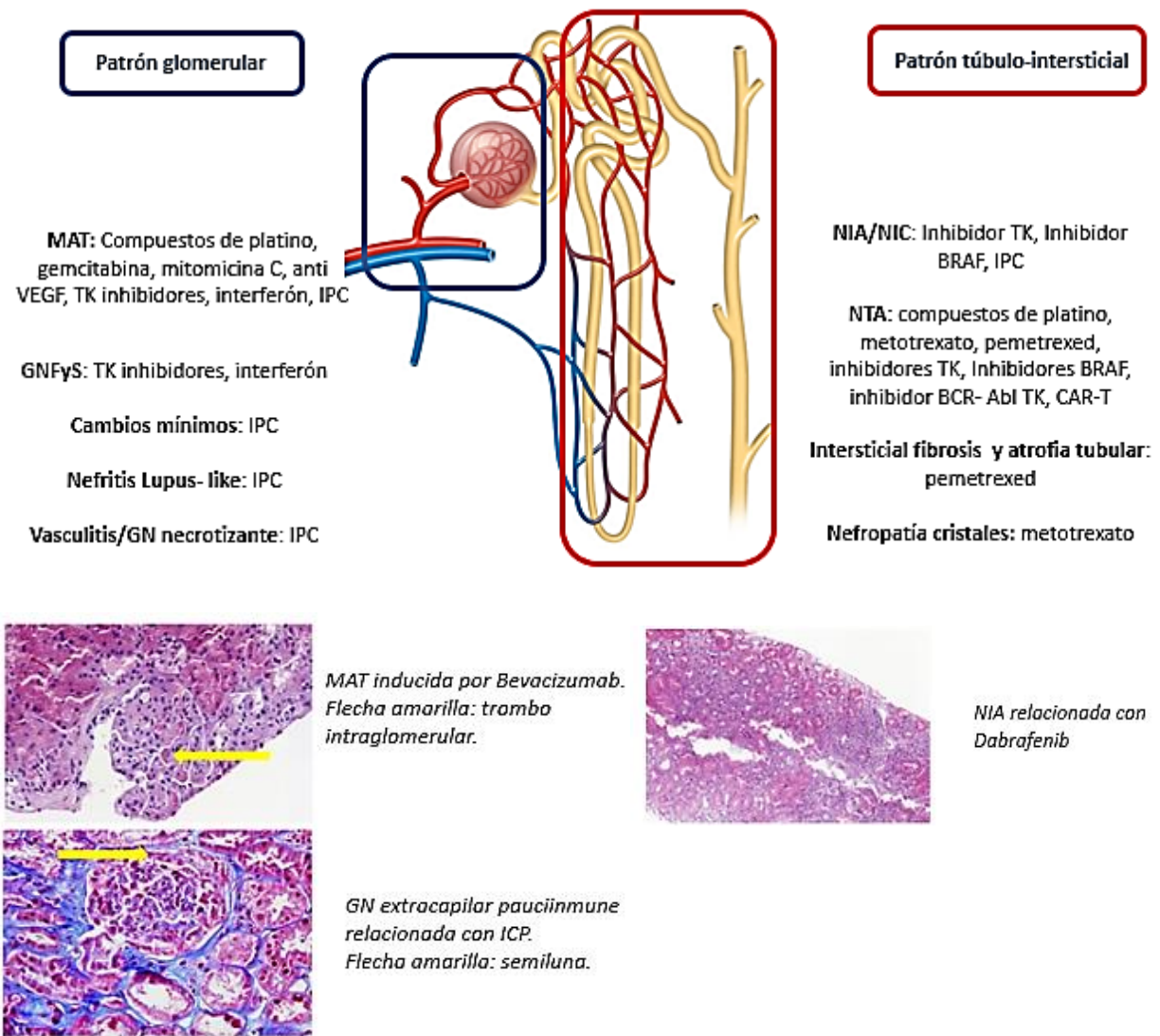


Figura 11. Lesiones histopatológicas más frecuentes asociadas a fármacos antineoplásicos. Adaptado y traducido de Clara García-Carro y cols.⁷⁴.

NTA: Necrosis tubular aguda. GNFyS: Glomerulonefritis Focal y Segmentaria. MAT: microangiopatía trombótica. NIA: Nefritis intersticial aguda. NIC: Nefritis intersticial crónica. IPC: Inhibidores puntos de control. TK inhibidores: inhibidores de tirosín quinasa. Anti VEGF: anti factor de crecimiento endotelial vascular. Inhibidor BRAF: inhibidor de la molécula proto-oncogen B raf. CAR-T: terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos. Inhibidores BCR-Abl: inhibidores gen de fusión BCR-Abl.

Así pues, en la literatura científica existen pocos estudios sobre la afectación renal en la población con una neoplasia de órgano sólido activa o en tratamiento oncoespecífico, bien sean pacientes con función renal previa normal, con disfunción renal conocida previa al tratamiento o portadores de un trasplante renal funcionante. Conocer la etiología del deterioro de la función renal en estos pacientes, así como su evolución y tratamiento resulta cada vez más importante, puesto que la enfermedad neoplásica muestra una tendencia a la cronificación y, en consecuencia, los pacientes con cáncer presentan cada vez más comorbilidades. Entre estas comorbilidades la prevalencia de ERC con FG inferior a 60ml/min alcanza el 20%. Sin duda, se requiere de una revisión de la experiencia acumulada en los últimos años para seguir avanzando en el conocimiento de la compleja interrelación entre cáncer y enfermedad renal.

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de este trabajo de investigación son:

- a) La afectación renal en el cáncer está infradiagnosticada y sus causas son poco conocidas. Es posible que con los nuevos tratamientos oncoespecíficos actuales (inmunoterapia, terapias específicas) las lesiones renales estudiadas mediante biopsia renal sean diferentes a las de la era de la quimioterapia.
- b) El diagnóstico de insuficiencia renal aguda en pacientes afectados de neoplasia activa en el seno del tratamiento con inmunoterapia puede acarrear consecuencias negativas en el pronóstico del paciente.

3. OBJETIVOS

3.1. Primario

Evaluar las causas de insuficiencia renal en los pacientes afectos de cáncer y su repercusión pronóstica.

3.2. Secundarios

- a) Estudiar la patología renal más frecuente asociada al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con cáncer en nuestro medio.
- b) Determinar la incidencia de FRA en pacientes con neoplasia de órgano sólido que reciben inmunoterapia.
- c) Analizar si el paciente con cáncer en tratamiento con inmunoterapia que desarrolla un FRA presenta peor supervivencia en comparación con el paciente con cáncer en tratamiento con inmunoterapia que no desarrolla FRA.
- d) Evaluar el tipo de lesión renal objetivada en una cohorte de pacientes con cáncer de órgano sólido que se someten a biopsia renal.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. Artículo 1

Mónica Bolufer, Diana Oleas, Irene Agraz, Enriqueta Felip, Eva Muñoz, Alejandra Gabaldón, Roxana Bury, Eugenia Espinel, Daniel Serón, Clara Carcía-Carro y María José Soler.

Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience.


Clinical Kidney Journal (2020)

DOI:10.1093/ckj/sfaa008.



ORIGINAL ARTICLE

Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience

Diana Oleas^{1,*}, Mónica Bolufer^{1,*}, Irene Agraz¹, Enriqueta Felip², Eva Muñoz², Alejandra Gabaldón³, Roxana Bury¹, Eugenia Espinel¹, Daniel Serón¹, Clara García-Carro^{1,†} and María José Soler ^{1,†}

¹Department of Nephrology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, ²Department of Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain and ³Department of Pathology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence to: María José Soler; E-mail: m.soler@vhebron.net and Clara García-Carro; E-mail: clara.garcia@vhebron.net; Twitter handle: @PepaSolerR

*D.O. and M.B. share first authorship.

†C.G.-C. and M.J.S. share senior authorship.

ABSTRACT

Background. Checkpoint inhibitors (CPIs) are used to treat solid organ metastatic malignancies. They act by triggering a vigorous immune response against tumoural cells, preventing their proliferation and metastasis. However, this is not a selective response and can cause immune-related adverse events (irAEs). The kidney can potentially be damaged, with an incidence of irAEs of 1–4%. The most frequent type of toxicity described is acute interstitial nephritis (AIN).

Methods. We conducted a study of patients with solid organ metastatic malignancies treated with immunotherapy who developed acute renal injury and underwent kidney biopsy in the last 14 months at the Vall d'Hebron University Hospital.

Results. In all, 826 solid organ malignancies were treated with immunotherapy in our centre, 125 of them (15.1%) developed acute kidney injury (AKI), 23 (18.4% of AKI) visited the nephrology department and 8 underwent kidney biopsy. The most frequent malignancy was lung cancer, in five patients (62%), followed by two patients (25%) with melanoma and one patient (12%) with pancreatic cancer. Four patients (50%) had already received previous oncological therapy, and for the remaining four patients (50%), CPI was the first-line therapy. Five patients (62%) were treated with anti-programmed cell death protein 1, three patients (37%) received anti-programmed death ligand 1 and two (25%) patients were treated in combination with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4. The time between the start of CPI and the onset of the AKI ranged from 2 to 11 months. The most frequent urine findings were subnephrotic-range proteinuria, with a mean protein:creatinine ratio of 544 mg/g (standard deviation 147) and eosinophiluria. All patients were biopsied after being diagnosed with AIN. Three patients (37%) received treatment with pulses of methylprednisolone 250–500 mg/day and five patients (62%) received prednisone 1 mg/kg/day. Seven patients (87%) experienced recovery of kidney function and one patient (12%) progressed to chronic kidney disease.

Conclusions. We report on eight patients with CPI-related AIN diagnosed in the last 14 months at our centre. The novel immunotherapy treatment of metastatic solid organ malignancies carries a higher risk of irAEs. The kidney is one of the

Received: 20.8.2019. Editorial decision: 3.1.2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

most commonly affected organs, frequently presenting as an AIN and exhibiting a favourable response to steroid treatment.

Keywords: AKI, acute interstitial nephritis, checkpoint inhibitors, immunotherapy, kidney biopsy

INTRODUCTION

According to the Global Cancer Observatory, the incidence of cancer worldwide in 2018 was estimated at 18 078 957, resulting in nearly 10 million deaths [1]. In 2015, the World Health Organization reported cancer as the first and second leading causes of death of individuals <70 years of age in most countries. Moreover, with life expectancy progressively increasing, the high prevalence of comorbidities and the globalization of a Western lifestyle (diet, smoking, sedentary lifestyle, etc.), cancer is expected to become the leading cause of death in the coming years [2]. Given the excessive economic and social burdens this represents, the scientific community has been rushing to develop new and more effective therapies. As a result, and under the premise of stimulating the immune system to attack cancer cells, extensive research has been done, resulting in the discovery of cancer immunotherapy about two decades ago. To date, several agents have emerged, including vaccine-based therapies, oncolytic viruses, T cell-directed therapies, bi-specific antibodies and checkpoint inhibitors (CPIs) [3]. Based on the results of many clinical trials, significant improvements in the survival rates of patients treated with these drugs have been observed [4, 5]. Further studies are needed to determine the duration of this effect, possible resistance mechanisms and side effects.

The tumoural microenvironment has many ways of escaping the recognition of the immune system, which allows for its growth and dissemination, resulting in metastasis. An important mechanism is the expression of ligands for inhibitory receptors like cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 (PD-1) on T cells and other immune cells causing a downregulation of its activation. Here lies the rationale for CPIs, which bind to CTLA-4 and PD-1 to activate immune cells from a quiescent state, triggering a vigorous response against tumoural cells [3]. However, this mechanism is not selective and has the potential to suppress tolerance to self-antigens, thus increasing the risk of immune-related adverse events (irAEs). Although any organ can be involved, the most commonly affected organs are the skin, gastrointestinal tract, endocrine glands and the liver, comprising an incidence of 15–90% [6, 7]. With regards to the kidney, a meta-analysis of 48 clinical trials demonstrated an incidence of 2–4%, and higher if combination therapy is used [6, 8]. However, recent series have reported an incidence as high as 29% [9]. The most common kidney lesion associated with CPIs is acute interstitial nephritis (AIN). Nonetheless, immune complex-mediated glomerulonephritis, podocytopathies, thrombotic microangiopathy and electrolyte disturbances have also been described [10]. Our objective was to study biopsy-proven renal diseases secondary to CPIs in our centre in the last 14 months.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study of patients with metastatic solid organ malignancies treated with CPIs in a period of 14 months at Vall d'Hebron University Hospital. We found 125 patients who developed AKI based on the Acute Kidney Injury Network

(AKIN) criteria. A total of 826 solid organ malignancies were treated with CPIs in our centre; 125 patients (15.1%) developed an AKI, 23 patients (18.4% of AKI) visited the nephrology department and 8 patients underwent kidney biopsy. Subsequently, data that included gender, age, ethnicity, comorbidities, current medication [with special emphasis in non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), proton pump inhibitors (PPIs), angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers], type of malignancy, type of oncological treatment, first and last dose of CPI, class of CPI, number of cycles received, extrarenal irAEs, baseline renal function, stage of AKI at presentation, sediment findings, proteinuria, urine cytology, serological information, renal biopsy diagnosis and treatment were recorded.

Renal biopsy techniques included light microscopy (haematoxylin and eosin and saffron, periodic acid–Schiff and Masson's trichrome), immunofluorescence and immunohistochemistry. Two biopsy cores were obtained under ultrasound guidance using a 16-gauge needle, with the cores containing at least one glomerular and one arterial profile and sufficient tubulointerstitial tissue.

A follow-up time of at least 3 months was used to establish renal function recovery or progression to chronic kidney disease (CKD) according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines.

RESULTS

A total of 826 solid organ malignancies were treated with CPIs in our centre; 125 patients (15.1%) developed an AKI and 23 patients (18.4% of AKI) visited the nephrology department. Eight patients who visited the nephrology clinic (34.8%) with metastatic solid organ malignancies under treatment with CPIs underwent renal biopsy over the study period. The male:female ratio was 1:1. The median age was 67 years, all patients were Caucasian, the most prevalent comorbidity was hypertension (50%) and one patient had type 2 diabetes (12%). Five patients (62%) had a history of either NSAIDs or PPI use. Most of the patients (62%) had metastatic lung cancer; the remaining had melanoma (12%) or pancreatic cancer (12%). Four patients (50%) had previously received other types of oncological treatment without remission. For the other 50%, CPIs represented the first line of treatment. The immunotherapies used were the following: five patients (62%) were treated with anti-PD-1, one (12%) in combination with an anti-CTLA-4; three patients (37%) were treated with anti-PD-L1, one (12%) in association with an anti-CTLA-4. Three patients presented with irAEs: one patient (12%) had previously been diagnosed with immune-mediated esophagitis and two patients (24%) presented with arthralgias related to CPI treatment.

Seven patients (87%) had normal baseline kidney function and one patient had CKD Stage 3a. The time between the CPI administration and the presentation of kidney disease ranged from 2 to 11 months [mean 5.8 months (SD 3.5)]. Two patients who were treated with an anti-PD-L1 had the earliest observable onset. Regarding the presentation, six patients (75%) met AKIN Stage 3 criteria and the other two showed AKIN Stages 2 and 1.

None of the patients required renal replacement therapy. The prevailing urine findings were subnephrotic proteinuria in seven patients (87%) with a mean urine protein:creatinine ratio of 544 mg/g (SD 147) and eosinophiluria in five patients (62%). One patient (12%) exhibited eosinophilia. Two patients (25%) had microscopic isomorphic haematuria. The serologic tests demonstrated metabolic acidosis in five patients (62%); characteristically, one of these patients had persistent hypokalaemia with urine and blood findings compatible with renal tubular acidosis type I (RTA). No other electrolyte disturbances were observed. The autoimmunity laboratory workup was negative and complement levels and immunoglobulins were normal. Each patient had a diagnosis of AIN when biopsied (Figure 1). No significant changes in the glomerular compartment were seen. No immunoglobulins or complement deposits were observed on immunofluorescence or immunohistochemistry. No granulomas were observed.

Three patients (37%) received intravenous methylprednisolone pulses for the first 3 days after being diagnosed. Two patients were given 500 mg/day and one patient was given 250 mg/day. The other five patients (62%) started treatment with oral prednisone 1 mg/kg/day. For each of the patients, the management approach included a full oral dose of prednisone for 1.5 weeks in five patients (62%) and a longer period for the remaining three patients (37%), which ranged from 3 to 5 weeks. Subsequently, prednisone was tapered from 5 to 10 mg/week. At the end of the follow-up, two patients (25%) had finished treatment. One patient completed 6 months of steroids and the other 4 months. The remaining patients are still receiving prednisone. Seven patients (87%) stopped their CPI treatment since the AKI diagnosis—none of which have restarted. A patient who had been administered steroids stopped after 14 weeks of treatment and demonstrated kidney function recovery, but exhibited a recurrence 8 weeks later. The patient received three pulses of methylprednisolone 250 mg/day, followed by oral prednisone.

At the 3-month follow-up, seven patients (87%) presented with complete recovery of kidney function, including the patient who exhibited a recurrence during steroid tapering. Only one patient (12%) progressed to CKD. Table 1 shows a summary of the baseline characteristics of the patients and oncological diseases. Table 2 summarizes clinical features at the time of AKI presentation and outcome.

DISCUSSION

Novel immunotherapy has considerably increased the survival rate of patients with solid organ malignancies, at the cost of a variety of irAEs. Virtually any organ can be affected, with the most common irAEs involving the skin, gastrointestinal tract, endocrine system, liver and kidneys, with incidences of 36, 18, 13, 1–9 and 1–4%, respectively [7]. However, recent studies have shown a higher incidence of renal irAEs—up to 29% [9]. In general terms, the exact physiopathological mechanism of damage in the kidney has not yet been established, although it seems that a few mechanisms might be involved. The most plausible hypothesis is the production of autoantibodies against kidney tissue, anti-tumour T-cell-mediated damage due to cross-reactivity with healthy kidney components, previous loss of tolerance of drug-specific effector T-cells by drugs known to cause immune-mediated kidney injury (such as NSAIDs or PPIs) and an inflammatory lesion due to cytokines and chemokines produced by T-cell activation [11]. Wolchok *et al.* [12] studied whether a genetic predisposition to immune-related AEs was present in patients with melanoma treated with ipilimumab,

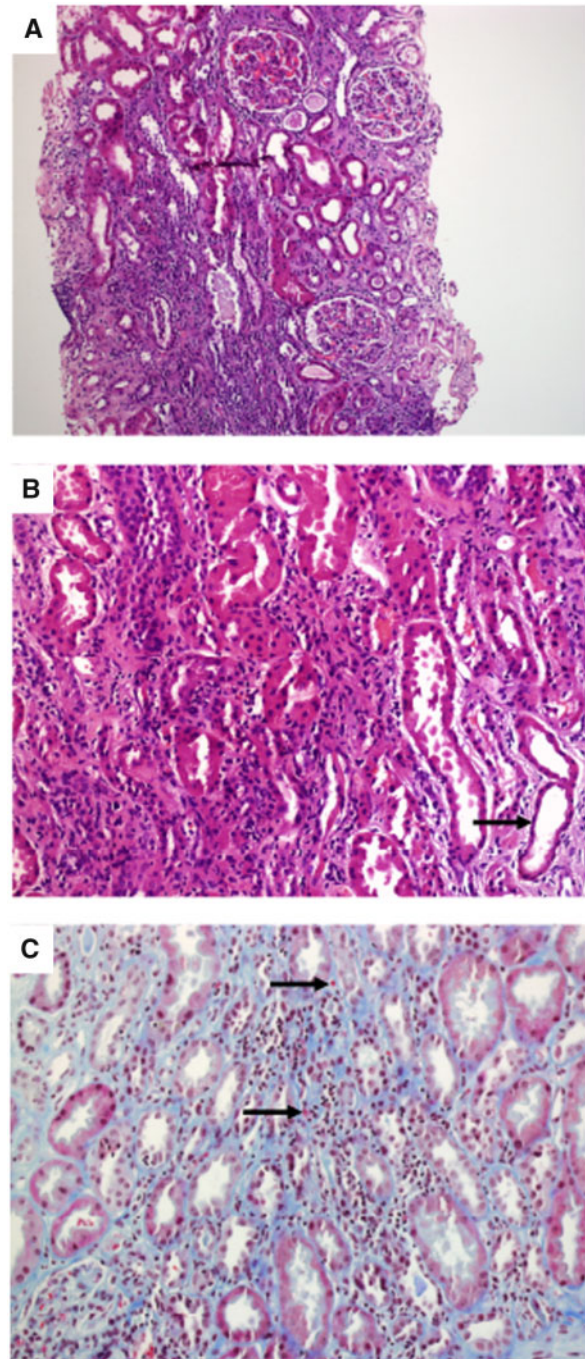


FIGURE 1: Kidney biopsy findings (Patient 1). (A) Tubulo-interstitial inflammatory infiltrates and no structural abnormalities in the glomeruli are observed (haematoxylin and eosin, $\times 10$). (B) Predominantly monocyctic inflammatory infiltrates in the interstitial compartment. Tubular epithelium simplification suggesting acute tubular injury (arrow) (haematoxylin and eosin, $\times 20$). (C) Inflammatory cells in the basolateral aspect of the tubular epithelium (arrow), scattered eosinophils in the interstitium (Masson's trichrome, $\times 20$).

but they did not find any association with human leucocyte genotypes.

As previously mentioned, the most commonly reported nephrotoxicity presentation was AIN, and less frequently, immune-mediated glomerulonephritis, podocytopathies and thrombotic microangiopathy. Surprisingly, the time of onset can vary depending on the type of CPI used for treatment:

Table 1. Baseline characteristics of the patients, the oncological disease, the AKI presentation and outcome

Patient number	Age/gender/ race	Comorbidities	Malignancy	Type of CPI and duration	Baseline serum		
					creatinine (mg/dL)	Cancer outcome	Non-renal irAEs
1	59/F/C	GERD	Lung	Anti-CTLA-4 and anti PD-L1 (four cycles)	0.7	PD	No
2	67/F/C	GERD	Pancreas	Anti-PD-L1 and MEK inhibitor (two cycles)	0.8	PD	No (fever)
3	83/F/C	HT, dyslipidaemia	Melanoma	Anti-PD-1 and anti-LAG-3 antibody (three cycles)	0.7	CR	Arthralgia
4	85/M/C	DM, HT, dyslipidaemia, GERD, CKD	Lung	Anti-PD-1 and anti-cMET antibody (seven cycles)	1.3	PD	No
5	68/F/C	HT, GERD	Lung	Anti-PD-1 (three cycles)	1.1	SD	No
6	63/M/C	GERD	Lung	Anti-PD-L1 (one cycle)	0.9	PR	Arthralgia
7	75/M/C	GERD, HT	Melanoma	Anti-PD-1 and EGFR inhibitor (one cycle)	0.9	CR	Esophagitis
8	61/M/C	–	Lung	Anti-PD-1 and RAS inhibitor (five cycles)	0.9	PD	No

CR, complete response; GERD, Gastroesophageal reflux disease; HT, Hypertension; MEK, mitogen-activated protein; PD, partial disease; PR, partial response; SD, stable disease.

CTLA-4 antagonist toxicity can start as early as 6–12 weeks after its initiation; in contrast, PD-1 inhibitors may take 3–6 months to provoke kidney injury. This difference can be explained by the fact that CLTA-4 acts on T lymphocytes at an early stage, triggering an activation and proliferation of T cells while reducing T-regulatory cells. On the other hand, PD/PLD1 activates peripheral T cells inducing a more tumour-specific response [3]. It is worth mentioning that this damage can also be developed once the drug has been stopped [7, 13]. The largest series of biopsy-proven nephropathies associated with the use of an anti-PD-1 (pembrolizumab) reported 12 patients who exhibited a kidney lesion with a median time of onset of 9 months (range 1–24). In contrast to our study, three types of damage were observed on kidney biopsy: AIN, acute tubular damage and minimal change disease [14]. We did not have electron microscopy available for our biopsy samples.

In this article, we reported eight cases of biopsy-proven AIN in patients with solid organ metastatic malignancies treated with CPIs. We did not find gender predominance, in contrast to other larger series, which have found a white male predominance [10]. The median age of patients was 67 years. The most prevalent comorbidities were hypertension and diabetes mellitus. Most patients had ongoing treatment with PPIs and some had taken NSAIDs, which possess the potential to act as nephritogenic drugs, producing drug-specific T cells that, after being left in a quiescent state by regulatory mechanisms like PD-1 receptors, are reactivated by CPIs [9]. In concordance with other series, the main urinary findings were subnephrotic proteinuria and eosinophiluria [10]. A large number of our patients had metabolic acidosis with a high anion gap; however, one patient presented with persistent normal anion gap metabolic acidosis and hypokalaemia. Further workup led to the diagnosis of a tubular acidification deficit concordant with RTA. Drug-related and autoimmune aetiologies were ruled out. An adequate response to discontinuing the CPI, potassium, bicarbonate replacement and steroid was seen. Three similar cases have been described in the literature favouring immune-mediated damage of the distal tubule proton pump secondary to CPI treatment [15–17].

After ruling out other potential aetiologies like contrasts, medications and volume status, and having the biopsy diagnosis of AIN, all of our patients discontinued the CPI treatment and received induction therapy with steroids. The more severe cases of AKI Stage 3 were treated with intravenous methylprednisolone and those with AKI Stage 2 or 1 received oral

prednisone. According to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines, steroids should be administered when a Grade 2 toxicity (creatinine 2–3 times above baseline) is established. Likewise, a kidney biopsy should be considered with Grade 3 toxicity (creatinine >3 times above baseline or >4 mg/dL) [18]. On the other hand, Perazella and Sprangers [19] established an algorithm that suggests starting steroids in AKI Stage 2/3 if other aetiologies have been excluded and if the patient has other irEAs, sterile pyuria and/or white blood cell cast; otherwise it is suggested to wait until the kidney biopsy diagnosis. We have maintained oral prednisone in our patients for up to 6 months with a strict, monitored tapering schedule—an analogous approach has been suggested in other studies. Previous series of cases have shown that prolonged steroid treatment is related with better renal outcome than conservative management or shorter therapeutic schedules [13].

The majority of our patients experienced kidney function recovery with steroid treatment, but one patient progressed to CKD. A similar rate of recovery has been described in the literature with AIN induced by CPIs [10]. Moreover, immune-mediated glomerulonephritis, podocytopathies or thrombotic microangiopathy could have the requirement of stronger immunosuppressive therapy. Mycophenolate mofetil, cyclosporine, infliximab and other agents have been used with variable results [10]. In one case we observed a relapse of AIN after completing 14 weeks of steroid therapy—the patient was treated with pulses of methylprednisolone, with kidney function recovery. It has been proposed to reinstate CPIs on an individualized decision, balancing the risks and benefits on a case-by-case basis [19]. More studies are needed to evaluate the efficacy of low-dose prednisone when CPI reintroduction for treating the cancer is needed.

In 2018, the ASCO published guidelines for the management of irAEs [18]. More recently, Perazella and Sprangers [19] developed an algorithm that considers treatment with steroids and kidney biopsy at earlier AKI stages compared with the ASCO guidelines, especially if the patient has evidence of irAEs involving other organs, pyuria and/or white blood cells casts.

The main limitations of the study are the small sample size and the inability to report the specific type of CPI that each patient received because of confidentiality agreements with the respective sponsor of the clinical trials. All of the reported patients were included in clinical trials.

In conclusion, all of our organ biopsied patients treated with CPIs were diagnosed of AIN. Thus we recommend obtaining a biopsy

Table 2. Clinical features and treatment of AKI

SCr at AKI presentation (mg/dL)	Urine sediment	UPCR (mg/g)	Autoimmunity	Nephrotoxic drugs	Electrolytic disturbances	Kidney biopsy diagnosis	Induction treatment	Steroid tapering	Renal outcome
1	Eos Leuk	680	C3/C4 normal ANA (+)(1/80) Anti-DNA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	Ibuprofen, omeprazole	Hypokalaemia and normal anion gap metabolic acidosis (RTA)	AIN	1 mg/kg/day	Time on steroids: 5.5 months Total AD: 3.7 g AD Month 1: 1350 mg AD Month 2: 712.5 mg AD Month 3: 385 mg	Recovery
2	Eos Leuk Hem	741	No available data	Omeprazole	-	AIN	1 mg/kg/day	Time on steroids: 3 months Total AD: 2 g AD Month 1: 1050 mg AD Month 2: 770 mg AD Month 3: 180 mg	Recovery
3	Eos Leuk	475	C3/C4 normal ANA (+)(1/80) Anti-DNA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	-	-	AIN	1 mg/kg/day	Time on steroids: 3 months Total AD: 2.5 g AD Month 1: 1400 mg AD Month 2: 700 mg AD Month 3: 400 mg	Recovery, but re-lapse at Month 3 after steroid tapering
4	Eos Leuk	230	No available data	Omeprazole	Elevated anion gap metabolic acidosis	AIN	1 mg/kg/day	Time on steroids: 2.2 months Total AD: 2.5 g AD Month 1: 1100 mg AD Month 2: 750 mg AD Month 3: 200 mg	Recovery
5	Leuk	519	C3/C4 normal ANA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	Omeprazole	Elevated anion gap metabolic acidosis	AIN	1 mg/kg/day	Time on steroids: 7 months Total AD: 2.6 g AD Month 1: 1400 mg AD Month 2: 450 mg AD Month 3: 210 mg	Recovery
6	Leuk	624	C3/C4 normal ANA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	Ibuprofen, omeprazole	-	AIN	500 mg/day × 3	Time on steroids: 1.5 months Total AD: 1.7 g AD Month 1: 1350 mg AD Month 2: 320 mg	CKD

(continued)

Table 2. (continued)

SCR at AKI presentation (mg/dL)	Urine sediment	UPCR (mg/g)	Autoimmunity	Nephrotoxic drugs	Electrolytic disturbances	Kidney biopsy diagnosis	Induction treatment	Steroid tapering	Renal outcome
7	Leuk Hem	485	C3/C4 normal ANA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	Omeprazole	Elevated anion gap metabolic acidosis	AIN	250 mg/day × 3	Time on steroids: 6 months Total AD: 4.5 g AD Month 1: 1250 mg AD Month 2: 1250 mg AD Month 3: 975 mg	Recovery
8	Eos Leuk Hem	600	C3/C4 normal ANA (-) ANCA (-) Anti-GBM (-)	-	-	AIN	500 mg/day × 3	Time on steroids: 4 months Total AD: 3.1 g AD Month 1: 2775 mg AD Month 2: 125 mg AD Month 3: 75 mg	Recovery

SCR: serum creatinine; UPCR: urine protein:creatinine ratio; Eos: eosinophilia; Leuk: leucocyturia; Hem: haematuria; ANA: anti-nuclear antibody; ANCA: anti-neutrophilic cytoplasmic antibody; anti-GBM: anti-glomerular basement membrane antibody; RTA, renal tubular acidosis; AD: accumulated data.

if irAEs involving the kidney are suspected, not only to confirm the diagnosis, but also to establish a treatment and prognosis given the fact that many of these patients carry an important comorbidity that could have an impact on renal survival. In the same line, basal kidney function should be checked before starting immunotherapy and during treatment. These strategies will allow the clinician to provide an early diagnosis and treatment of AIN and subsequently avoid the development of CKD.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are current recipients of research grants from the Fondo de Investigación Sanitaria-Feder, ISCIII (PI17/00257) and Redinren (RD16/0009/0030). M.B. performed this work as the basis of her thesis at the Department de Medicina of Universitat Autònoma de Barcelona.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M.J.S. reports conflicts of interest with NovoNordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca and Esteve. The results presented in this article have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

REFERENCES

- World Health Organization. *Global Health Observatory*. Geneva: World Health Organization, 2018. <http://who.int/gho/database/en/> (30 May 2019, date last accessed)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424
- Osipov A, Murphy A, Zheng L. From immune checkpoint to vaccines. The past, present and future of cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res* 2019; 143: 63–144
- Hamid O, Robert C, Daud A et al. Five-year survival outcomes in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30: 582–588
- Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1558–1568
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockage dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559–574
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158–168
- Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C et al. Programmed cell death protein inhibition is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 108–117
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN et al.; on behalf of Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune check point inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017; 45: 160–169
- Mamlouk O, Selamet U, Machado S et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single center experience. *J Immunother Cancer* 2019; 6: 7

11. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2039–2052
12. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun* 2010; 10: 9
13. 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
14. Izzidine H, Mathian A, Champiat S et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019; 12: 81–88
15. El Bitar S, Weerasinghe C, El-Charabaty E et al. Renal tubular acidosis an adverse effect of PDI inhibitor immunotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2018; 2018: 1–3
16. Balakrishna P, Villegas A. Hypokalemic paralysis secondary to immune checkpoint inhibitor therapy. *Case Rep Oncol Med* 2017; 11: 1–4
17. Charmetant X, Teuma C, Lake J et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: when distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J* 2019; 1–4. doi: 10.1093/ckj/sfz051
18. Brahmer JR, Lancchetti C, Schneider BJ. 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
19. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1077–1079

4.2. Artículo 2

Mónica Bolufer, Clara Carcía-Carro, Roxana Bury, Zaira Castañeda, Eva Muñoz, Enriqueta Felip, David Lorente, Maria Josep Carreras, Alejandra Gabaldón, Irene Agraz, Daniel Serón y María José Soler.


Acute kidney injury as a risk factor for mortality in oncological patients receiving checkpoint inhibitors.

Nephrology Dialysis Transplantation (2021)

DOI:10.1093/ndt/gfab034.



Acute kidney injury as a risk factor for mortality in oncological patients receiving checkpoint inhibitors

Clara García-Carro^{1,*}, Mónica Bolufer^{1,*}, Roxana Bury¹, Zaira Castañeda¹, Eva Muñoz², Enriqueta Felip², David Lorente³, María Josep Carreras⁴, Alejandra Gabaldon⁵, Irene Agraz¹, Daniel Serón¹ and María José Soler ¹

¹Nephrology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain, ²Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain, ³Urology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain, ⁴Pharmacy Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain and ⁵Pathology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain

Correspondence to: María José Soler; E-mail: m.soler@vhebron.net and Clara García-Carro; E-mail: claragarciacarro@hotmail.com

*These authors share first authorship.

ABSTRACT

Background. Checkpoint inhibitors (CPIs) have drastically improved metastatic cancer outcomes. However, immunotherapy is associated with multiple toxicities, including acute kidney injury (AKI). Data about CPI-related AKI are limited. Our aim was to determine risk factors for CPI-related AKI as well as its clinical characteristics and its impact on mortality in patients undergoing immunotherapy.

Methods. All patients under CPI at our centre between March 2018 and May 2019 and with a follow-up through April 2020 were included. Demographic, clinical and laboratory data were collected. AKI was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines. We performed a logistic regression model to identify independent risk factors for AKI and actuarial survival analysis to establish risk factors for mortality in this population.

Results. A total of 759 patients were included, with a median age of 64 years. A total of 59% were men and baseline median creatinine was 0.80 mg/dL. The most frequent malignancy was lung cancer and 56% were receiving anti-programmed death protein 1 (PD-1). About 15.5% developed AKI during the follow-up. Age and baseline kidney function were identified as independent risk factors for CPI-related AKI. At the end of follow-up, 52.3% of patients had died. The type of cancer (not melanoma, lung or urogenital malignance), type of CPI (not cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, PD-1, programmed death-ligand 1 or their combination) and the presence of an episode of AKI were identified as risk factors for mortality.

Conclusions. A total of 15.5% of patients under immunotherapy presented with AKI. A single AKI episode was identified as

an independent risk factor for mortality in these patients and age and baseline renal function were risk factors for the development of AKI.

Keywords: acute kidney injury, checkpoint inhibitors, mortality, onconeurology

ADDITIONAL CONTENT

An author video to accompany this article is available at: https://academic.oup.com/ndt/pages/author_videos.

INTRODUCTION

Cancer is expected to become the leading cause of death in the coming years [1]. Around 2 decades ago, the scientific community began rushing to develop new and more effective therapies against oncologic diseases. As a result, and under the premise of stimulating the immune system to attack cancer cells, extensive research has been done, resulting in the discovery of immunotherapy. Several agents have emerged (vaccine-based therapies, T-cell-directed therapies, etc.) [2], but immune checkpoint inhibitors (CPIs) have revolutionized the treatment of a huge spectrum of malignancies [3, 4]. A significant improvement in the survival rate of patients treated with these drugs has been observed [5, 6]. CPIs enhance tumour-directed immune responses by binding with inhibitory receptors such as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) and the programmed death protein 1 (PD-1) or its ligand programmed death-ligand 1 (PD-L1) on T cells and other immune cells, causing a downregulation of its activation. CPIs bind to CTLA4, PD-1 or PD-L1 to prevent

KEY LEARNING POINTS

What is already known about this subject?

- Immunotherapy has extraordinarily increased survival of patients with metastatic malignancies but is related to potentially serious immune-related adverse events.
- Acute kidney injury (AKI) occurs in 13–29% of patients under immunotherapy.
- Data about risk factors for AKI development and the relation that exists between AKI and mortality are not conclusive.

What this study adds?

- This study describes the clinical characteristics of AKI in a large cohort of patients treated with immunotherapy.
- This study discusses the risk factors for the development of AKI in patients under immunotherapy.
- This study found for the first time that the development of a single episode of AKI while patients are on immunotherapy treatment increases their risk for mortality.

What impact this may have on practice or policy?

- Preparing clinical oncologists for the impact that kidney injury may have in this group of patients.
- Strict monitoring of kidney function in patients at high risk for AKI.
- Quick referral to nephrology for early diagnosis and treatment with the purpose of minimizing chronic kidney disease that could compromise future oncospecific treatments.

the deactivation of T cells, favouring a response against tumour cells.

CPI mechanisms are not selective, and these drugs have the potential to cause autoimmune phenomena known as immune-related adverse events (irAEs). The most commonly affected organs are the skin, gastrointestinal tract, endocrine glands and the liver, comprising an incidence of 15–90% [7, 8]. Renal events are less frequent, but acute kidney injury (AKI) incidence has increased to 13–29% [9], given the fact that CPI use has become more ordinary. The most common kidney lesion that has been associated with CPI use is an acute immune-mediated interstitial nephritis [10, 11] that exhibits favourable response to steroids. This pathological entity seems not to have the same clinical behaviour as classical interstitial nephritis related to other drugs, suggesting potential differences in the pathological pathways that are not yet completely understood [12].

Data about CPI-related AKI are scarce and not conclusive. While Cortazar *et al.* [13] identified impaired basal kidney function, previous treatment with proton pump inhibitor (PPI) and a combination of CPI as risk factors for AKI, in other series AKI was associated only with other irAEs and hypertension [14]. Furthermore, in the series by Meraz-Muñoz *et al.* [14], AKI was not associated with an increased risk of mortality, while Cortazar *et al.* [13] found that patients with no kidney recovery after AKI had an increased mortality when compared with patients who did not develop AKI.

We conducted a study with the aim of determining the independent risk factors for development of AKI, clinical characteristics of AKI in a large cohort of CPI-treated patients in a real-world scenario and the impact of AKI as a risk factor for mortality in this population.

MATERIALS AND METHODS

This was a single-centre retrospective study of patients with solid organ malignancies treated with CPI (one drug or a combination of different drugs) at Vall d'Hebron University Hospital between March 2018 and May 2019. Patients were followed up until April 2020. All patients >18 years of age were eligible except those with end-stage kidney disease or with previous kidney transplant.

Data were obtained from oncological infusion records by nephrologists who reviewed the medical records of all patients. All data were pseudo-anonymized. Data collected from each patient included demographics, longitudinal serum creatinine and other laboratory parameters, type of neoplasia, type of CPI during the study period and previous treatment with CPI, as well as survival during the study period. Baseline creatinine was defined as the last available creatinine before starting CPI during the study period. In patients who developed AKI, treatment with steroids and kidney function evolution were also registered. The Ethical Committee of Vall d'Hebron University Hospital approved the study protocol [PR(AG)260/2019].

AKI was defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria, as well as its severity (Stages 1, 2 and 3). A follow-up time of at least 3 months was used to establish renal function recovery or progression to chronic kidney disease (CKD) according to the KDIGO guidelines.

Data were analysed using SPSS Statistics version 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Results were expressed as frequencies for categorical variables and as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for continuous variables. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to determine

Table 1. Baseline characteristics and univariate analysis comparing AKI and no AKI patients

Clinical and demographic parameters	Cohort (n=759)	AKI (n=118)	No AKI (n=641)	P-value
Age (years), median (IQR)	64 (55–71)	66 (59–72)	63 (54–70.5)	0.010
Gender (male), n (%)	449 (59.19)	78 (66.10)	371 (57.88)	0.0949
Baseline creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.80 (0.66–0.97)	0.88 (0.72–1.08)	0.78 (0.64–0.95)	<0.0001
Baseline creatinine >1 mg/dL, n (%)	170 (22.40)	41 (34.75)	129 (20.12)	0.0005
Diabetes mellitus (yes), n (%)	99 (13.04)	21 (17.78)	78 (12.16)	0.0953
Obesity (yes), n (%)	126 (16.60)	14 (11.86)	112 (17.41)	0.11
Hypertension (yes), n (%)	319 (42.03)	64 (54.24)	255 (39.78)	0.0035
Type of malignance, n (%)				0.9975
Melanoma	80 (10.54)	12 (10.17)	68 (10.61)	
Lung	239 (31.49)	38 (32.20)	201 (31.37)	
Urogenital tract	156 (20.55)	24 (20.34)	132 (20.59)	
Other	284 (37.42)	44 (37.29)	240 (37.44)	
Type of CPI, n (%)				0.5740
CTLA4	9 (1.19)	2 (1.69)	7 (1.09)	
PD-1	422 (55.60)	60 (50.85)	362 (56.47)	
PD-L1	207 (27.27)	34 (28.81)	173 (26.99)	
CTLA4 + PD-1/PD-L1	88 (11.59)	14 (11.86)	74 (11.54)	
Other/other combinations	33 (4.35)	8 (14.75)	25 (39.00)	
Treatment with >1 CPI drug before the study period, n (%)	171 (22.53)	32 (27.12)	139 (21.68)	0.1942

Table 2. Risks factors for AKI in patients under CPI treatment

	Odds ratio	95%CI	P-value
Age (years)	1.019	1.000–1.037	0.0472
Gender (male)	1.009	0.643–1.585	0.9672
Baseline creatinine (mg/dL)	3.460	1.710–7.003	0.0006

Table 3. Risk factors for AKI in patients under CPI treatment adjusted also by hypertension

Risk factors	OR	95% CI	P-value
Age (years)	1.013	0.06–0.088	0.1783
Gender (male)	1.027	0.653–1.615	0.9097
Hypertension (yes)	1.383	0.895–2.137	0.1445
Baseline creatinine (mg/dL)	3.312	1.635–6.712	0.0009

whether quantitative variables were normally distributed. For comparison of means between two groups, Student's *t* or Mann–Whitney *U* test was used, depending on the distribution of the variable. Univariate and multivariate logistic regression were used to identify AKI risk factors and Cox survival analysis to identify risk factors associated with mortality. The hazard ratio (HR) for mortality and the 95% confidence interval (CI) were reported. Two-sided *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

During the study period, 821 patients received CPI at our centre and were screened to be included in the study. A total of 62 patients were excluded due to their medical records being duplicated. Finally, 759 patients were included in the study. Baseline characteristics are shown in Table 1. The median age was 64 years (IQR 55–71) and 59.2% of patients were men. A total of 31.5% presented with lung cancer and 20.6% with urogenital cancer and 10.6% with melanoma. PD-1 was the most frequent

type of CPI used (55.6% of patients) and 22.5% patients had received another CPI drug previous to the study period. The median baseline creatinine was 0.80 mg/dL (IQR 0.66–0.97) and 22.4% of patients had a baseline creatinine >1 mg/dL. The median follow up was 14.9 months (IQR 6.69–23.12).

A total of 118 (15.5%) patients developed AKI during the study period. Patients who developed AKI were similar to patients who did not in terms of gender, presence of diabetes mellitus, obesity, type of malignancies and type of CPI. However, those who developed AKI were older [66 years (IQR 59–72) versus 63 (54–70.5); *P* = 0.01], had a worse baseline creatinine [0.88 mg/dL (IQR 0.72–1.08) versus 0.78 (0.64–0.95); *P* < 0.0001] and presented with increased hypertension history (54.24% versus 39.78%; *P* = 0.0035) (Table 1). Furthermore, in a multivariate model adjusted by age and gender, age and baseline creatinine were identified as independent risk factors for AKI. When hypertension was included in this model, only baseline renal function remained as a risk factor for AKI in CPI-treated patients, probable because elderly patients were also the ones who presented more frequently with hypertension. Interestingly, the strongest predictor for AKI in CPI-treated patients was baseline creatinine in both analyses (Tables 2 and 3).

At the diagnosis of AKI, the median peak creatinine was 1.75 mg/dL (IQR 1.37–2.53) and 88.14% of patients (*n* = 104) presented with leukocyturia and 79.7% (*n* = 94) with haematuria. Two patients required renal replacement therapy at the time of AKI diagnosis and renal recovery was not achieved. A total of 58.5% developed AKI Stage 1 and 41.5% AKI Stages 2 or 3. The median time to AKI after starting CPI was 3.5 months (IQR 1.46–8.22). Four patients presented with AKI as a consequence of obstructive uropathy. Only 22 (18.6%) patients were referred to a nephrologist consultant. Ten patients (8.5%) underwent a kidney biopsy: nine biopsies showed acute interstitial nephritis and one endocapillary proliferative glomerulonephritis. All patients who underwent a kidney biopsy developed

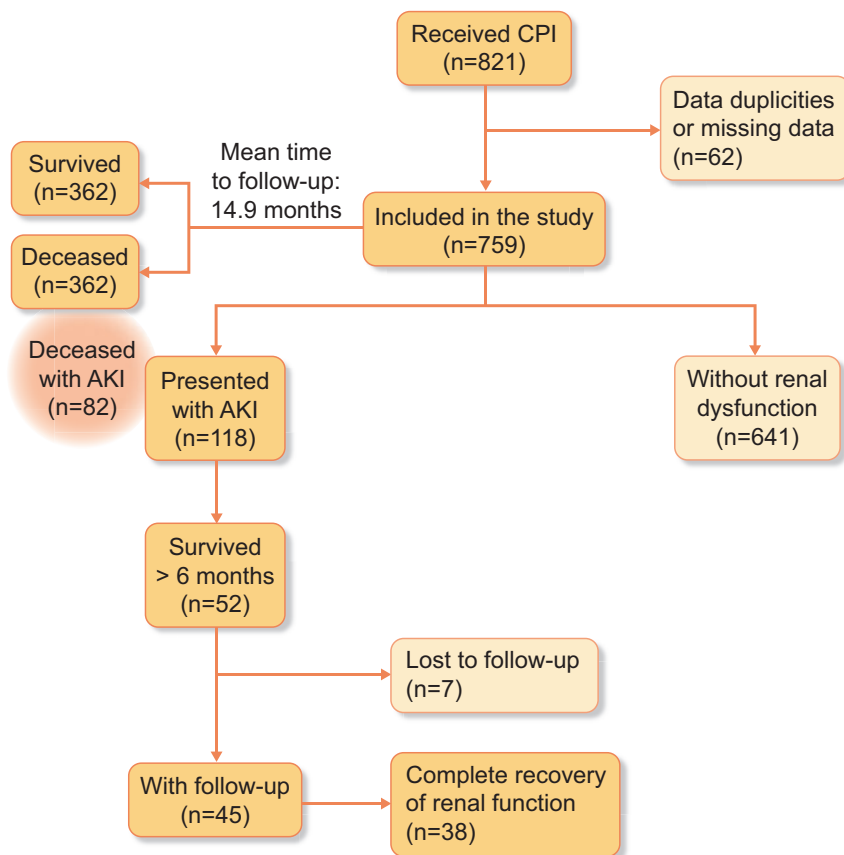


FIGURE 1: Flow chart.

Table 4. Univariate analysis comparing characteristics of patients who died and patients who survived during the follow-up

Characteristics	Death (n = 397)	Survival (n = 362)	P-value
Age (years), median (IQR)	64 (54–71)	64 (56–70)	0.6443
Gender (male), n (%)	236 (59.45)	213 (58.84)	0.8653
Baseline creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.78 (0.64–0.95)	0.81 (0.67–0.99)	0.0739
Type of malignancy, n (%)			0.0005
Melanoma	30 (7.56)	50 (13.81)	
Lung	121 (30.48)	118 (32.60)	
Urogenital tract	73 (18.39)	83 (22.93)	
Other	173 (43.58)	111 (30.66)	
Type of CPI, n (%)			0.0005
CTLA4	5 (1.26)	4 (1.10)	
PD-1	201 (50.63%)	221 (61.05)	
PD-L1	116 (29.22)	91 (25.14)	
CTLA4 + PD-1/PD-L1	47 (11.84)	41 (11.32)	
Other/other combinations	28 (7.05)	5 (1.38)	
AKI (yes), n (%)	82 (20.65)	36 (9.94)	<0.0001

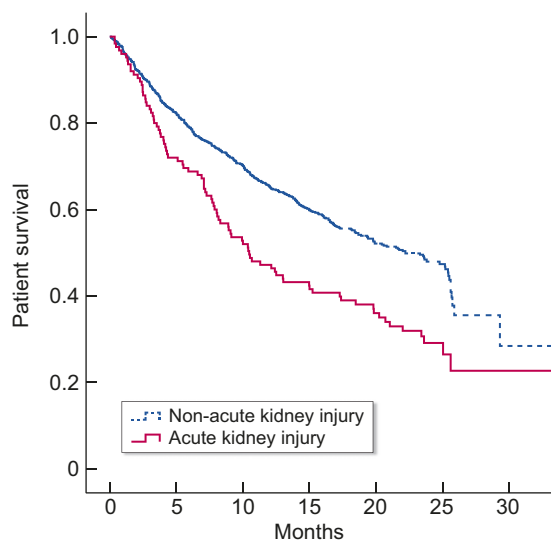


FIGURE 2: Survival curves of patients with and without AKI during CPI treatment.

Table 5. Independent predictors of mortality

Risk factors	HR (95% CI) for mortality		P-value (multivariate)
	Univariate	Multivariate	
Age (years)	1 (0.991–1.008)	1 (0.991–1.009)	0.989
Gender (male)	1.004 (0.822–1.227)	1.0267 (0.836–1.261)	0.802
Type of malignancy (compared with others)			
Melanoma	0.492 (0.334–0.726)	0.516 (0.346–0.770)	0.001
Lung	0.778 (0.616–0.982)	0.789 (0.623–0.998)	0.048
Urogenital tract	0.637 (0.484–0.837)	0.639 (0.484–0.843)	0.002
Type of CPI (compared with others)			
CTLA4	0.458 (0.177–1.186)	0.506 (0.194–1.322)	0.164
PD-1	0.413 (0.281–0.619)	0.465 (0.311–0.695)	<0.0001
PD-L1	0.507 (0.335–0.766)	0.531 (0.350–0.807)	0.003
CTLA4 + PD-1/PD-L1	0.463 (0.290–0.739)	0.503 (0.312–0.811)	0.005
AKI (yes)	1.634 (1.282–2.085)	1.606 (1.254–2.057)	<0.0001

Bold values are statistically significant.

AKI Stage ≥ 2 and 8 of 10 presented with leukocyturia without bacteriuria.

Regarding specific AKI treatment, 26 patients received specific treatment with steroids—22.03% of those who presented with AKI. However, in only 34 patients was AKI directly attributed to CPI therapy after reviewing the clinical data. These 26 patients treated with steroids were in the group of renal irAEs, implying that 76.47% of patients who presented with AKI directly related to CPI were treated with steroids. All of them received oral prednisone, with a mean cumulative dose of 33.9 ± 24.5 mg/kg of body weight. Five patients also received intravenous methylprednisolone pulses (250 mg/day for 3 days). The mean treatment length was 95.8 ± 128.5 days, excluding one patient who was on steroids for 35 months because of consecutive irAEs. The incidence of CPI directly related to AKI in our study was 4.47%.

Of note was that 27 of 118 patients who presented with AKI continued CPI treatment despite a renal event. All 27 patients presented with AKI Stage 1 except one patient who presented with AKI Stage 2. In 91 patients (77.1%), CPI treatment was stopped at the time of AKI, of whom 48 (52.7%) presented with moderate to severe AKI (Stages 2–3). CPI treatment was rechallenged in 10 patients. Of these 10 patients, 7 had improved their kidney function to their baseline creatinine when immunotherapy was restarted. Only 2 of the 10 patients presented with a second AKI episode when CPI treatment was reinitiated. The second AKI was Stage 1 in one patient and Stage 2 in the other. In the univariate Cox model, patients that restarted CPI treatment had a better survival prognosis than patients without CPI restarted [HR 0.38 (95% CI 0.163–0.886; $P = 0.025$).

Among patients who survived >6 months after AKI ($n = 52$), seven were lost to follow-up at our institution. So we have data for 45 patients (38.1% of those who developed AKI) at 6 months after AKI. Of these 45 patients, 38 (84.4%) had complete kidney recovery at 6 months. The median creatinine for these 45 patients at 6 months after AKI was significantly higher [0.96 mg/dL (IQR 0.86–1.25)] than that of these patients before AKI [0.90 mg/dL (IQR 0.72–1.06); $P < 0.001$].

At the end of the follow-up, 397 (52.3%) patients had died at a median time of 6.25 months (IQR 3.08–11.25) after starting CPI (Figure 1). Patients who died were similar to those who had survived in terms of age, gender and baseline renal function. However, patients who died presented more frequently malignancies different from melanoma, lung or urogenital cancer (43.6% versus 30.7%; $P < 0.001$); frequently received drugs different from CTLA4, PD-1, PD-L1 or their combination (7.1% versus 1.4%; $P < 0.001$) and developed AKI more often than those who survived (20.7% versus 9.9%; $P < 0.001$) (Table 4). Among patients who developed AKI ($n = 118$), 69.5% had died at the end of follow-up versus 49.1% among patients without AKI ($P < 0.001$).

Actuarial survival analysis was performed to investigate risk factors for mortality in our cohort. Univariate Cox analysis showed that melanoma, lung and urogenital cancer were protective risk factors for mortality when compared with other types of malignancies, as well as treatment with PD-1, PD-L1 or a combination of CTLA4 with PD-1 or PD-L1 when compared with other CPI drugs. The presence of AKI was a risk factor for mortality in this analysis (Figure 2). Multivariate Cox survival analysis including age, gender, type of malignance, type of CPI and AKI was performed. Melanoma, lung and urogenital cancer were identified as independent protective factors for mortality when compared with other types of cancer, as well as treatment with PD-1, PD-L1 or a combination of CTLA4 with PD-1 or PD-L1 when compared with other CPI drugs. Finally, a single AKI episode was identified as an independent risk factor for mortality in CPI-treated patients [HR 1.606 (95% CI 1.254–2.057); $P < 0.001$] (Table 5).

DISCUSSION

This is one of the largest published series that evaluates AKI in a cohort of >700 patients receiving CPI at a single centre. As far as we know, this is the first study to establish that AKI represents a risk factor for mortality in patients receiving CPI therapies for different malignancies.

In our cohort, 15.5% of patients undergoing CPI treatments developed an AKI at a mean time of 3.5 months after starting these drugs. Our results are in concordance with recently published studies where a wide range of variability in the incidence of CPI-AKI was described (between 2% and 18%) [7, 14, 15]. While the first studies described rates of AKI of 2–4% [7], later series described rates of 17–18% [14, 15]. The wide range of variability described in AKI associated to CPI may be ascribed to different causes, such as patients only followed by oncologists, patients included in randomized clinical trials (RCTs) where the AKI definition was slack and mild AKI was not considered following the American Society of Clinical Oncology Guideline definition [16].

When studying the severity of AKI episodes, 41.5% of our patients developed moderate to severe AKI (Stages 2 and 3) but only 28 patients were referred to a nephrologist and 10 underwent a kidney biopsy. In agreement with our study, Muñoz-Meraz *et al.* [14] described rates of moderate to severe CPI-related AKI as high as 47%. There is a tendency to avoid nephrology consultation and to start steroids without biopsy-proven or nephrologist-attributed CPI-AKI; of 118 patients, only 22 (23.7%) were referred to nephrologists. In our opinion, an effort should be made to consolidate onconephrology as a subspecialty and to create work groups that will help with the diagnosis of CPI-associated AKI and subsequently determine the proper directed treatment, avoiding the empiric one to each patient [17]. Multidisciplinary teams to take care of CPI toxicities are urgently needed [16].

In CPI-treated patients, rates of AKI directly attributed to CPI are only 2–3% [11, 15], which means that most of AKIs in these patients are haemodynamic/ischaemic or of unknown cause, as Seethapathy *et al.* [15] showed. Despite recommendations by the American Society of Clinical Oncology [18] of empirical early steroid treatment, we agree with Cortazar *et al.* [13] that CPI-AKI should be confirmed by kidney biopsy if possible or, if not, the AKI patient should be evaluated by an experienced nephrologist. Oncological patients are very fragile and present multiple comorbidities, so they are at high risk of steroidal adverse effects. Kidney biopsy in AKI patients under CPI treatment is needed to diagnose CPI-associated disease and subsequent treatment, to help to determine CPI treatment rechallenge and to establish a renal prognosis (established histological chronic lesions).

In our study, the risk factor identified for AKI in CPI-treated patients was baseline renal function, a surrogate of renal reserve [19]. There are only three big studies where risk factors for AKI related to CPI are analysed [13–15]. Cortazar *et al.* [13] found that baseline renal function, the use of PPIs and a combination of two or more CPIs were independent risk factors for the development of AKI, while other series found PPI treatment [15], the presence of previous irAEs and hypertension [14]. Interestingly, hypertensive patients could also be considered to have diminished renal reserve, such as those with impaired baseline renal function and elderly patients [20]. In our study, hypertension was more frequent in patients who developed AKI; however, it was not identified as a risk factor after adjusting for confounding factors. The presence of other irAEs or the

combination of CPI drugs may in part be surrogates of individual tolerance to immunomodulation. Surprisingly, in our study, CPI combination was not a risk factor for AKI; this result may be ascribed in part to the small number of CPI patients under combination therapy. The association between PPIs and nephritis is not well understood but it has been constant in the literature, both alone [12, 21] and in combination with CPIs [10].

In our cohort, mortality at the end of the follow-up was very high (52.3%) but was similar to another series where mortality was 72% [14]. In our study, the higher mortality could be partially ascribed to the characteristics of the oncology department in our centre. The oncology department in our centre carried out the most RCTs in our country, mainly in Phase I, thus some refractory patients from around Spain in the last line of therapy are referred for treatment. In addition, CPI treatment is currently being studied for several severe metastatic malignancies. It should be noted that patients with CPI rechallenge had an increased survival prognosis. This may be ascribed in part to the fact that these patients may have had a better clinical status previously as compared with the non-re-treated patients. However, these results are based on a small sample of patients ($n = 10$), thus one cannot draw further conclusions.

To our knowledge, this study is the first that identified AKI as an independent risk factor for mortality in CPI-treated patients. Patients developing AKI had a 1.6 greater risk of mortality than patients without AKI. In addition, mortality during the follow-up in patients who developed AKI was almost 70% while mortality in patients without kidney dysfunction was <50% ($P < 0.001$). These data could be interpreted in two different ways: that patients who developed AKI had a worse baseline overall health status and, because of that, their mortality rate was higher, or that AKI is responsible for worsening of the overall status of patients, resulting in death. Of the patients who survived >6 months after AKI and were followed up ($n = 45$), most of them ($n = 38$) showed a complete recovery of renal function. However, it is worth mentioning that these data mean that only 32% of patients with AKI survived >6 months after the episode without recovery of kidney function, indicating that only this 32% of patients could be enrolled for new treatments or clinical trials after AKI. Thus AKI marks the mortality and oncologic disease evolution of patients undergoing CPI treatments.

Rodríguez *et al.* [22] studied >300 patients who developed AKI during hospitalization with complete recovery of renal function at hospital discharge. They followed these patients for up to 4 years and found that 34% developed a second AKI episode and 17.5% developed CKD. Furthermore, 34.7% had died at the end of follow-up and causes of death were cardiovascular disease (38%) and neoplasia (27.3%). Patients with recurrent AKI were at higher risk of death. A meta-analysis including >47 000 patients also showed a higher risk of mortality in patients who developed AKI, both transient and persistent AKI, and despite renal recovery [23], with an HR of 1.6. Another study by Bucaloiu *et al.* [24] including >30 000 patients also revealed an increased risk for mortality in patients who presented a reversible AKI (HR 1.5) as well as AKI was a risk factor for CKD. These data demonstrate that a single renal event has a

negative impact on patient survival in a cohort of the general population. Consequently, in oncologic patients, a very fragile population whose survival is compromised due to their malignancies, AKI has a great impact on mortality, as we have demonstrated, with similar risk to AKI in the general population (HR 1.6) but higher mortality rates in both AKI and non-AKI patients because of their baseline comorbidities.

Regarding renal function recovery, Cortazar *et al.* [13] found that 60% of patients did not achieve complete renal recovery and only 23% were re-treated with CPI after AKI, implying that 77% no longer received CPI as cancer treatment. The absence of kidney recovery was associated with higher mortality, but authors did not explain if this increase was related to cancer progression or CKD. Our study and Cortazar *et al.*'s [13] point to AKI and non-recovery from AKI as risk factors for mortality. One may surmise when these results are taken together that the worse prognosis in these patients is associated with the CKD secondary to AKI, which worsens the survival prognosis and makes it difficult for CPI rechallenge and subsequently drives malignancy progression secondary to the kidney injury.

Although our study is one of the largest analysing patients receiving CPI who presented with AKI and the first that describes a single episode of AKI as a risk factor for mortality, it has some limitations. We acknowledge its retrospective character and short follow-up. Furthermore, it is a single-centre study and our centre is a reference centre, a fact that could reflect a more severe scenario. It is also possible that some mild AKI is managed in smaller hospitals. There is also a very low nephrology referral rate. Patients who did not develop AKI were not evaluated for proteinuria/haematuria, so we could be missing some renal adverse events. Our population was predominantly Caucasian, which could also result in bias.

In conclusion, we provide new data demonstrating that a single AKI episode is a risk factor for mortality in CPI-treated patients. Baseline renal function was identified as a risk factor for an AKI episode in CPI-treated patients in our study, where the rate of AKI related to CPI therapies was 15.5% of treated patients. Our results suggest that onconephrology specialty development and consolidation are urgently needed to improve the diagnosis and management of renal adverse effects in patients undergoing new oncological treatments.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the FONDO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA-FEDER, ISCIII, PI17/00257, REDINREN, RD16/0009/0030, and EIN2020-112338.

This study was presented as an abstract at Kidney Week 2020 and at the Spanish Society of Nephrology Congress 2020. A special thanks and recognition to Jordi Jose Ortiz for their help in translation support. M.B. performed this work within the basis of her thesis at the Department de Medicina of Universitat Autònoma de Barcelona.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

C.G.C. and M.J.S. contributed to the study design, data analysis and writing of the manuscript. M.B. collected variables and participated in data analysis and critical review of the manuscript. R.B. and Z.C. collected variables and participated in critical review of the manuscript. E.M., E.F., D.L., I.A. and D.S. contributed to the study design and critical review of the manuscript. A.G. contributed to critical review of the manuscript. M.J.C. contributed to data analysis and critical review of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

M.J.S. reports personal fees from Novo Nordisk; personal fees from Jansen, Mundipharma, AstraZeneca, Esteve, Fresenius, Ingelheim Lilly and Vifor and personal fees and grants from Boehringer during the conduct of the study. E.F. reports personal fees from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blue Print Medicines, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Medscape, Merck KGaA, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Peervoice, Pfizer, prIME Oncology, Puma Biotechnology, Roche, Sanofi Genzyme, Springer, Takeda and Touchime; grants from Grant for Oncology Innovation and FundaciónU Merck Salud and personal fees from CME Outfitters, outside the submitted work; and Grifols as an independent member of the board during the conduct of the study. C.G.C. has received travel and congress fees support from AstraZeneca, Esteve, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim Lilly, Astellas, Otsuka, Novartis and Baxter and has given scientific lectures and participated in advisory boards organized by AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Lilly, Mundipharma and Novo Nordisk. E.M. reports personal fees from Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche and Sanofi, outside the submitted work.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424
2. Osipov A, Murphy A, Zheng L. From immune checkpoints to vaccines: the past, present and future of cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res* 2019; 143: 63–144
3. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270–1271
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092
5. Hamid O, Robert C, Daud A *et al.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30: 582–588
6. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1558–1568
7. Champiat S, Lambotte O, Barreau E *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559–574

8. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018; 378: 158–168
9. 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
10. Oleas D, Bolufer M, Agraz I *et al.* Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. *Clin Kidney J* 2020; doi:10.1093/ckj/sfaa008
11. 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
12. Draibe JB, García-Carro C, Martínez-Valenzuela L *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis induced by checkpoint inhibitors versus classical acute tubulointerstitial nephritis: are they the same disease? *Clin Kidney J* 2020; doi:10.1093/ckj/sfaa027
13. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG *et al.* Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 435–446
14. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P *et al.* Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000467
15. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF *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: 1692–1700
16. Cosmai L, Porta C, Perazella MA *et al.* Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1503–1510
17. Capasso A, Benigni A, Capitanio U *et al.* Summary of the international conference on onco-nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019; 96: 555–567
18. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol* 2018; 14: 247–249
19. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 898–910
20. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502–508
21. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F *et al.* Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1851–1858
22. Rodríguez E, Arias-Cabrales C, Bermejo S *et al.* Impact of recurrent acute kidney injury on patient outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 34–44
23. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG *et al.* Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961–973
24. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER *et al.* Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81: 477–485

Received: 30.10.2020; Editorial decision: 26.1.2021

4.3. Artículo 3

Mónica Bolufer, Clara García-Carro, Miquel Blasco, Luis F. Quintana, Amir Shabaka, Cristina Rabasco, Juliana Draibe, Ana Merino, María Rosa Melero, Fabiola Alonso, Anna Buxeda, Paula Batalha, María Teresa Visús y María José Soler

Kidney Biopsy in Patients with Cancer along the Last Decade: A Multicenter Study.

Journal of Clinical Medicine (2022)

DOI: 10.3390/jcm11102915



Article

Kidney Biopsy in Patients with Cancer along the Last Decade: A Multicenter Study

Mónica Bolufer ^{1,†}, Clara García-Carro ^{2,†}, Miquel Blasco ³ , Luis F. Quintana ³ , Amir Shabaka ⁴ , Cristina Rabasco ⁵, Juliana Draibe ⁶, Ana Merino ⁷ , María Rosa Melero ⁸ , Fabiola Alonso ⁹, Anna Buxeda ¹⁰ , Paula Batalha ¹¹, Maria Teresa Visús ¹² and Maria José Soler ^{1,*}

- ¹ Nephrology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, CSUR National Unit of Expertise for Complex Glomerular Diseases of Spain, 08035 Barcelona, Spain; mbolufer@vhebron.net
 - ² Nephrology Department, San Carlos Clinical University Hospital, 28034 Madrid, Spain; cgcarro@salud.madrid.org
 - ³ Department of Nephrology and Renal Transplantation, Hospital Clínic, IDIBAPS, CSUR National Unit of Expertise for Complex Glomerular Diseases of Spain, 08035 Barcelona, Spain; miblasco@clinic.cat (M.B.); lfquinta@clinic.cat (L.F.Q.)
 - ⁴ Nephrology Department, Fundación Alcorcón, 28922 Alcorcón, Spain; amirshabaka@hotmail.com
 - ⁵ Nephrology Department, Córdoba Hospital, 14071 Córdoba, Spain; cristina.rabasco.sspa@juntadeandalucia.es
 - ⁶ Nephrology Department, Bellvitge Hospital, 08907 Hospitalet Llobregat, Spain; jbordignon@bellvitgehospital.cat
 - ⁷ Nephrology Department, Dr. Josep Trueta Hospital, 17007 Girona, Spain; anamerinoribas@gmail.com
 - ⁸ Nephrology Department, Gregorio Marañón Hospital, 28007 Madrid, Spain; mrosamelero@yahoo.es
 - ⁹ Nephrology Department, Virgen Macarena Hospital, 41009 Sevilla, Spain; fabiolaalonsogarcia@gmail.com
 - ¹⁰ Nephrology Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; abuxeda@psmar.cat
 - ¹¹ Nephrology Department, Virgen del Rocío Hospital, 41013 Sevilla, Spain; pbatalhac@gmail.com
 - ¹² Nephrology Department, Navarra Hospital, 31008 Pamplona, Spain; mt.visus.fernandezdemanzanos@navarra.es
- * Correspondence: mjsoler01@gmail.com
 † These authors contributed equally to this work.



Citation: Bolufer, M.; García-Carro, C.; Blasco, M.; Quintana, L.F.; Shabaka, A.; Rabasco, C.; Draibe, J.; Merino, A.; Melero, M.R.; Alonso, F.; et al. Kidney Biopsy in Patients with Cancer along the Last Decade: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2915. <https://doi.org/10.3390/jcm11102915>

Academic Editor: Jonathan Barratt

Received: 28 March 2022

Accepted: 17 May 2022

Published: 21 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Currently, following the new advances in cancer treatments and the increasing prevalence of kidney disease in the population, more kidney biopsies are being performed. The aim of our study is to analyze clinical and histological characteristics of patients with active solid organ malignancy who underwent kidney biopsy. This is a multi-center collaborative retrospective study supported by groups GLOSEN/Onconephrology from the Spanish Society of Nephrology. Clinical, demographical and histological data were collected. Results: A total of 148 patients with cancer who underwent a kidney biopsy from 12 hospitals were included. 64.3% men and mean age of 66.9 years old. The indications for biopsy were acute renal injury (67.1%), proteinuria (17.1%), exacerbated chronic kidney disease (8.2%), and chronic kidney disease (7.5%). Most frequent malignancies were lung (29.1%) and abdominal (25%), with 49.7% metastatic cancer. As oncospecific treatment, 28% received chemotherapy, 29.3% immunotherapy, 19.3% specific therapies, and 2.1% conservative treatment. At the time of kidney biopsy, median creatinine was of 2.58 mg/dL [1.81–4.1 (IQ 25–75)], median urine protein-to-creatinine ratio of 700 mg/g [256–2463 (IQ 25–75)] and 53.1% presented hematuria. The most frequent renal biopsy diagnoses were: acute interstitial nephritis (39.9%), acute tubular necrosis (8.8%), IgA nephropathy (7.4%) and membranous nephropathy (6.1%). Median follow-up was 15.2 months [5.7–31.4 (IQ 25–75)]. Conclusions: There is a new trend in kidney disease and cancer patients in terms of diagnosis and treatment. Acute interstitial nephritis has established itself as the most common kidney injury in patients with cancer who underwent a kidney biopsy. Renal biopsy is a valuable tool for diagnosis, treatment, and prognosis of solid organ cancer patients with kidney damage.

Keywords: onconephrology; renal pathology; kidney biopsy; solid organ neoplasm

1. Introduction

The relationship between cancer and kidney disease is bidirectional, which increases mortality and morbidity in a pool of high complexity patients [1]. Recently, the cancer paradigm has changed. The advances in cancer prevention, knowledge of the immunological biology of tumors, and new treatment possibilities have led to an improvement in the life expectancy of patients with cancer [2]. However, these new oncological treatments are often linked to adverse renal events that require nephrological evaluation [3–5].

At an onconephrology clinic, nephrologists must usually answer the question about the etiology of the renal event in the patient with cancer. The cancer itself could be responsible for the renal disease. However, the oncospecific treatment could also be related to the kidney injury. Furthermore, sometimes, the nephrologist, depending on the renal diagnostic suspicion, should recommend the discontinuation (or not) of the oncologic drugs.

A total of 15–17% of patients who are treated with checkpoint inhibitors develop acute kidney injury [6,7], mainly secondary to immune-mediated acute nephritis [8–12] but also associated with glomerular damage [13]. The presence of AKI (Acute Kidney Injury) in these patients has been associated with increased mortality risk [7]. This renal damage induced by new treatments is frequently treatable, and kidney function can be recovered [14]. For these reasons, the study of specific clinical and histologic patterns is needed to guide more specific therapies and to reach better outcomes.

The recommendations for kidney biopsy in patients with cancer have been recently updated [15]. Currently, kidney biopsy is recommended in those who present with new-onset proteinuria ≥ 1 g per day or worsening renal function when the diagnosis of kidney disease cannot be otherwise established. Furthermore, the indication for kidney biopsy in patients with cancer and a good prognosis should be similar to the general population. To our knowledge, in previous studies, few series reporting kidney biopsies in patients with advanced cancer have been published; thus, it is difficult to draw conclusions from the available information.

Collecting retrospective data on histologic patterns and clinical evolution of patients with cancer who underwent kidney biopsy could help the nephrology community to understand the change in kidney damage linked to the transformation of oncology that is happening nowadays [16]. The aim of our study is to explore the clinical and renal histologic characteristics of patients with cancer who underwent a kidney biopsy in Spain in the last decade, as well as treatments and their renal and general outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Sample Selection

We conducted a retrospective multicenter observational study of patients with solid organ neoplasia who underwent a renal biopsy of the native kidney in Spain between January 2010 and March 2021. Patients were followed up until May 2021. All of the patients older than 18 years old who underwent a kidney biopsy while presenting a solid organ malignancy were eligible except those with a previous kidney transplant. Biopsies performed the year before the diagnosis of neoplasia were included. We included patients from nephrology departments belonging to the Spanish Glomerular Study Group and/or Spanish Onconephrology Study Group. The Ethical Committee of Vall d’Hebron University Hospital approved the study protocol (PR(AG)260/2019).

2.2. Clinical Variables

Clinical and laboratory data were evaluated at the time of kidney biopsy. Demographic and clinical data, including age, sex, ethnicity, high blood pressure, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and regular chronic medications, were collected. Oncological disease characteristics were also recorded, as well as laboratory parameters. Baseline creatinine was defined as the last measurement before the renal event that motivated the biopsy. AKI was defined according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria [17].

2.3. Statistical Analysis

The data were analyzed using IBM SPSS Statistics Version 25.0. IBM Corp., Armonk, NY, USA. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to determine whether quantitative variables were normally distributed. The results were expressed as frequencies for categorical variables and as mean ± standard deviation (SD), or median and interquartile range (IQR), for continuous variables. The comparison of continuous variables between two groups was performed by either a Student’s T or Mann–Whitney U, depending on the distribution of the variable. A Cox survival analysis adjusted for clinical conditions was performed to identify risk factors associated with mortality. A two-sided *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics of Population

A total of 148 patients from 12 Spanish hospitals were included in the study (baseline characteristics three months before renal biopsy 99.5 days [40.50–215.75 (IQ 25–75)] as shown in Table 1 and Table S1). The mean age was 66.9 years old at the time of biopsy, and 64.2% were men, 29.7% had diabetes, 62.2% had high blood pressure, 12.2% were under non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment, and 62.8% were receiving renin-angiotensin system blockers. The median baseline creatinine was 1 mg/dL, and 15.5% of patients presented baseline creatinine > 1.5 mg/dL. The most frequent malignancies were lung (29.1%), abdominal (25%), genitourinary (19.6%), and melanoma (10.8%). Overall, 49.7% of patients had metastatic disease at the moment of kidney biopsy. The oncospecific treatment prior to kidney biopsy is summarized in Figure 1.

Table 1. Baseline characteristics of the studied population.

Sample Size	148 Patients
Age	66.9 (SD ± 10.5)
Gender	64.2% men
Diabetes mellitus	29.7%
Arterial hypertension	62.2%
Systolic blood pressure	131 [120–146.2 (IQ 25–75)]
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	12.2%
Renin-angiotensin aldosterone system blockade	62.8%
Cr prior to kidney biopsy (mg/dL)	1 [0.82–1.3 (IQ 25–75)]
Median Glomerular Filtration Rate by CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	61 [24.7–83.8 (IQ 25–75)]
Cr prior to kidney biopsy > 1.5 (mg/dL)	15.5%
Malignancies	
-Lung	29.1%
-Melanoma	10.8%
-Abdominal	25.0%
-Genitourinary	19.6%
-Others	15.5%
Oncological status	
-In remission	15.2%
-Free from disease	25.5%
-Stable	24.1%
-In progression	35.2%
Metastatic neoplasm at the time of kidney biopsy	49.7%

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median [Interquartile (IQ) 25–75] depending on the normality of variables. Cr: Creatinine; SD: standard deviation.

3.2. Administered Therapies

Briefly, the most frequently used therapies were chemotherapy (28%), immunotherapy (29.3%), and specific targeted therapies (19.3%). Overall, 54 patients included were treated with checkpoint inhibitors (CPI), and in 22.3% of them, two CPI drugs were administered.

At the time of kidney biopsy, median creatinine was 2.58 mg/dL (21.8 mL/min/1.73 m² glomerular filtration rate) and the median urine protein/creatinine ratio was 700 mg/g, while 23% of patients presented with nephrotic-range proteinuria. Furthermore, 53.1% presented hematuria, 10.8% eosinophiluria, and 6.8% hemolytic anemia and/or low platelet count. Autoimmunity workup revealed that 6.8% of patients presented positivity for antineutrophil cytoplasmic antibodies and 10.1% showed decreased serum levels of C3 and/or C4; these data are summarized in Table 2.

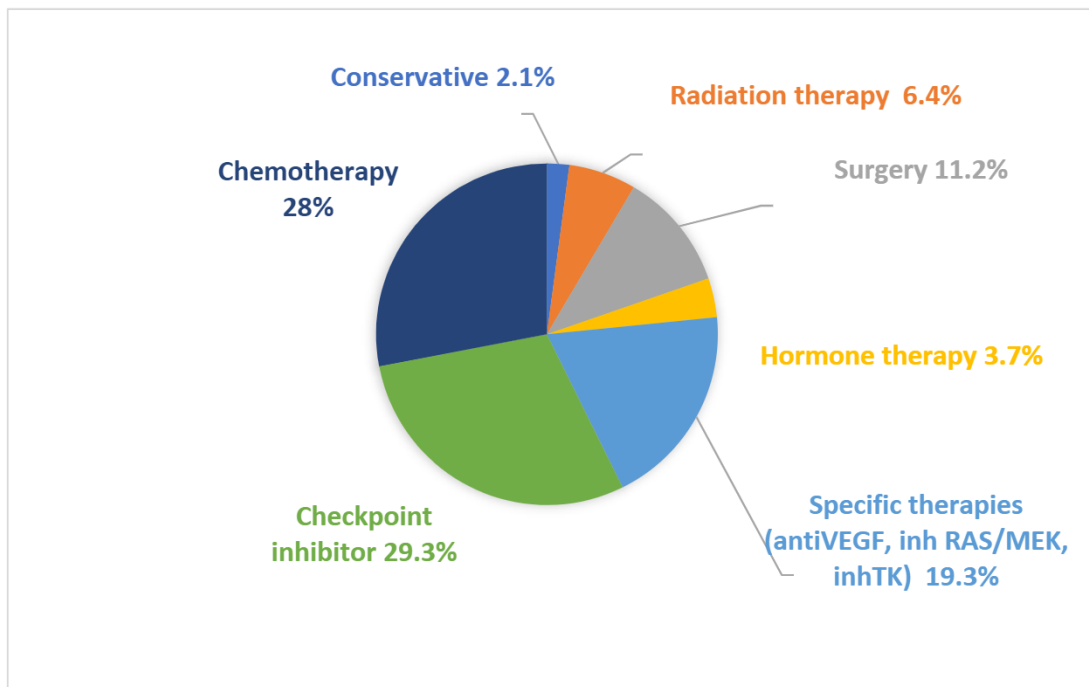


Figure 1. Oncospecific treatment prior to kidney biopsy. Types of treatments received by patients before undergoing kidney biopsy.

3.3. Renal Biopsy Diagnosis

After evaluation by nephrology, the most frequent indication for renal biopsy was acute renal failure, in 67.1% of cases; 51% presented with AKI 1, 17% AKI 2, and 31% AKI 3. Renal biopsy was indicated in 7.5% of patients with stage G3a and G3b chronic kidney disease, while exacerbated chronic kidney disease led to histopathological analysis in 8.2%. Proteinuria was the indication for renal biopsy in 17.1%, and three patients presented with nephrotic syndrome.

The mean time between the diagnosis of neoplasia and renal biopsy was of 1 year [0.6–2.4 (IQ 25–75)]. The diagnosis of renal disease preceded the diagnosis of neoplasia in only six patients. The most frequent kidney histological diagnosis was acute interstitial nephritis (AIN) (39.9%), followed by acute tubular necrosis (8.8%), IgA nephropathy (7.4%), membranous nephropathy (6.1%), and thrombotic microangiopathy (5.4%) (Table 3). Acute interstitial nephritis was more frequently observed in the period from 2017 to 2021 as compared with the period from 2010 to 2016 ($p = 0.001$) (Supplementary Figure S1).

The nephrologist’s opinion about the etiology of the renal event was recorded. According to this, 56% of the diagnoses were secondary to the antineoplastic treatment that the patients were receiving at the time of the kidney biopsy. The most frequently responsible drugs were: immunotherapy (CTLA4 + PD1/PD1/PD-L1), MEK/B RAF inhibitor, and tyrosine kinase inhibitor in patients who developed biopsy-proven AIN. Acute tubular necrosis was related to oxaliplatin, alectinib, and capecitabine, while VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) was responsible for thrombotic microangiopathy.

Table 2. Clinical and laboratory characteristics at the time of renal biopsy.

Systolic blood pressure (mmHg)	131 [120–146.2 (IQ 25–75)]
Diastolic blood pressure (mmHg)	74 [68–81.2 (IQ 25–75)]
Median creatinine (mg/dL)	2.58 [1.81–4.1 (IQ 25–75)]
Median Glomerular Filtration Rate by CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	21.8 [12.7–34 (IQ 25–75)]
Urine protein/creatinine ratio (mg/g)	700 [256–2463 (IQ 25–75)]
Urine albuminuria/creatinine ratio (mg/g)	220 [46–1196 (IQ 25–75)]
Nephrotic range proteinuria	23%
Hematuria	53.1%
Eosinophiluria	10.8%
Leukocyturia	31.8%
ANCA (Neutrophil cytoplasmic antibodies)	6.8%
Antinuclear antibodies	13.5%
Low C3 and/or C4 serum levels	10.1%
C3 mg/dL (85–180)	127.2 (SD ± 36.8)
C4 mg/dL (10–40)	28.8 (SD ± 9.6)
pH	7.35 [7.29–7.39 (IQ 25–75)]
Bicarbonate	21.7 (SD ± 4.9)
K (mmol/L)	4.2 [4.0–4.7 (IQ 25–75)]
Na (mmol/L)	138.1 [136–140 (IQ 25–75)]
Ca (mg/dL)	8.9 [8.5–9.3 (IQ 25–75)]
Mg (mg/dL)	1.9 [1.7–2.2 (IQ 25–75)]
P (mg/dL)	4.1 [3.4–5.3 (IQ 25–75)]
Hb (g/dL)	10.7 (SD ± 2.2)
Platelets (×10 ⁹ /L)	233.5 [189–312 (IQ 25–75)]
Haemolytic anemia and/or low platelet	6.8%

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median [Interquartile (IQ) 25–75] depending on the normality of variables. C: Complement; K: potassium, Na: sodium, Ca: calcium, Mg: magnesium, P: phosphate, Hb: hemoglobin.

Table 3. Kidney biopsy diagnosis.

Pathological Diagnosis	N (%)
Acute interstitial nephritis	59 (39.9)
Acute tubular necrosis	13 (8.8)
IgA nephropathy	11 (7.4)
Membranous nephropathy	9 (6.1)
Thrombotic microangiopathy	8 (5.4)
Extracapillary glomerulonephritis	8 (5.4)
Amyloidosis	7 (4.7)
Nephroangiosclerosis	6 (4.1)
Membranoproliferative glomerulonephritis	4 (2.7)
Diabetic nephropathy	4 (2.7)
Vasculitis	3 (2)
Not classifiable	3 (2)
Focal and segmental glomerulosclerosis	3 (2)
Cancer cells infiltration	2 (1.4)
Sclerosing (Chronic kidney disease)	2 (1.4)
Normal	2 (1.4)
Chronic interstitial nephropathy	1 (0.7)
Endocapillary glomerulonephritis	1 (0.7)
Minimal change disease	1 (0.7)
Mesangial glomerulonephritis	1 (0.7)

A total of 13% of the renal events were secondary to the cancer itself, highlighting several cases: dominant IgA post-infectious glomerulonephritis after abscess secondary to resection of pulmonary metastasis, membranous nephropathy in the case of bladder and anal epidermoid neoplasia, amyloidosis in intestinal cancer, as well as diverse extracapillary glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy secondary to gastrointestinal cancer.

Finally, in 31% of patients, kidney pathology was not related to cancer or its treatment. (Table 4 and Supplementary Figure S2).

Table 4. Kidney disease associated with cancer patients.

	Kidney Disease Secondary to Oncological Process–Paraneoplastic	Kidney Disease Secondary to Anticancer Drugs	Others
Acute Kidney injury	Membranoproliferative GN Amyloidosis Membranous nephropathy IgA Nephropathy Extracapillary GN TMA	AIN TMA ATN Chronic interstitial nephropathy No classifiable Extracapillary GN Extracapillary GN Nephroangiosclerosis	Extracapillary GN IgA nephropathy AIN Membranoproliferative GN Vasculitis Amyloidosis ATN No classifiable Nephroangiosclerosis
Chronic kidney disease	No case	AIN	IgA nephropathy Focal and segmental glomerulosclerosis Nephroangiosclerosis Sclerosing
Exacerbated chronic kidney disease	Extracapillary GN	AIN	Amyloidosis Normal AIN
Proteinuria	Amyloidosis Membranous nephropathy	TMA Membranous nephropathy	Membranous nephropathy IgA nephropathy TMA Focal and segmental glomerulosclerosis Mesangial GN Nephroangiosclerosis Sclerosing Membranoproliferative GN

Acute interstitial nephritis (AIN); Thrombotic microangiopathy (TMA); Acute tubular necrosis (ATN).

There were 59 patients diagnosed with AIN: 66% ($n = 39$) was secondary to treatment with immunotherapy, and the remaining 34% ($n = 20$) was mainly due to antibiotics and other anticancer drugs, as detailed in Table 5 and Supplementary Figure S2. Interestingly, 15 patients received immunotherapy, but the renal biopsy revealed another pathology different from AIN: nephroangiosclerosis, acute tubular necrosis, membranous nephropathy, endocapillary, and extracapillary glomerulonephritis, IgA nephropathy, thrombotic microangiopathy, and amyloidosis.

Table 5. Causes of acute interstitial nephritis not secondary to immunotherapy.

Antibiotics ($n = 4$)	Meropenem, Ciprofloxacin, Vancomycin, Cefepime
Non-immunotherapy antineoplastics ($n = 13$)	MEK B-Raf inhibitor ($n = 2$), <i>Bacillus Calmette Guérin</i> ($n = 3$), Tyrosine Kinase Inhibitor ($n = 3$), Anti-vascular endothelial growth factor ($n = 4$) and Carboxyplatin.
Others ($n = 3$)	Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, Sarcoidosis, unknown cause.

We did not find any relation between the renal diagnosis and the type of neoplasia (Figure 2).

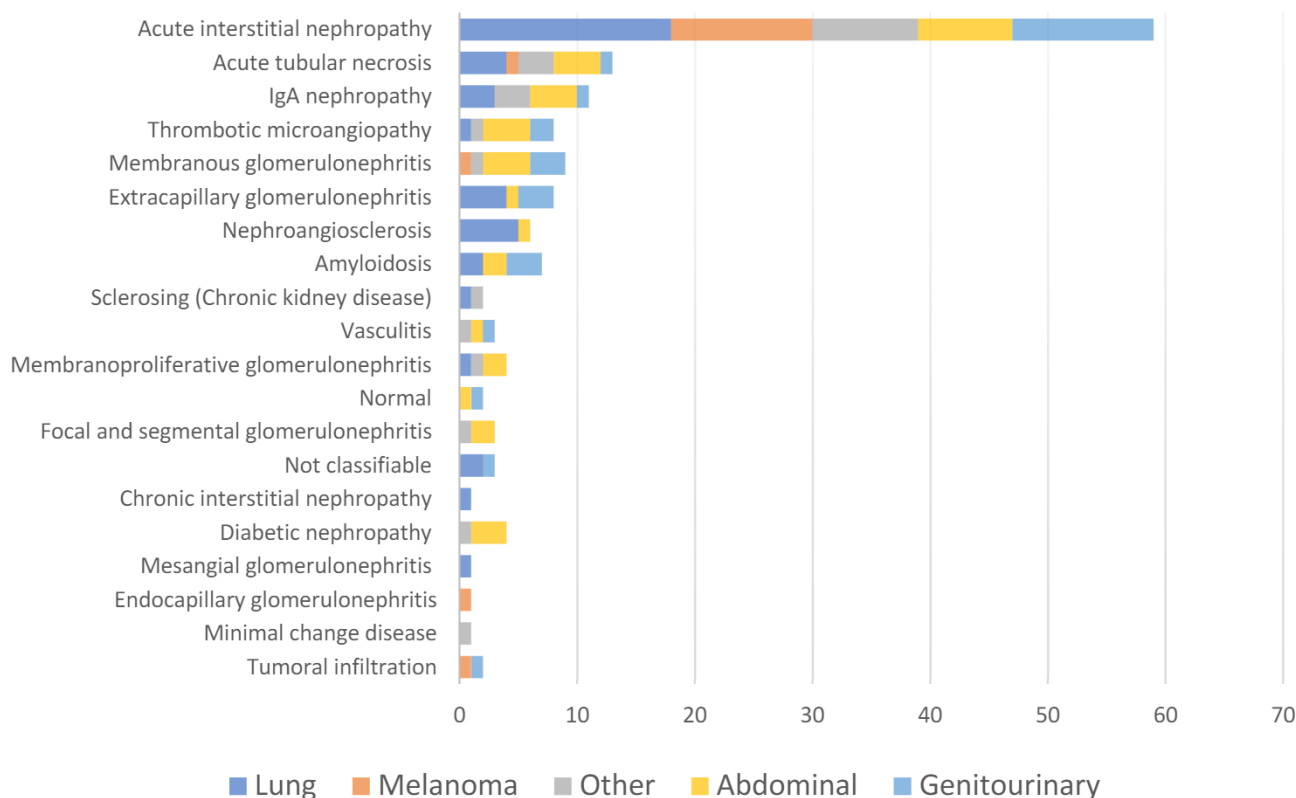


Figure 2. Pathological diagnosis based on the type of cancer. Classification of renal histological diagnoses in relation to the solid organ neoplasm of the patient.

After kidney biopsy, 104 patients out of the 148 were specifically treated according to the renal diagnosis. A total of 59 (100%) patients with acute interstitial nephritis were treated with steroids; 21 (35.6%) of them received intravenous methylprednisolone pulses. In two cases, mycophenolate mofetil was also administered. The median duration of steroids treatment was 3.7 [1.8–9.3 (IQ 25–75)] months. The subanalysis of the 52 cases of AIN secondary to oncological treatment evidenced that 21% ($n = 11$) relapsed at a median time of 3.6 months ([2.4–5.2 (IQ 25–75)]. In more than half ($n = 6$), the recurrence occurred within the corticosteroid withdrawal, and in two cases, the relapse was related to CPI re-start despite steroids.

A total of nine patients were diagnosed with membranous nephropathy. In only one patient, the renal diagnosis preceded the cancer diagnosis by five months. In two cases, membranous nephropathy was associated with drugs, and the anti PLA2R was negative: one with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the other with anti-PD1. In the first case, the patient received treatment with empirical corticosteroids until the result of the kidney biopsy, which was withdrawn with subsequent complete remission. In the second case, immunotherapy (nivolumab) was removed, and the patient was treated for one month with corticosteroids at 0.5 mg/kg/day, and complete remission was achieved. The other seven patients were: four antiPLAR positive, one antiPLAR negative, and two unknown. In primary membranous nephropathy, the treatment administered in three cases was rituximab. (Figure 3, Table 6).

Half of the patients with thrombotic microangiopathy (8) received immunosuppressive treatments: eculizumab ($n = 2$), steroid ($n = 1$) and plasmapheresis ($n = 1$). Two of those required temporary dialysis despite the treatment. The renal damage was associated with gemcitabine in two patients and anti-VEGF in the rest.

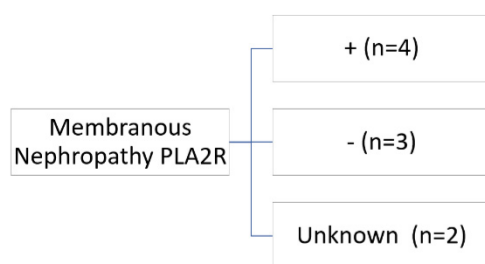


Figure 3. Antiphospholipase A2 antibodies in patients with membranous nephropathy.

Table 6. Clinical features membranous nephropathy.

Cancer	Time Kidney Biopsy	Clinical Features	PLA2R	Treatment	Renal Outcome	Cancer Outcome
Sigma	+2 years	Cr 1 mg/dL Prot 1.0893 mg/g	+	Rituximab	Progression to CKD	Progression
Gastrointestinal stromal tumor	+1 week	Cr 0.8 mg/dL Prot 6 g/24 h	+	Neoplasm treatment	No remission	Death 5 months later
Anal	Previous 5 month	Cr 1.06 mg/dL Prot 2.630 mg/g	Unknown	Neoplasm treatment	Partial remission	Progression and death
Bladder	+3 month	Cr 1.2 mg/dL Prot 7.800 mg/g	+	Rituximab	Complete remission	Progression
Bladder	+4 years	Cr 3.34 mg/dL Prot 9.100 mg/g	–	Rituximab	Partial remission	Partial remission
Intestinal	+2 years	Cr 2.6 mg/dL Prot 8.034 mg/g	Unknown	Corticosteroids and cyclophosphamide	Partial remission	Progression
Bladder	+8 month	Cr 4.31 mg/dL Prot 13.840 mg/g	–	Empirical corticosteroids	Complete remission	
Breast	+5 month	Cr 0.7 mg/dL Prot 7886 mg/g	+	Rituximab	Relapse	Stable disease
Melanoma	+8 years	Cr 1.7 mg/dL Prot 1400 mg/g	–	Corticosteroids	Complete remission	

All patients with extracapillary glomerulonephritis ($n = 8$) were treated with corticosteroids; four of them were treated with cyclophosphamide and three with rituximab.

Two patients with IgA nephritis were also treated with steroids. Table 7 summarizes the causal drugs of renal pathology in this series.

Table 7. Drugs associated with kidney disease.

Drug	Histopathological Diagnosis
Anti CTLA4 + PD1/PD-1/PD-L1	AIN, Extracapillary GN, Membranous nephropathy.
Pemetrexed	Chronic interstitial nephropathy
Emactuzumab	No classifiable
Cisplatin	Nephroangiosclerosis
MEK/B-RAF	AIN
Anti VEGF	TMA
Oxiplatino	ATN
Alectinib	ATN
Capetitabine	ATN
Gemcitabine	TMA
Tyrosine kinase inhibitor	AIN
Bacillus Calmette Guérin	AIN

The mean follow-up was 15.2 months [5.7–31.4 (IQ 25–75)]. A total of 29 patients (18.9%) required kidney replacement therapy. There was an association between the presence of hematuria and the presence of nephrotic proteinuria with the requirement of renal replacement therapy ($p = 0.003$ and $p = 0.006$, respectively). Median creatinine at the end of the follow-up was 1.4 mg/dL [1.03–2.15 (IQ 25–75)], and 39.1% of patients had died. Of note, three months after the kidney biopsy, 33.8% of the patients had a serum creatinine > 1.5 mg/dL, while this percentage was 15.5% in baseline kidney function. At the end of the follow-up or before their death, 43.9% of the patients showed a serum creatinine > 1.5 mg/dL. The Cox survival analysis identified the presence of metastasis as a risk factor for mortality in our study ($p = 0.006$).

4. Discussion

As far as we know, this is the first multicenter study that analyzes the histologic and clinical patterns of kidney damage in patients with cancer submitted to a kidney biopsy over the last decade.

The main finding of this study is the evidence that the kidney pathology in patients with cancer is changing. Classically, membranous nephropathy was considered the paradigm of paraneoplastic kidney disease [18], and hemodynamic and urological were commonly detected as causes of acute kidney injury in this group of patients. However, our study demonstrates that almost 40% of patients with cancer who underwent a kidney biopsy in the last ten years had acute interstitial nephritis, mainly in patients under immunotherapy treatments. In general, we found that kidney disease was secondary to oncological treatment in 56% of patients and only related to cancer in 13%. In the first case, the drug responsible was withdrawn in 90% and subsequently reintroduced in 24%. These results could be due to the increased use of immunotherapy in oncological patients, being the first-line drugs for some tumors.

Acute interstitial nephritis is an entity secondary to checkpoint inhibitors or other classical drugs, which is easily treatable with steroids, and usually has a good prognosis if it is diagnosed early [8,9]. In our study, 21% of the patients suffered a recurrence in the following 3.6 months after discontinuation of the drug. Differentiating ATN from AIN in patients receiving immunotherapy or in those who had received it in previous lines of treatment is highly important to avoid temporary discontinuation of the drug or unnecessary corticosteroid treatment. Although biomarkers are being developed to help to differentiate these entities, such as IL-9 or TNF-alpha in urine [19,20], kidney biopsy remains the gold standard, providing prognostic information and discarding other less frequent entities. As suggested by the latest published works, kidney biopsies should be strongly considered if there are several alternatives that justify acute kidney failure [21]. If the patient is in a palliative situation and a renal event different from ATN is suspected, treatment with empirical corticosteroids would be a reasonable option.

IgA nephropathy was the second most common diagnosis, probably as a reflection of kidney disease causes in the general population [22] that could be extrapolated to oncologic patients. It is important to highlight that thrombotic microangiopathy was also present in more than 5% of patients, probably in relation to the use of anti-VEFG drugs. In addition, almost 10% of biopsies showed acute tubular necrosis, which is a well-known cause of AKI in these patients.

When we analyzed all of the patients included in the study, we observed that 119 of 148 patients had potentially-treatable kidney disease (acute interstitial nephritis, IgA nephropathy, thrombotic microangiopathy, or another acute glomerulonephritis). Evaluation by a nephrologist with expertise in onconephrology could help find an etiological diagnosis of renal dysfunction in patients with cancer, avoiding diagnostic delays and improving renal prognosis. A better renal outcome would probably be linked to an increased number of future oncospecific treatments, generally limited by renal function (Figure 4). The proportion of patients who recovered renal function during the follow-up or before their death was as high as almost 60%, suggesting that kidney biopsy is useful for establishing therapeutic

plans that lead to renal function improvement. Despite the good renal outcome, in our series, the mortality at the end of follow-up was 39%. However, this high mortality was mainly ascribed to the advanced cancer stage and not to the kidney disease “per se”.

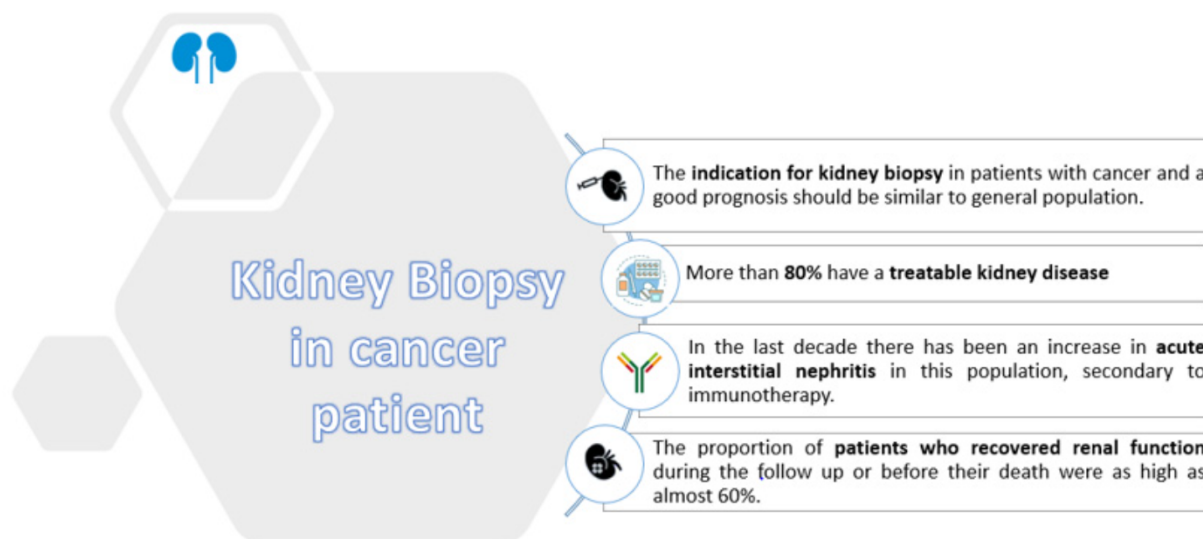


Figure 4. Kidney biopsy in cancer patients. Proposed beneficial results of performing a kidney biopsy in cancer patients with kidney disease.

As previously known, the prevalence of CKD in patients with cancer is increasing compared with the general population [23]. In our series, 15.5% of the patients presented a baseline creatinine > 1.5 mg/dL, which translates to an incidence of CKD in our population of at least 15.5%, and probably higher since we are not considering lower creatinine values or proteinuria. This result is similar to the Belgian BIRMA study, which showed that 18% of cancer patients presented glomerular filtration lower than 60 mL/min [23]. In concordance, Canter et al. also showed that 22% of patients with cancer presented CKD stage 3 in the USA [24].

It is interesting to mention that three months after the kidney biopsy, only 33.8% presented a creatinine > 1.5 mg/dL, possibly due to the pathological diagnosis of kidney disease and its appropriate targeted treatment, highlighting the importance of accurate nephrological evaluation in patients with cancer and de novo kidney disease.

The main reason for submitting a cancer patient to kidney biopsy was acute kidney failure [25–27]: classically, between 12% and 27% of oncologic patients develop AKI [28]. More recently, an increase in the incidence of AKI in cancer patients has been observed, from 18 to 52 cases per 1000 people-years from 2007 to 2014 [29]. This increase may be in part ascribed to the use of new therapies [7]. In the near future, the incidence of AKI in this population is reasonably expected to grow since today, the commonly used therapies, such as immunotherapy, are known to be linked to AKI episodes [11]. Furthermore, nowadays, patients submitted to oncological treatments are generally older and present with increasing comorbidities, such as type 2 diabetes or hypertension, which increase the risk of kidney failure.

Our study has several limitations. It is a retrospective study of a single medium-sized European country, so it may not apply to other regions with diverse populations and very different health systems. The information was obtained through the review of the clinical history, which could cause a lack of data. The strong point of the study, however, is that it is a multicenter study assessing the kidney biopsies performed in patients with cancer in the last ten years. Furthermore, this study is the first that analyzes only patients with cancer that underwent kidney biopsy, and it represents what is happening in real-world life medical practice.

5. Conclusions

Nowadays, there is a new trend in kidney disease and cancer patients. In our multi-center study, acute interstitial nephritis has been identified as the most common kidney disease histologic pattern in this population, followed by acute tubular necrosis and IgA nephropathy. Kidney biopsy in this group of patients provides valuable diagnostics and drives treatment, leading to a better renal prognosis in these patients. More studies are needed to increase the knowledge of the diagnosis, treatment, and prognosis of oncologic patients with kidney damage.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11102915/s1>, Table S1: List of patients contributed by each participating hospital. Figure S1: Histological diagnoses and treatments classified into two time periods: 2010 to 2016 and from 2017 to 2021. Figure S2: Opinion of the nephrologist.

Author Contributions: M.B. (Mónica Bolufer) and C.G.-C. contributed to the study design, data analysis and writing of the manuscript. M.B. (Miquel Blasco), L.F.Q., A.S., C.R., J.D., A.M., M.R.M., F.A., A.B., P.B. and M.T.V. collected variables and contributed to critical review of the manuscript. M.J.S. contributed to the study designs, data analysis and writing of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from Fondo de Investigación Sanitaria-FEDER, ISCIII, Río Hortega CM20/00111, PI17/00257, PI21/01292, Marató TV3 2020 421/C/2020, Marató TV3 2021 215/C/2021, RD16/0009/0030 (REDINREN), EIN2020-1123381, and RD21/0005/0016 (RICORS 2040).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Vall d’Hebron Institute of Research (CEIC-VHIR) (PR (AG) 260/2019) in 2019.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to it being retrospective and after having passed the evaluation by the ethics committee.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Mónica Bolufer performed this work within the basis of her thesis at the Department de Medicina of Universitat Autònoma de Barcelona. We have collaborated with the Spanish Onconephrology Group (ONCONEFRO) and GLOSEN of the Spanish Society of Nephrology. This paper was presented through an oral communication at the SEN 2020 and 2021 congress, oral communication at XXXVI SCN annual meeting, Mino-Oral at the 58th and 59th ERA-EDTA Congress and poster at ASN 2021.

Conflicts of Interest: M.J.S. reports personal fees from NovoNordisk, Jansen, Mundipharma, AstraZeneca, Esteve, Fresenius, Ingelheim Lilly, Vifor, ICU, Pfizer, Bayer, Traverre Therapeutics, GE Healthcare and grants and personal fees from Boehringer Ingelheim, outside the current study. C.G.C. has received travel and congress fees support from AstraZeneca, Esteve, NovoNordisk, Boehringer Ingelheim Lilly, Astellas, Otsuka, Novartis, Astellas, and Baxter and has given scientific lectures and participated in advisory boards organized by AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Lilly, Mundipharma and NovoNordisk. A.B. reports grants from Carlos III Health Institute (Rio Hortega contract CM19/00004) during the conduct of the study. The rest of the authors declared that they had no competing interests.

References

1. Rosner, M.H.; Jhaveri, K.D.; McMahon, B.A.; Perazella, M.A. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 47–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cosmai, L.; Porta, C.; Perazella, M.A.; Launay-Vacher, V.; Rosner, M.H.; Jhaveri, K.D.; Floris, M.; Pani, A.; Teuma, C.; Szczylik, C.A.; et al. Opening an onconephrology clinic: Recommendations and basic requirements. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2018**, *33*, 1503–1510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Salahudeen, A.K.; Bonventre, J.V. Onconephrology: The latest frontier in the war against kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **2013**, *24*, 26–30. [[CrossRef](#)]
5. Alonso, F.; Auñón, P.; Cavero, T.; Salgueira, M.; Praga, M.; Quiroga, B.; de Francisco, Á.L.M.; Macía, M.; Grupo Español de Onconefrología (ONCONEFRO). Monographic consultation of onconeurology. Rationale and implementation. *Nefrología* **2021**, *41*, 154–164. [[CrossRef](#)]
6. Seethapathy, H.; Zhao, S.; Chute, D.F.; Zubiri, L.; Oppong, Y.; Strohbahn, I.; Cortazar, F.B.; Leaf, D.E.; Mooradian, M.J.; Villani, A.-C.; 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*, 1692–1700. [[CrossRef](#)]
7. García-Carro, C.; Bolufer, M.; Bury, R.; Catañeda, Z.; Muñoz, E.; Felip, E.; Lorente, D.; Josep Carreras, M.; Gabaldon, A.; Agraz, I.; et al. Acute kidney injury as a risk factor for mortality in oncological patients receiving check-point inhibitors. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.* **2021**, *37*, 887–894. [[CrossRef](#)]
8. Oleas, D.; Bolufer, M.; Agraz, I.; Felip, E.; Muñoz, E.; Gabaldón, A.; Bury, R.; Espinel, E.; Serón, D.; García-Carro, C.; et al. Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: A single-centre experience. *Clin. Kidney J.* **2020**, *14*, 1364–1370. [[CrossRef](#)]
9. Cortazar, F.B.; Kibbelaar, Z.A.; Glezerman, I.G.; Abudayyeh, A.; Mamlouk, O.; Motwani, S.S.; Murakami, N.; Herrmann, S.M.; Manohar, S.; Shirali, A.C.; et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2020**, *31*, 435–446. [[CrossRef](#)]
10. Manohar, S.; Kompotiatis, P.; Thongprayoon, C.; Cheungpasitporn, W.; Herrmann, J.; Herrmann, S.M. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: Meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.* **2019**, *34*, 108–117. [[CrossRef](#)]
11. Gupta, S.; Short, S.A.P.; Sise, M.E.; Prosek, J.M.; Madhavan, S.M.; Soler, M.J.; Ostermann, M.; Herrmann, S.M.; Abudayyeh, A.; Anand, S.; et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer* **2021**, *9*, e003467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Meraz-Muñoz, A.; Amir, E.; Ng, P.; Avila-Casado, C.; Ragobar, C.; Chan, C.; Kim, J.; Wald, R.; Kitchlu, A. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. *J. Immunother. Cancer* **2020**, *8*, e000467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kitchlu, A.; Jhaveri, K.D.; Wadhvani, S.; Deshpande, P.; Harel, Z.; Kishibe, T.; Henriksen, K.; Wanchoo, R. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int. Rep.* **2021**, *6*, 66–77. [[CrossRef](#)]
14. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Porta, C.; Bamias, A.; Danesh, F.R.; Dębska-Ślizień, A.; Gallieni, M.; Gertz, M.A.; Kielstein, J.T.; Tesarova, P.; Wong, G.; Cheung, M.; et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: Understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int.* **2020**, *98*, 1108–1119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Perazella, M.A. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: Commentary. *Kidney360* **2020**, *1*, 166–168. [[CrossRef](#)]
17. 2012 AKI Guideline KDIGO. *Kidney Int. Suppl.* **2012**, *2*, 1.
18. Ryu, H.; Kim, K.; Ryu, J.; Son, H.-E.; Ryu, J.-Y.; Kim, S.; Na, K.Y.; Chae, D.W.; Chin, H.J.; Korean Glomerulonephritis Study Group. Cancer development and mortality differences in patients with glomerulonephritis after renal biopsy: A single center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* **2020**, *21*, 221. [[CrossRef](#)]
19. Ashour, T.; Nakhoul, G.; Patil, P.; Funchain, P.; Herlitz, L. Immune Check Point Inhibitor-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int. Rep.* **2019**, *4*, 355–359. [[CrossRef](#)]
20. Moledina, D.G.; Wilson, F.P.; Pober, J.S.; Perazella, M.A.; Singh, N.; Luciano, R.L.; Obeid, W.; Lin, H.; Kuperman, M.; Moeckel, G.W.; et al. Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight* **2019**, *4*, 127456. [[CrossRef](#)]
21. Rashidi, A.; Shah, C.; Sekulic, M. The role of kidney biopsy in Immune Checkpoint Inhibitor-associated AKI. *Kidney360* **2022**, *3*, 530–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Rodrigues, J.C.; Haas, M.; Reich, H.N. IgA Nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *12*, 677–686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Janus, N.; Launay-Vacher, V.; Byloos, E.; Machiels, J.-P.; Duck, L.; Kerger, J.; Wynendaale, W.; Canon, J.-L.; Lybaert, W.; Nortier, J.; et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br. J. Cancer* **2010**, *103*, 1815–1821. [[CrossRef](#)]
24. Canter, D.; Kutikov, A.; Sirohi, M.; Street, R.; Viterbo, R.; Chen, D.Y.T.; Greenberg, R.E.; Uzzo, R.G. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology* **2011**, *77*, 781–785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Rosner, M.H.; Perazella, M.A. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res. Clin. Pract.* **2019**, *38*, 295–308. [[CrossRef](#)]
26. Gallieni, M.; Cosmai, L.; Porta, C. Acute Kidney Injury in Cancer Patients. In *Contributions to Nephrology*; Ding, X., Rosner, M.H., Ronco, C., Eds.; S. Karger AG: Basel, Switzerland, 2018; Volume 193, pp. 137–148, ISBN 978-3-318-06310-3.
27. Wang, L.-Y.; Wang, J.-N.; Diao, Z.-L.; Guan, Y.-M.; Liu, W.-H. Acute Kidney Injury in Oncology Patients. *J. Cancer* **2020**, *11*, 9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

28. Salahudeen, A.K.; Doshi, S.M.; Pawar, T.; Nowshad, G.; Lahoti, A.; Shah, P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, *8*, 347–354. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Kitchlu, A.; McArthur, E.; Amir, E.; Booth, C.M.; Sutradhar, R.; Majeed, H.; Nash, D.M.; Silver, S.A.; Garg, A.X.; Chan, C.T.; et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **2019**, *111*, 727–736. [[CrossRef](#)]

Supplementary material:

Supplementary Table S1	List of patients contributed by each participating hospital
Supplementary Figure S1	Histological diagnoses and treatments classified into two time periods: 2010 to 2016 and from 2017 to 2021
Supplementary Figure S2	Opinion of the nephrologist

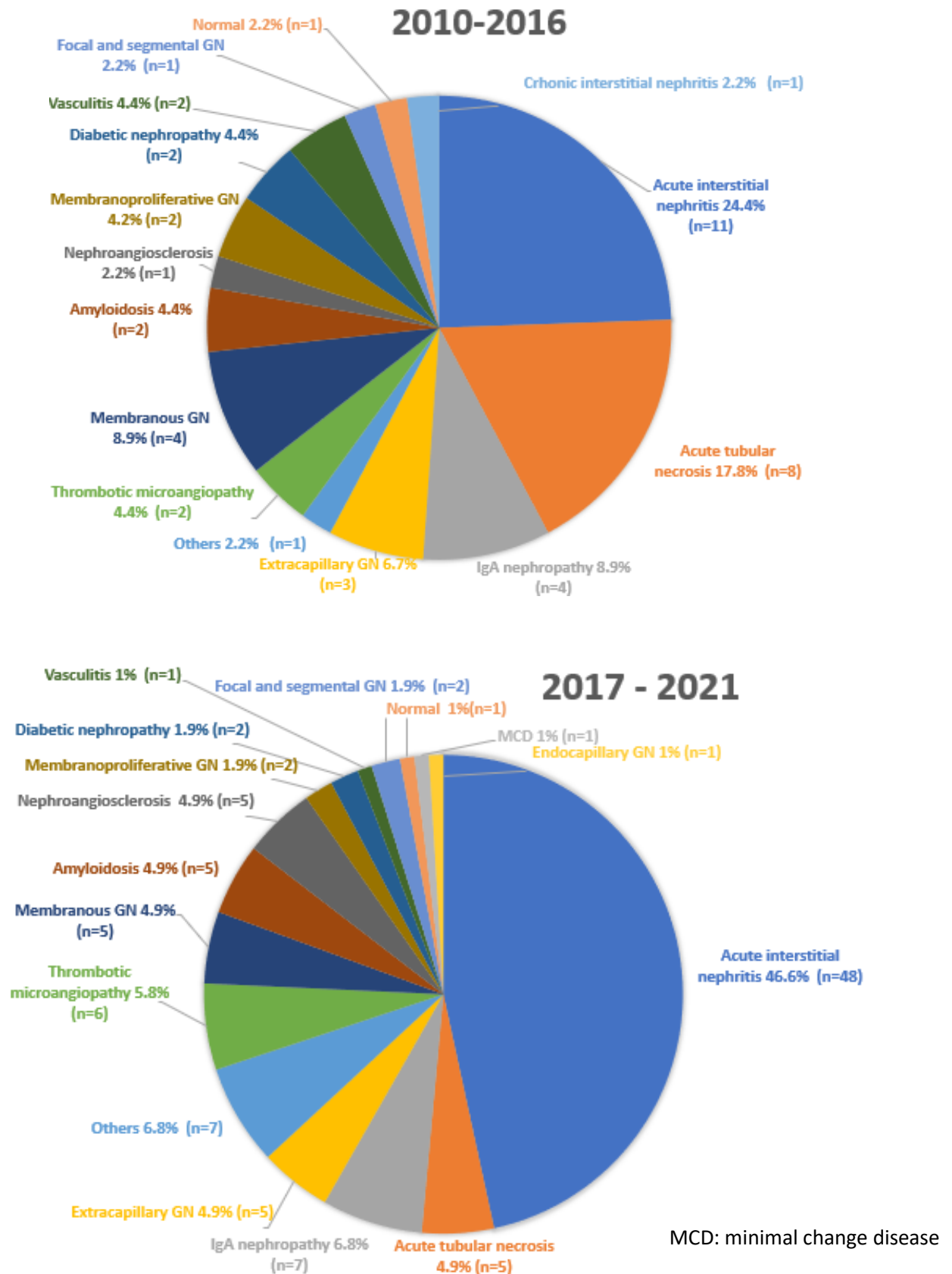
Supplementary Table 1

List of patients contributed by each participating hospital:

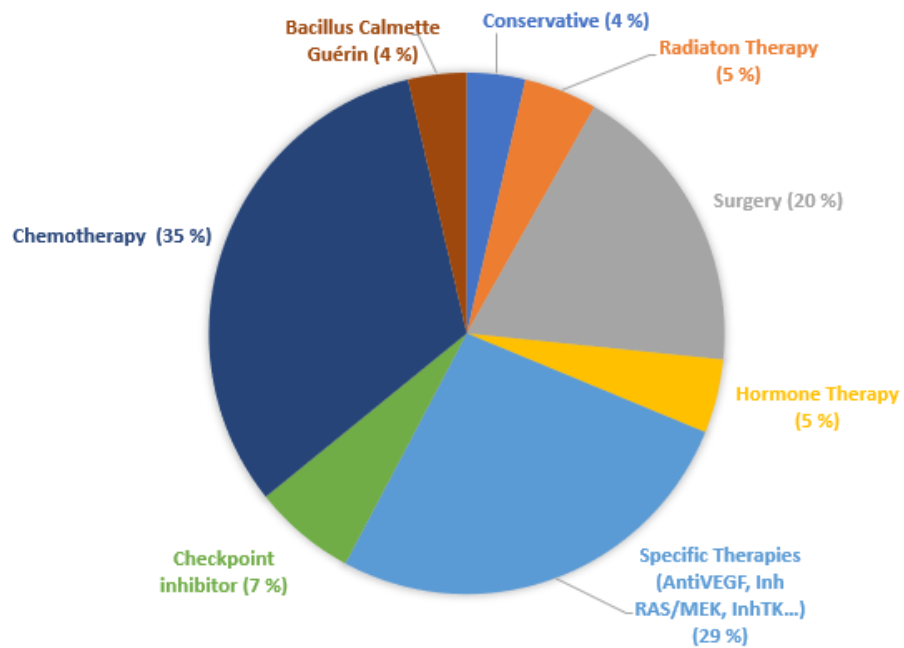
Hospital	N
Vall d'Hebron University Hospital	48
Hospital Clinic Barcelona	20
Fundación Alcorcón	14
Bellvitge Hospital	13
Córdoba Hospital	13
Dr. Josep Trueta Hospital	12
Virgen Macarena Hospital	10
Clínico San Carlos Hospital	7
Gregorio Marañón Hospital	5
Hospital del Mar	3
Virgen del Rocio Hospital	2
Navarra Hospital	1

Supplementary Figure S1

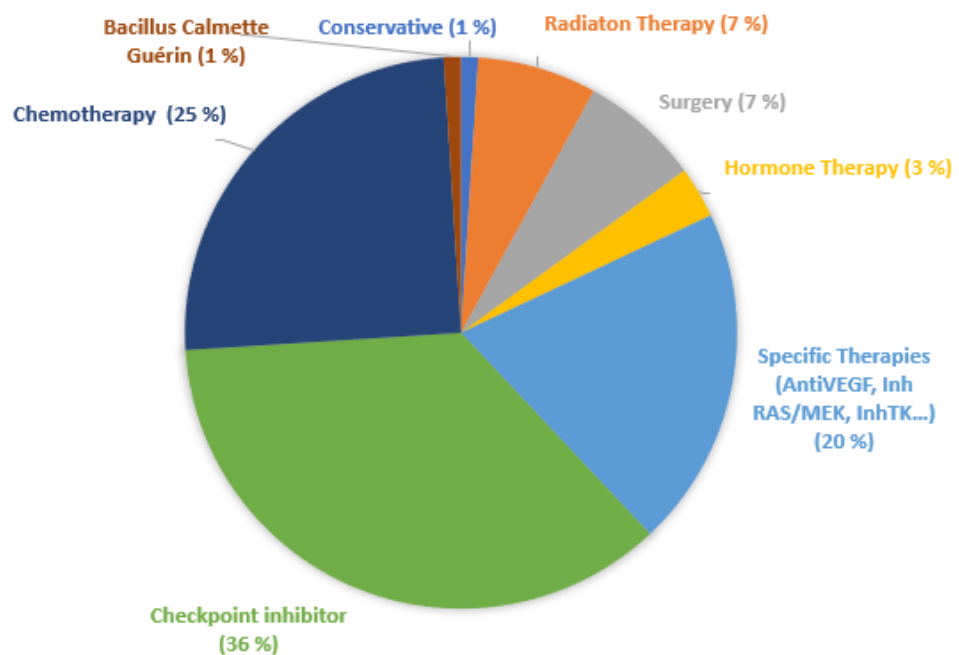
Histological diagnoses and treatments classified into two time periods: 2010 to 2016 and from 2017 to 2021.



2010-2016 (N=45)



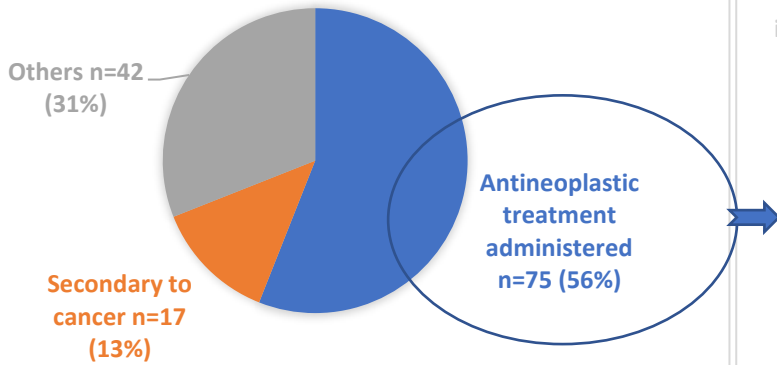
2017-2021 (N=137)



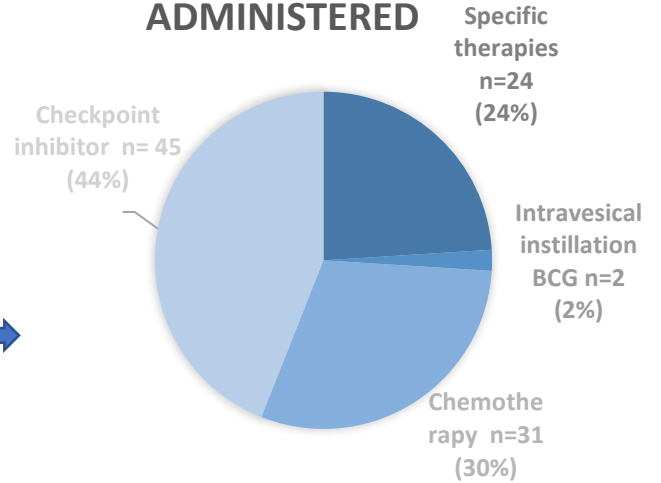
Supplementary Figure S2

Opinion of the nephrologist.

IN THE OPINION OF THE NEPHROLOGIST (N=134), THE HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS WAS RELATED TO:

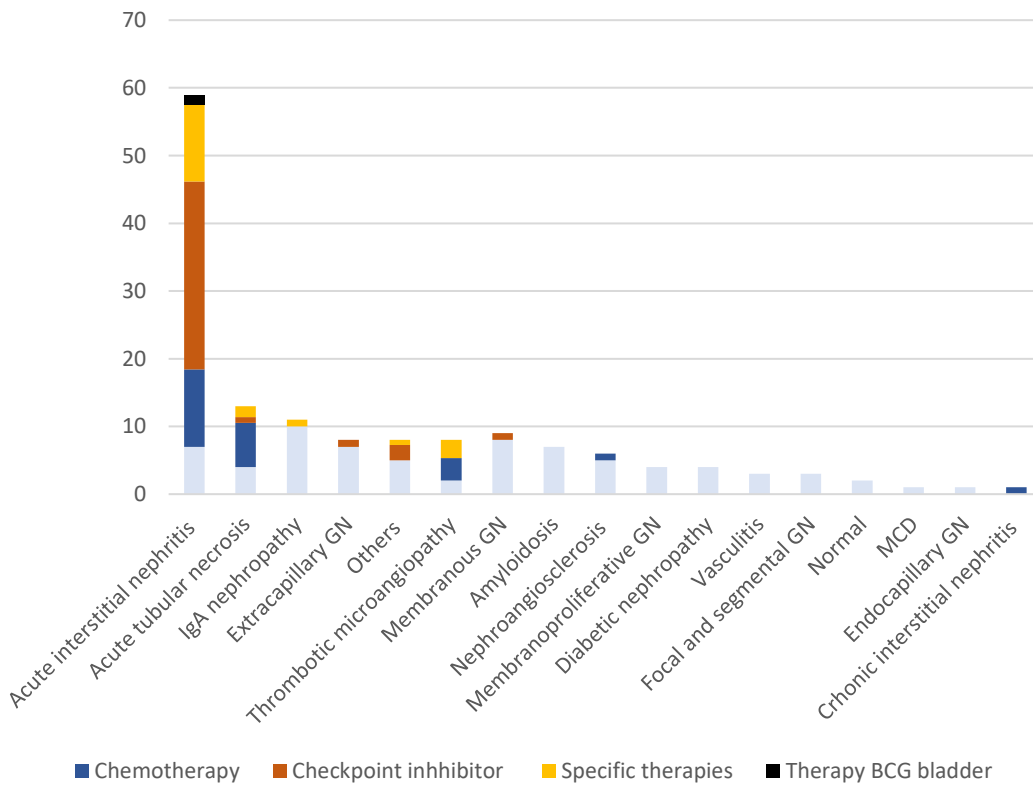


TYPE OF TREATMENT ADMINISTERED



Kidney biopsy diagnosis.

Diagnosis secondary to antineoplastic treatment: colored bar diagram.



BCG: Bacillus Calmette Guérin.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

La hipótesis del trabajo de investigación de esta tesis es que los nuevos tratamientos oncoespecíficos implican unas lesiones renales diferentes a las de la era previa a la inmunoterapia, así como que el fracaso renal en el paciente con cáncer tiene implicaciones pronósticas. Por ello, como objetivo principal, se ha establecido la evaluación de las causas de insuficiencia renal en los pacientes afectados de cáncer y su repercusión en la supervivencia. Se han diseñado para ello tres estudios describiéndose a continuación los resultados globales.

En primer lugar, se han analizado todas las biopsias renales realizadas durante un periodo de 14 meses (marzo 2018 a mayo 2019 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron), siendo un total de ocho. La edad media de los pacientes biopsiados era de 67 años, todos ellos con función renal normal, excepto uno con ERC estadio G3a.

Desde el punto de vista oncológico, la neoplasia más frecuente en esta serie fue el cáncer de pulmón (n=5), seguida de melanoma (n=2) y páncreas (n=1); cinco pacientes tenían metástasis en el momento de la biopsia renal. En la mitad de los casos la inmunoterapia era el tratamiento de primera línea, mayoritariamente en monoterapia (n=7), siendo el IPC más empleado Anti-PD-1. El tiempo de latencia desde la primera dosis de IPC y la presentación de la lesión renal fue de 5,8 meses con desviación estándar (DE) de 3,5 (rango entre 2-11 meses).

La presentación del daño renal fue en forma de FRA AKIN-3 en seis pacientes y AKIN-1 y AKIN-2 en el resto; analíticamente la proteinuria fue subnefrótica en el 87% (544mg/g DE 147), eosinofilia en el 62% y eosinofilia en el 12%; la hematuria solo se evidenció en dos pacientes y en todos ellos el estudio de extensión autoinmunitario fue negativo.

La lesión histopatológica objetivada en todos estos pacientes fue la NIA, y hasta en el 63% de los casos había un uso concomitante de AINEs e inhibidores de la bomba de protones. En cuanto al tratamiento administrado en los pacientes con NIA de nuestra serie, todos ellos recibieron corticoesteroides a dosis de 1 mg/kg y a tres pacientes previamente se les administró pulsos de esteroides endovenosos. La duración del tratamiento inmunosupresor fue de 4 y 6 meses en dos pacientes, mientras que el resto seguían bajo tratamiento con corticoesteroides al finalizar el seguimiento. En el 87% se paró la administración de IPC sin reintroducción de éstos

posteriormente y solo se objetivó una recaída 8 semanas después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor. A los tres meses de seguimiento después del evento renal, siete pacientes recuperaron su función renal previa y solo uno de ellos progresó a ERC. Ningún paciente precisó TRS.

También se evaluaron todos los FRA de pacientes oncológicos bajo tratamiento con IPC entre marzo 2018 y mayo 2019 con seguimiento hasta abril 2020, siendo 759 pacientes con un seguimiento medio de 14,9 meses (6,69-23,12 (Rango intercuartil (IQ) 25-75)). La mediana de edad fue de 64 años (55-71 (IQ 25-75)), Cr mediana basal de 0,8mg/dL (0,66-0,97 (IQ 25-75)) y el tumor más frecuente fue el pulmonar (31,5%), seguido del urogenital y melanoma (20,6% y 10,6% respectivamente). El IPC más empleado fue el Anti-PD-1 y el 77,5% de los casos recibían inmunoterapia en primera línea.

Durante el periodo de seguimiento, el 15,5% (n=118) desarrollaron un FRA sin diferencias en cuanto a diabetes mellitus, obesidad, tipo de neoplasia o tipo de IPC respecto al grupo de pacientes que no lo desarrolló, pero sí fueron pacientes de más edad (66 años vs. 63), peor creatinina basal (0,88mg/dL vs 0,78) y, con mayor frecuencia, hipertensos (54% vs. 39%).

Mediante un modelo multivariado ajustado por edad y género, la edad y la función renal basal se identificaron como factores independientes de FRA. En el momento del diagnóstico de FRA la Cr fue de 1,75mg/dL (1,37-2,53 (IQ 25-75)) y la leucocituria y hematuria fueron muy frecuentes (88,14% y 79,9% respectivamente). Más de la mitad de los pacientes (58,5%) presentaron FRA grado 1 según KDIGO, la latencia entre el inicio de ICP y el FRA fue de 3,5 meses (1,46-8,22 ((IQ 35-75)) y dos pacientes requirieron TRS al momento del diagnóstico de la lesión renal. Tras la revisión de la historia clínica se atribuyó a inmunoterapia el 28,8% de los FRA (n=34) y 3,4% (n=4) fueron de etiología obstructiva. En cuanto al tratamiento administrado, el 22,03% (n=26) recibió corticosteroides con una duración media de $95,8 \pm 128,5$ días y en cinco casos se asociaron pulsos de esteroides endovenosos. Los IPC se pararon en el 77,1% (n=91) al momento del FRA y se reintrodujeron posteriormente en 10 casos, con recidiva del 20% al reintroducir inmunoterapia.

En el modelo univariado, los pacientes a los que se le reintrodujo el IPC tuvieron mejor pronóstico de supervivencia respecto a los que no.

También se realizó un análisis de aquellos pacientes con seguimiento superior a 6 meses que habían presentado un FRA previamente (n=45) objetivando que el 84,4% de ellos habían recuperado su función renal basal, aunque con un aumento significativo de Cr (0,96mg/dL vs. 0,90mg/dl). La mortalidad al finalizar el seguimiento fue del 52,3%, siendo significativamente mayor en el grupo que presentó FRA respecto al que no (69,5% vs. 49,1%). Se estableció la presencia de FRA como factor de riesgo independiente de mortalidad (Hazard ratio 1,606 (95% intervalo de confianza 1,254-2,057)), según el modelo de supervivencia multivariado que incluye edad, género, tipo de neoplasia, tipo de IPC administrado y presencia o no de FRA.

Por último, se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo sobre la lesión renal que presentan los pacientes con neoplasia de órgano sólido en España, analizando las características clínicas e histopatológicas de un total de 148 pacientes de 12 hospitales. La media de la edad fue de 66,9 años, un tercio de los pacientes eran diabéticos (29,7%), dos tercios hipertensos (62,2%) y la Cr mediana de 1mg/dL (0,8-1,3 ((IQ 25-75))), con un FG basal de 61ml/min/1.73m². El seguimiento medio fue de 15,2 meses (5,7-31,4(IQ 25-75)). Casi la mitad de los pacientes, el 49,7%, tenían enfermedad oncológica metastásica. El tratamiento oncoespecífico recibido fue la inmunoterapia en el 29,3%, quimioterapia en el 28%, terapias específicas (19,3%) y tratamiento conservador en el 2,1%.

La indicación para realizar la biopsia renal en la mayoría de las ocasiones fue el fracaso renal agudo (67,1%), seguido de la proteinuria (17,1%), la ERC agudizada (8,2%) y la propia ERC no filiada (7,5%). La severidad del FRA en función de la clasificación KDIGO fue de Grado 1 en el 51%, Grado 2 el 17% y Grado 3 el 31%. El tiempo medio entre el diagnóstico de la neoplasia y la biopsia renal fue de 1 año, y en solo 6 pacientes se precedió el diagnóstico renal al oncológico. En el momento de la biopsia renal la Cr fue de 2,58 (1,8-4,1 (IQ 25-75)) mg/dL, proteinuria de 700mg/g con un 23% de los casos con proteinuria en rango nefrótico y la mitad de los pacientes presentaban hematuria (53,1%).

El diagnóstico histológico más frecuente fue el de NIA en el 39,9%, seguido de NTA (8,8%), GN IgA (7,4%), nefropatía membranosa en el 6,1% y MAT en el 5,4%. Al

comparar los diagnósticos histológicos entre el periodo de 2010 y 2016 vs. 2017 y 2021, la NIA fue significativamente más diagnosticada en el segundo.

Se realizó una encuesta a los nefrólogos sobre su opinión en cuanto a la etiología del evento renal y en la mitad de los casos (el 56%) la histopatología renal obtenida en la biopsia era secundaria al tratamiento antineoplásico administrado. Por otro lado, en el 13% de los casos se determinó, según la opinión del nefrólogo, que la lesión renal era secundaria al propio cáncer. En el caso concreto del diagnóstico de NIA, en dos tercios (66%) fue secundario a tratamiento con inmunoterapia y un tercio a otros fármacos oncoespecíficos (Inhibidores de BRAF, *Bacillus Calmette Guérin*, Inhibidores de TK, anti-VEGF y carboxiplatino) o antibióticos. Tras la biopsia renal, 104 de 148 pacientes recibieron tratamiento específico desde el punto de vista nefrológico. Además, el 18,9% requirieron de TRS durante el seguimiento del estudio, asociándose de manera significativa la presencia de hematuria y de proteinuria nefrótica. Al finalizar el seguimiento, la Cr fue de 1,4mg/dL (1,03-2,15 (IQ 25-75)) y el 39,1% habían fallecido. La presencia de Cr superior a 1,5mg/dL pasó del 15,5% en el momento basal al 33,8% tres meses después de la biopsia renal, y por último, al 43,9% al final de seguimiento.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en esta tesis se enmarcan en el estudio de la enfermedad renal del paciente con cáncer, aportando información sobre la incidencia, el tipo de presentación, factores de riesgo e histología renal.

La **incidencia de FRA relacionado con inmunoterapia** se establece en un 4,47%, tal y como se objetiva en el trabajo de esta tesis “Acute kidney injury as a Risk factor for mortality in oncological patients receiving checkpoint inhibitors”, proporción similar a lo reportado en la literatura científica¹⁰²⁻¹⁰⁵. Además, el FRA es la causa más frecuente de indicación de biopsia renal en el paciente oncológico (67,1%), según lo expuesto en “Kidney biopsy in patients with cancer along the last decade: a multicenter study”. Tras revisar minuciosamente la historia clínica, la etiología de todos los FRA acontecidos en el paciente con cáncer bajo tratamiento con inmunoterapia, queda establecido una etiología inmunomediada del 28,5%, similar a los datos publicados por Seethapathy y cols. donde este porcentaje es de 37%¹¹⁷

En el trabajo “Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience”¹⁷⁶ se analizaron las características clínico-patológicas de los pacientes que tras presentar un FRA se les realizó una biopsia renal (n=8), mostrando que en todos ellos el diagnóstico histopatológico era la NIA. De acuerdo con la información publicada disponible^{103,118,119,121}, la **lesión renal más frecuente** en el paciente con cáncer es la **NIA**, y esta a su vez es secundaria a la inmunoterapia, aunque en casi tres cuartos de los casos hay uso concomitante de otros fármacos que podrían conllevar la misma lesión renal¹²¹. En la serie del Vall d’Hebron descrita en esta tesis la proporción de pacientes con **uso concomitante de IBP y/o AINEs** fue del 62%. En esta línea, una colaboración entre el Hospital Universitario de Bellvitge y Vall d’Hebron, ha señalado algunas características clínicas que ayudarían a diferenciar ambas etiologías, como que la latencia desde el inicio del fármaco y el fracaso renal es mayor en el caso de la NIA-inmunoterapia (197 días versus 168), la creatinina pico es menor en el caso de la inmunoterapia (Cr 3,8mg/dL vs. 5,98mg/dL) y la recuperación de la función renal es más lenta en el caso de la NIA-inmunoterapia¹³². Una posible explicación fisiopatológica es que con el uso de algunos fármacos (antibióticos, IBP, AINEs) desencadene la producción de células T específicas contra ellos, permaneciendo en estado quiescente hasta la asociación de un IPC, el cual reactiva las células T y es responsable del daño tubulointersticial renal⁶⁹. Varios estudios han establecido

los IBP y los AINEs como factores de riesgo para FRA. Por ejemplo, un estudio reciente de casos/control (n=4.496 pacientes con cáncer) establece el uso de AINEs e IBP como factores de riesgo para desarrollar un FRA¹¹⁵, aunque hay mayor evidencia en el caso de IBP^{118,119}. En líneas generales, la **presentación de la NIA en el paciente oncológico** es un fracaso renal agudo AKIN-3, con proteinuria subnefrótica, leucocituria estéril y ocasionalmente (25%) hematuria según los resultados de la serie descrita en esta tesis. Además, tres pacientes (37,5%) habían presentado un iRAEs asociado a la lesión renal (una esofagitis y dos artritis), similar a lo documentado en la literatura donde los efectos adversos inmunomediados asociados a lesión renal oscilan entre un 39% y un 56%^{119,121}. La predominancia de la NIA como lesión renal imperante en el paciente oncológico se ha confirmado con el estudio multicéntrico de esta tesis, en donde se establece una diferencia estadísticamente significativa entre la mayor frecuencia de NIA en la época 2017-2020 respecto al periodo previo estudiado (2010-2016). La proporción de NIA en series de biopsias renales de pacientes oncológicos oscila entre el 83 y el 93%^{118,119,121}. La NTA y glomerulopatía también se da en el paciente con cáncer en menor proporción.

La **latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el FRA** es muy variada según las series y oscila entre 2,9 y 3,7 meses^{103,118,119,121}. En “Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience” en donde todos los casos (n=8) fueron inmunomediados y están reportados con biopsia renal se estableció en 5,8+/-3,5 meses (2-11). En el trabajo “Acute kidney injury as a Risk factor for mortality in oncological patients receiving checkpoint inhibitors” realizado con una cantidad mayor de pacientes (n=118), el tiempo de latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el FRA fue de 3,5 meses (1,46-8,22 ((IQ 35-75))). Existen **factores de riesgo para el desarrollo de FRA** modificables (como el uso de algunos fármacos como la *fluindiona* que es un antagonista de la vitamina K empleado en Francia¹¹⁵, los AINEs¹¹⁵ y los inhibidores de la bomba de protones^{115,118,119}) y otros no modificables (edad¹¹⁵, enfermedad renal previa^{115,118,119}, presencia previa o concomitante de otro iRAE (sobre todo rash o hepatitis^{87,119,120}), hipertensión arterial¹²⁰, cáncer genitourinario¹⁷⁷ y uso combinado de dos fármacos inhibidores del punto de control¹¹⁸). Según los resultados obtenidos del trabajo “Acute kidney injury as a Risk factor for mortality in oncological

patients receiving checkpoint inhibitors”, la edad y la función renal basal alterada, se identificaron como factores de riesgo de FRA en el paciente con cáncer bajo tratamiento con inmunoterapia.

El **tipo y duración del tratamiento** en el caso de la nefropatía secundaria a inmunoterapia no ha sido establecido actualmente en ninguna guía clínica y la evidencia científica se basa solo en series retrospectivas y consenso de expertos. Pero es evidente que el diagnóstico e inicio temprano de tratamiento inmunosupresor es beneficioso. Entre los **factores asociados a mejor pronóstico de recuperación renal** están: el inicio temprano de tratamiento con corticosteroides antes de las dos semanas¹¹⁹ y el uso concomitante con otros fármacos potenciales causantes de NIA¹¹⁸. Por otro lado, el FRA AKIN Grado 3 en el momento del diagnóstico, iRAE concomitante y cáncer de pulmón se relacionaron con peor pronóstico renal^{118,119}. Otros estudios, sin embargo, descartaron la asociación entre la creatinina pico y la fibrosis e inflamación reportada en la biopsia renal con el grado de recuperación renal posterior¹⁷⁸. No obstante, según la revisión de Kitchlu y cols., las glomerulopatías se asocian a peores resultados renales (el 19% requirió TRS a largo plazo vs. el 9% en el caso de la NIA) y mayor mortalidad (un tercio de los pacientes)¹³⁰. En el trabajo multicéntrico de Cortazar y cols., los pacientes recibieron tratamiento equivalente a dosis de prednisona mayor de 20mg durante una media de 28 días (16-47) y una duración total de tratamiento inmunosupresor de 63 días (32-107 días), en la misma línea que las indicaciones generales de la guía NCCN. Para el tratamiento de la NIA asociada a inmunoterapia un trabajo retrospectivo liderado por Lee y cols., en el que se compararon los resultados de función renal a los 30, 60 y 90 días en un grupo de 13 pacientes que recibieron corticosteroides con descenso rápido de dosis (en tres semanas prednisona menos de 10mg) y tratamiento estándar (a las 6 semanas prednisona menos de 10mg)¹⁷⁹, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero el grupo de bajada rápida de corticosteroides recuperó la función renal en mayor proporción a los treinta días respecto al otro grupo (85% vs. 46%). Un dato significativo fue que los pacientes que mantuvieron durante el tratamiento inmunosupresor fármacos desencadenantes de NIA como el omeprazol o el cotrimoxazol, tardaron más días en recuperar la función renal (20 vs. 13 días). Globalmente se establecen **porcentajes de recuperación total/parcial de la**

función renal tras una FRA asociado a inmunoterapia en torno el 64,3 y el 85%^{119,121}. En nuestra serie publicada “Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience” los pacientes recibieron corticoesteroides a dosis de mg/Kg y solo en el 37% donde el FRA fue de mayor severidad se asociaron pulsos de esteroides endovenosos. Se obtuvieron unos excelentes resultados, observando que 7 pacientes recuperaron su función renal basal previa al FRA y solo uno de ellos progresó a ERC.

Por otro lado, además de recuperar la función renal después del FRA inmunomediado hay que establecer la **estrategia en cuanto al tratamiento oncológico del paciente**. Según la literatura, el porcentaje de FRA recurrente tras el reinicio de inmunoterapia es del 16,5-25%^{118,119,131,151}. Según la serie más larga reportada, en la que se estudiaron 121 pacientes con FRA asociado a inmunoterapia¹¹⁹, el 28,2% recibieron de nuevo inmunoterapia tras un media de 1,9 meses tras el FRA inicial. De ellos, 20 pacientes (el 16,5%) tuvieron una recurrencia del mismo a las 10 semanas (3-17) y con peores resultados de mortalidad al finalizar el seguimiento (60% vs. 31,7%). Entre los factores de riesgo para la recidiva del FRA destacan: tiempo de latencia corto hasta la reintroducción del fármaco, uso de terapias combinadas con doble bloqueo de los puntos de control y persistencia del deterioro de función renal al momento de reintroducir el fármaco oncoespecífico¹⁸⁰. Algunos autores sugieren reintroducir la inmunoterapia bajo tratamiento corticoideo a dosis bajas, promover el uso de anti PD-1/PD-L1 versus anti CTLA-4 en este perfil de pacientes y emplear tocilizumab concomitante en caso de haber presentado una toxicidad inmunomediada severa¹⁸⁰. En el caso concreto de las glomerulopatías asociadas a la inmunoterapia según la revisión Kitchlu¹³⁰ los ICP se reintroducen en menor frecuencia (8,8%) y la recaída de la lesión renal alcanza el 50%. Según estos mismos autores, podría ser seguro la introducción de inmunoterapia en casos de nefropatía por cambios mínimos y GNfYS. Así pues, en nuestra serie de 8 pacientes con NIA documentada por biopsia renal, siete de ellos se paró de manera definitiva la inmunoterapia y un paciente (12,5%) experimentó una recaída 8 semanas después de haber recibido durante 98 días corticoesteroides. En el segundo trabajo de la tesis “, cuando aconteció un FRA se paró el tratamiento con inmunoterapia en el 77,1% de los casos (n=91). Posteriormente se introdujo la inmunoterapia en 10 pacientes y en solo dos casos

(20%) se produjo una recidiva. Según nuestros datos, los pacientes a los que se les reintrodujo la inmunoterapia tuvieron un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia que los que no se reintrodujo. Por el contrario, esto último no se ha confirmado por el grupo de Gupta y cols. en donde la reintroducción de inmunoterapia no se asoció con cambios en supervivencia¹¹⁹. Por otro lado, en el tercer trabajo de esta tesis se ha realizado un subanálisis de 52 casos de NIA asociada a tratamiento oncológico donde en el 21% presentaron una recidiva (n=11) a los 3,6 meses (2,4-4,1(IQ 25-75)). En la mayoría casos (n=6) aconteció durante el periodo de descenso de corticoesteroides y en dos casos fue al reintroducir el fármaco responsable a pesar de estar bajo tratamiento inmunosupresor.

En cuanto a las **implicaciones pronósticas** de supervivencia del paciente respecto a presentar un **FRA durante el tratamiento con inmunoterapia** hay escasa evidencia publicada. Por ejemplo, Baker y cols.¹⁸¹, a través de un estudio observacional entre 2013-2019 con seguimiento de 2.207 pacientes durante un año, estableció que la mortalidad en el grupo de FRA secundario a IPC fue similar a la del grupo que no presentó FRA; sin embargo, el FRA no inmunomediado sí se relacionó con aumento de mortalidad. En esta misma línea Koks¹⁸², en una serie de 676 pacientes donde 14,2% presentaron FRA y un tercio de ellos FRA inmunomediado, llegó a la misma conclusión: el FRA no inmunomediado multiplica la mortalidad por dos mientras que el FRA secundario a inhibidores del punto de control no se asocia con peores resultados de supervivencia. Por último, Shimamura y cols.¹⁸³, en una serie de 152 pacientes, tampoco estableció relación entre el FRA inmunomediado con aumento de mortalidad. En el segundo trabajo de esta tesis, “Acute kidney injury as a Risk factor for mortality in oncological patients receiving checkpoint inhibitors”, se estableció la presencia de FRA como factor de riesgo independiente de mortalidad (Hazard ratio 1,606 (95% intervalo de confianza 1,254-2,057)), según el modelo de supervivencia multivariado que incluye edad, género, tipo de neoplasia, tipo de IPC administrado y presencia o no de FRA.

Otro aspecto a tener en cuenta, y que se refleja en los tres trabajos de esta tesis, es el hecho de que solo el 18,6% de las personas que presentaron FRA fueron remitidas a nefrología para valoración; además en el estudio multicéntrico queda de manifiesto que cuando realizamos biopsia renal en el paciente con cáncer se

pueden beneficiar **de tratamiento específico** hasta el 80%. Por todo lo anteriormente expuesto, son necesarios más estudios en el futuro que ayuden a establecer las mejor técnicas diagnósticas y de tratamiento en el paciente con cáncer y lesión renal. A su vez, la creación de unidades multidisciplinarias y la subespecialidad de Onco nefrología pueden ser de gran utilidad para un manejo precoz e integral de dichos pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. En la era de la inmunoterapia, la patología renal más frecuentemente biopsiada en el paciente con cáncer es la nefritis intersticial aguda. Diferenciar la NIA asociada a inmunoterapia de otras lesiones renales (secundarias o no al tratamiento oncológico) permitirá un tratamiento más dirigido de la enfermedad renal, evitando retrasos en ciclos de tratamiento oncológico o efectos adversos de los inmunosupresores cuando no sean necesarios.
2. El aumento de edad y la función renal basal alterada en el paciente con cáncer y bajo los efectos de tratamiento con inmunoterapia, se han identificado como factores de riesgo para sufrir un fracaso renal agudo.
3. El fracaso renal agudo en el paciente oncológico bajo tratamiento con inmunoterapia es una entidad frecuente (15,5%) y comporta un factor de riesgo de mortalidad.
4. El 80% de los pacientes con lesión renal y cáncer se pueden beneficiar de un tratamiento nefrológico específico.

8. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DE FUTURO

Debido a los resultados obtenidos con los trabajos previamente descritos, el grupo de Nefrología del Hospital Universitario Vall d'Hebron en colaboración con el servicio de Oncología ha iniciado nuevas líneas de investigación para ampliar el conocimiento en la enfermedad renal en el paciente con cáncer.

Actualmente está en marcha el proyecto “***Evaluación de nuevos biomarcadores predictivos, diagnósticos y de respuesta en el tratamiento de la nefritis intersticial aguda secundaria a inmunoterapia. Diferencias clínico-anatomopatológicas respecto nefritis intersticial aguda clásica***” que cuenta con dictamen favorable del comité de ética de la investigación con medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron EOM(AG)054/2021(5884). El objetivo principal de este proyecto es mejorar el diagnóstico y pronóstico de los pacientes que desarrollen FRA secundario a tratamiento con IPC. Para ello se está analizando la expresión de PD-1/PD-L1 en tejido renal, así como la expresividad de distintos marcadores y citocinas específicas asociadas a células reguladoras en los infiltrados de tejido renal de pacientes previamente biopsiados con diagnóstico de NIA clásica (por antibióticos, IBP, AINEs) y se compararán los resultados con los datos obtenidos de las NIA secundaria a inmunoterapia.

Sin duda, sería de gran valor disponer de biomarcadores útiles en la práctica clínica diaria que ayudasen a diferenciar la NIA secundaria a la inmunoterapia de la NIA clásica, puesto que ambas están presentes en el paciente con cáncer y es posible que el tratamiento óptimo difiera en función de la etiología. Además, realizar un estudio prospectivo aleatorizado con distintas pautas de tratamiento con corticoesteroides sería interesante para determinar la dosis y duración más adecuada, evitando así posibles efectos adversos o recidivas tempranas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2022.

https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

(2022).

2. Iff, S. *et al.* Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am J Kidney Dis* **63**, 23–30 (2014).

3. Stevens, P. E., Levin, A., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* **158**, 825–830 (2013).

4. Hill, N. R. *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**, e0158765 (2016).

5. Gorostidi, M. *et al.* Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia (Engl Ed)* **38**, 606–615 (2018).

6. Ortiz, A. & Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (AIRG-E), European Kidney Patients' Federation (EKPF), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Red de Investigación Renal (REDINREN), Resultados en Salud 2040 (RICORS2040), Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) Council, Sociedad Española de Trasplante (SET) Council, Organización Nacional de Trasplantes (ONT). RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* **15**, 372–387 (2022).

7. Königsbrügge, O., Lötsch, F., Zielinski, C., Pabinger, I. & Ay, C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thrombosis Research* **134**, 44–49 (2014).
8. Launay-Vacher, V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* **30**, 548–556 (2010).
9. Nakamura, Y., Tsuchiya, K., Nitta, K. & Ando, M. [Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* **53**, 38–45 (2011).
10. Canter, D. *et al.* Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology* **77**, 781–785 (2011).
11. Lane, B. R. *et al.* Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol* **68**, 996–1003 (2015).
12. Eisenberg, M. S. *et al.* Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J Urol* **191**, 619–625 (2014).
13. Launay-Vacher, V. *et al.* Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* **110**, 1376–1384 (2007).
14. Lees, J. S. *et al.* Kidney function and cancer risk: An analysis using creatinine and cystatin C in a cohort study. *EClinicalMedicine* **38**, 101030 (2021).
15. Lees, J. S. *et al.* The ‘other’ big complication: how chronic kidney disease impacts on cancer risks and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* gfac011 (2022) doi:10.1093/ndt/gfac011.
16. Mok, Y. *et al.* Kidney Function, Proteinuria, and Cancer Incidence: The Korean Heart Study. *Am J Kidney Dis* **70**, 512–521 (2017).

17. Mok, Y. *et al.* Albuminuria, Kidney Function, and Cancer Risk in the Community. *Am J Epidemiol* **189**, 942–950 (2020).
18. Jørgensen, L., Heuch, I., Jenssen, T. & Jacobsen, B. K. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* **19**, 992–998 (2008).
19. UK Renal Registry. UK renal registry 23rd annual report. Data to 21/12/2019. https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/23rd_UKRR_ANNUAL_REPORT.pdf(25 junio, ultimo acceso).
20. Wong, G. Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *11* (2016).
21. Gupta, J. *et al.* Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 1938–1946 (2012).
22. Basu, A. K. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *Int J Mol Sci* **19**, E970 (2018).
23. Rosner, M. H., Jhaveri, K. D., McMahon, B. A. & Perazella, M. A. Onconeurology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin* **71**, 47–77 (2021).
24. Salahudeen, A. K. *et al.* Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* **8**, 347–354 (2013).
25. Rosner, M. H. & Perazella, M. A. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* **376**, 1770–1781 (2017).
26. Sassier, M. *et al.* Renal insufficiency is the leading cause of double maintenance (bevacizumab and pemetrexed) discontinuation for toxicity to

- advanced non-small cell lung cancer in real world setting. *Lung Cancer* **89**, 161–166 (2015).
27. Bhat, Z. Y. *et al.* Understanding the Risk Factors and Long-Term Consequences of Cisplatin-Associated Acute Kidney Injury: An Observational Cohort Study. *PLoS One* **10**, e0142225 (2015).
28. Thomas, M. E. *et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* **87**, 62–73 (2015).
29. Finlay, S. *et al.* Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Lond)* **13**, 233–238 (2013).
30. Kitchlu, A. *et al.* Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **111**, 727–736 (2019).
31. Cheng, Y. *et al.* Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized cancer patients in China. *Int J Cancer* **144**, 2644–2650 (2019).
32. Weng, P.-H. *et al.* Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**, 1121–1128 (2011).
33. Ishii, T. *et al.* Association between chronic kidney disease and mortality in stage IV cancer. *Int J Clin Oncol* **25**, 1587–1595 (2020).
34. Sprangers, B., Perazella, M. A., Lichtman, S. M., Rosner, M. H. & Jhaveri, K. D. Improving cancer care for patients with chronic kidney disease: the need for changes in clinical trials. *Kidney International Reports* S2468024922014474 (2022) doi:10.1016/j.ekir.2022.06.005.
35. Kitchlu, A. *et al.* Representation of Patients With Chronic Kidney Disease in Trials of Cancer Therapy. *JAMA* **319**, 2437–2439 (2018).

36. Kim, K. H. *et al.* Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with renal insufficiency. *Eur J Cancer* **50**, 746–752 (2014).
37. Janus, N. *et al.* Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* **103**, 1815–1821 (2010).
38. M, T., Y, A. & K, T. Effect of haemodialysis on the pharmacokinetics of antineoplastic drugs. *Clinical pharmacokinetics* **43**, (2004).
39. Funakoshi, T. *et al.* Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan. *ESMO Open* **3**, e000301 (2018).
40. Perazella, M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 1713–1721 (2012).
41. Isnard-Bagnis, C. *et al.* [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrol Ther* **1**, 101–114 (2005).
42. Troxell, M. L., Higgins, J. P. & Kambham, N. Antineoplastic Treatment and Renal Injury: An Update on Renal Pathology Due to Cytotoxic and Targeted Therapies. *Adv Anat Pathol* **23**, 20 (2016).
43. Farry, J. K., Flombaum, C. D. & Latcha, S. Long term renal toxicity of ifosfamide in adult patients--5 year data. *Eur J Cancer* **48**, 1326–1331 (2012).
44. Perazella, M. A. & Izzedine, H. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int* **87**, 909–917 (2015).
45. Perazella, M. A. & Herlitz, L. C. The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep* **6**, 2942–2957 (2021).
46. Ramsey, L. B. *et al.* Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist* **23**, 52–61 (2018).

47. Izzedine, H. *et al.* Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* **21**, 3038–3045 (2006).
48. Izzedine, H. & Perazella, M. A. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* **66**, 857–868 (2015).
49. Daviet, F. *et al.* Thrombotic microangiopathy associated with gemcitabine use: Presentation and outcome in a national French retrospective cohort. *Br J Clin Pharmacol* **85**, 403–412 (2019).
50. Wanchoo, R., Jhaveri, K. D., Deray, G. & Launay-Vacher, V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J* **9**, 245–251 (2016).
51. Seethapathy, H. *et al.* Clinical features of acute kidney injury in patients receiving dabrafenib and trametinib. *Nephrol Dial Transplant* **37**, 507–514 (2022).
52. Maanaoui, M. *et al.* Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* **96**, e7196 (2017).
53. Chan, M. M., Sjoquist, K. M. & Zalcborg, J. R. Clinical utility of ramucirumab in advanced gastric cancer. *Biologics* **9**, 93–105 (2015).
54. Eremina, V. *et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* **358**, 1129–1136 (2008).
55. Caletti, S. *et al.* Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension. *Curr Hypertens Rep* **20**, 68 (2018).
56. Bartlett, C. S., Jeansson, M. & Quaggin, S. E. Vascular Growth Factors and Glomerular Disease. *Annu Rev Physiol* **78**, 437–461 (2016).
57. den Deurwaarder, E. S. G. *et al.* Kidney injury during VEGF inhibitor therapy. *Neth J Med* **70**, 267–271 (2012).

58. Taima, K. *et al.* Regression of Crizotinib-Associated Complex Cystic Lesions after Switching to Alectinib. *Intern Med* **56**, 2321–2324 (2017).
59. Izzedine, H., El-Fekih, R. K. & Perazella, M. A. The renal effects of ALK inhibitors. *Invest New Drugs* **34**, 643–649 (2016).
60. Schrag, D., Chung, K. Y., Flombaum, C. & Saltz, L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* **97**, 1221–1224 (2005).
61. Sasaki, K., Anderson, E., Shankland, S. J. & Nicosia, R. F. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with cetuximab, an epidermal growth factor receptor inhibitor. *Am J Kidney Dis* **61**, 988–991 (2013).
62. Korkmaz, M. *et al.* Nephrotic syndrome induced by cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* **28**, 998–1002 (2022).
63. Ito, C., Fujii, H., Ogura, M., Sato, H. & Kusano, E. Cetuximab-induced nephrotic syndrome in a case of metastatic rectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* **19**, 265–268 (2013).
64. Chappell, J. C. *et al.* Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther* **105**, 1187–1195 (2019).
65. Bruin, M. a. C. *et al.* A real or apparent decrease in glomerular filtration rate in patients using olaparib? *Eur J Clin Pharmacol* **77**, 179–188 (2021).
66. LaFargue, C. J., Dal Molin, G. Z., Sood, A. K. & Coleman, R. L. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol* **20**, e15–e28 (2019).
67. Marcolino, M. S. *et al.* Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* **22**, 2073–2079 (2011).

68. Pou, M. *et al.* Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* **44**, 1239–1241 (2003).
69. Wanchoo, R. *et al.* Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* **12**, 176–189 (2017).
70. Moreau, P. *et al.* Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* **19**, 953–964 (2018).
71. Fotiou, D. *et al.* Carfilzomib-associated renal toxicity is common and unpredictable: a comprehensive analysis of 114 multiple myeloma patients. *Blood Cancer J* **10**, 109 (2020).
72. Chiruvella, V., Annamaraju, P. & Guddati, A. K. Management of nephrotoxicity of chemotherapy and targeted agents: 2020. *Am J Cancer Res* **10**, 4151–4164 (2020).
73. Perazella, M. A. & Markowitz, G. S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* **74**, 1385–1393 (2008).
74. García-Carro, C., Draibe, J. & Soler, M. J. Onconeurology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity. *Nephron* 1–13 (2022) doi:10.1159/000525029.
75. Dobosz, P. & Dzieciatkowski, T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* **10**, 2965 (2019).
76. Couzin-Frankel, J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* **342**, 1432–1433 (2013).
77. Gravbrot, N. *et al.* Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting Immune Checkpoints for the Treatment of Solid Tumors. *Antibodies (Basel)* **8**, E51 (2019).

78. Chute, D. F. *et al.* Incidence and Predictors of CKD and Estimated GFR Decline in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *American Journal of Kidney Diseases* **79**, 134–137 (2022).
79. Chen, D. S. & Mellman, I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* **39**, 1–10 (2013).
80. Michael Dougan. Cancer Immunotherapy: Beyond Checkpoint Blockade. *Cancer Immunotherapy: Beyond Checkpoint Blockade Rev. Cancer Biol.* 2019. 3:55–75 doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055552>.
81. Belliere, J., Mazieres, J., Meyer, N., Chebane, L. & Despas, F. Renal Complications Related to Checkpoint Inhibitors: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Diagnostics (Basel)* **11**, 1187 (2021).
82. Starke, A. *et al.* Renal tubular PD-L1 (CD274) suppresses alloreactive human T-cell responses. *Kidney Int* **78**, 38–47 (2010).
83. Kudo, M. Scientific Rationale for Combined Immunotherapy with PD-1/PD-L1 Antibodies and VEGF Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* **12**, E1089 (2020).
84. Perazella, M. A. & Shirali, A. C. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol* **29**, 2039–2052 (2018).
85. Dougan, M. Understanding and Overcoming the Inflammatory Toxicities of Immunotherapy. *Cancer Immunol Res* **8**, 1230–1235 (2020).
86. Martins, F. *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* **16**, 563–580 (2019).
87. Herrmann, S. M. & Perazella, M. A. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *Kidney Int Rep* **5**, 1139–1148 (2020).

88. Xu, C. *et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* **363**, k4226 (2018).
89. Arnaud-Coffin, P. *et al.* A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer* **145**, 639–648 (2019).
90. Wang, D. Y. *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* **4**, 1721–1728 (2018).
91. Haanen, J. B. a. G. *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **29**, iv264–iv266 (2018).
92. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* **378**, 158–168 (2018).
93. Johnson, D. B. *et al.* Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* **375**, 1749–1755 (2016).
94. Osorio, J. C. *et al.* Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* **28**, 583–589 (2017).
95. Tahir, S. A. *et al.* Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**, 22246–22251 (2019).
96. Tarhini, A. A. *et al.* Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer* **3**, 39 (2015).
97. Kennedy, L. B. & Salama, A. K. S. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin* **70**, 86–104 (2020).

98. Johnson, D. B., Nebhan, C. A., Moslehi, J. J. & Balko, J. M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* **19**, 254–267 (2022).
99. Poto, R. *et al.* Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front Immunol* **13**, 804597 (2022).
100. Li, H., Sahu, K. K. & Maughan, B. L. Mechanism and Management of Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities in Genitourinary Cancers. *Cancers (Basel)* **14**, 2460 (2022).
101. Murakami, N., Motwani, S. & Riella, L. V. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* **41**, 100–110 (2017).
102. Wanchoo, R. *et al.* Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol* **45**, 160–169 (2017).
103. Cortazar, F. B. *et al.* Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International* **90**, 638–647 (2016).
104. Shirali, A. C., Perazella, M. A. & Gettinger, S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *American Journal of Kidney Diseases* **68**, 287–291 (2016).
105. Mamlouk, O. *et al.* Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* **7**, (2019).
106. Izzedine, H. *et al.* Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* **32**, 936–942 (2017).
107. Fadel, F., El Karoui, K. & Knebelmann, B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* **361**, 211–212 (2009).

108. Chen, M. *et al.* Case Report: THSD7A-Positive Membranous Nephropathy Caused by Tislelizumab in a Lung Cancer Patient. *Front Immunol* **12**, 619147 (2021).
109. Menke, J. *et al.* Programmed death 1 ligand (PD-L) 1 and PD-L2 limit autoimmune kidney disease: distinct roles. *J Immunol* **179**, 7466–7477 (2007).
110. Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. & Honjo, T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* **11**, 141–151 (1999).
111. Jagieła, J., Bartnicki, P. & Rysz, J. Nephrotoxicity as a Complication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* **22**, 4618 (2021).
112. Murakami, N., Borges, T. J., Yamashita, M. & Riella, L. V. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* **9**, 411–417 (2016).
113. Shim, Y. J. *et al.* Early T cell infiltration is modulated by programmed cell death-1 protein and its ligand (PD-1/PD-L1) interactions in murine kidney transplants. *Kidney Int* **98**, 897–905 (2020).
114. Gupta, S., Cortazar, F. B., Riella, L. V. & Leaf, D. E. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360* **1**, 130–140 (2020).
115. Gérard, A. O. *et al.* Risk factors associated with immune checkpoint inhibitor–induced acute kidney injury compared with other immune-related adverse events: a case–control study. *Clinical Kidney Journal* sfac109 (2022) doi:10.1093/ckj/sfac109.

116. Kehl, K. L. *et al.* Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother* **68**, 917–926 (2019).
117. Seethapathy, H. *et al.* The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *CJASN* **14**, 1692–1700 (2019).
118. Cortazar, F. B. *et al.* Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *JASN* **31**, 435–446 (2020).
119. Gupta, S. *et al.* Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* **9**, e003467 (2021).
120. Meraz-Muñoz, A. *et al.* Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer* **8**, e000467 (2020).
121. Gérard, A. O. *et al.* Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. *Cancer Immunol Immunother* **70**, 3357–3364 (2021).
122. Thajudeen, B., Madhrira, M., Bracamonte, E. & Cranmer, L. D. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther* **22**, e84-87 (2015).
123. Gallan, A. J. *et al.* Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *American Journal of Kidney Diseases* **74**, 853–856 (2019).
124. Vaughan, E., Connolly, E., Hui, M. & Chadban, S. Minimal change disease in a patient receiving checkpoint inhibition: Another possible manifestation of kidney autoimmunity? *Cancer Rep (Hoboken)* **3**, e1250 (2020).

125. Glutsch, V. *et al.* Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer* **7**, 181 (2019).
126. Ashour, T., Nakhoul, G., Patil, P., Funchain, P. & Herlitz, L. Immune Check Point Inhibitor-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* **4**, 355–359 (2019).
127. Cruz-Whitley, J., Giehl, N., Jen, K.-Y. & Young, B. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Nivolumab Therapy. *Case Rep Nephrol* **2020**, 2638283 (2020).
128. Jung, K., Zeng, X. & Bilusic, M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol* **17**, 188 (2016).
129. Kishi, S. *et al.* IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med* **57**, 1259–1263 (2018).
130. Kitchlu, A. *et al.* A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep* **6**, 66–77 (2021).
131. Isik, B. *et al.* Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney International Reports* **6**, 1022–1031 (2021).
132. Draibe, J. B. *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis induced by checkpoint inhibitors versus classical acute tubulointerstitial nephritis: are they the same disease? *Clinical Kidney Journal* sfaa027 (2020) doi:10.1093/ckj/sfaa027.
133. Zheng, K. *et al.* Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. *Thorac Cancer* **11**, 1746–1751 (2020).

134. Uppal, N. N., Workeneh, B. T., Rondon-Berrios, H. & Jhaveri, K. D. Electrolyte and Acid-Base Disorders Associated with Cancer Immunotherapy. *Clin J Am Soc Nephrol* **17**, 922–933 (2022).
135. Seethapathy, H. *et al.* Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* **36**, 2241–2247 (2021).
136. Murakami, N. *et al.* A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* (2020) doi:10.1016/j.kint.2020.12.015.
137. Kumar, V. *et al.* The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist* **25**, 505–514 (2020).
138. Carroll, R. P. *et al.* Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol* S1470-2045(22)00368–0 (2022) doi:10.1016/S1470-2045(22)00368-0.
139. Schneider, B. J. *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* **39**, 4073–4126 (2021).
140. Porta, C. *et al.* KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int* **98**, 1108–1119 (2020).
141. Gutgarts, V. & Glezerman, I. G. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Acute Kidney Injury: CON. *Kidney360* **1**, 162–165 (2020).

142. Eijgelsheim, M. & Sprangers, B. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Acute Kidney Injury: PRO. *Kidney360* **1**, 158–161 (2020).
143. Perazella, M. A. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Acute Kidney Injury: Commentary. *Kidney360* **1**, 166–168 (2020).
144. Moledina, D. G. *et al.* Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight* **4**, 127456 (2019).
145. Sun, P.-P. *et al.* Urine macrophages reflect kidney macrophage content during acute tubular interstitial and glomerular injury. *Clin Immunol* **205**, 65–74 (2019).
146. Martinez Valenzuela, L. *et al.* Urinary Cytokines Reflect Renal Inflammation in Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Multiplex Bead-Based Assay Assessment. *J Clin Med* **10**, 2986 (2021).
147. Thompson, J. A. *et al.* Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* **17**, 255–289 (2019).
148. Bermejo, S., Bolufer, M., Riveiro-Barciela, M. & Soler, M. J. Immunotherapy and the Spectrum of Kidney Disease: Should We Individualize the Treatment? *Front Med (Lausanne)* **9**, 906565 (2022).
149. Simonaggio, A. *et al.* Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* **5**, 1310 (2019).
150. Allouchery, M. *et al.* Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer. *J Immunother Cancer* **8**, e001622 (2020).

151. Manohar, S. *et al.* Acute Interstitial Nephritis and Checkpoint Inhibitor Therapy: Single Center Experience of Management and Drug Rechallenge. *Kidney360* **1**, 16–24 (2020).
152. Arbour, K. C. *et al.* Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **36**, 2872–2878 (2018).
153. Petrelli, F. *et al.* Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* **12**, E546 (2020).
154. Mamlouk, O. *et al.* Checkpoint inhibitor-related renal vasculitis and use of rituximab. *J Immunother Cancer* **8**, e000750 (2020).
155. Laamech, R. *et al.* Efficacy of Plasmapheresis in Nivolumab-Associated ANCA Glomerulonephritis: A Case Report and Pathophysiology Discussion. *Case Rep Nephrol Dial* **11**, 376–383 (2021).
156. Lin, J. S. *et al.* Immune checkpoint inhibitor associated reactivation of primary membranous nephropathy responsive to rituximab. *J Immunother Cancer* **8**, e001287 (2020).
157. Das, S. & Johnson, D. B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* **7**, 306 (2019).
158. Hussaini, S. *et al.* Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* **92**, 102134 (2021).
159. Hua, C. *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* **152**, 45–51 (2016).

160. Yamauchi, I. *et al.* Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One* **14**, e0216954 (2019).
161. Cortellini, A. *et al.* Correlations Between the Immune-related Adverse Events Spectrum and Efficacy of Anti-PD1 Immunotherapy in NSCLC Patients. *Clin Lung Cancer* **20**, 237-247.e1 (2019).
162. Fan, Y. *et al.* Association of Immune Related Adverse Events With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Cancers: A Systemic Review and Meta-analysis. *Front Oncol* **11**, 633032 (2021).
163. Trevisani, F. *et al.* Renal Function Outcomes in Metastatic Non-Small-Cell Lung Carcinoma Patients Treated with Chemotherapy or Immune Checkpoint Inhibitors: An Unexpected Scenario. *Vaccines (Basel)* **10**, 679 (2022).
164. Cambier, J.-F. & Ronco, P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**, 1701–1712 (2012).
165. Galloway, J. Remarks ON HODGKIN'S DISEASE. *Br Med J* **2**, 1201-1208.2 (1922).
166. Lee, J. C., Yamauchi, H. & Hopper, J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* **64**, 41–51 (1966).
167. Pani, A. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol* **10** (2016).
168. Yokoi, H. *et al.* Intraglomerular metastasis from pancreatic cancer. *Am J Kidney Dis* **37**, 1299–1303 (2001).
169. Sasaki, K., Kumar, S., Chenal, M. E. & Nicosia, R. F. Intraglomerular micrometastasis of squamous cell carcinoma. *Clin Kidney J* **5**, 292–296 (2012).

170. Ronco, P. M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* **56**, 355–377 (1999).
171. Lefaucheur, C. *et al.* Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney International* **8** (2006).
172. Jhaveri, K. D. *et al.* Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* **21**, 48–55 (2014).
173. Werner, T. L., Agarwal, N., Carney, H. M. & Rodgers, G. M. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* **82**, 295–298 (2007).
174. Mustonen, J., Pasternack, A. & Helin, H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. *Contrib Nephrol* **40**, 283–291 (1984).
175. Magyarlaki, T. *et al.* Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* **82**, 127–130 (1999).
176. Oleas, D. *et al.* Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. *Clinical Kidney Journal* sfaa008 (2020) doi:10.1093/ckj/sfaa008.
177. Abdel-Rahman, O. Association between PD-L1 inhibitor, tumor site and adverse events of potential immune etiology within the US FDA adverse event reporting system. *Immunotherapy* **13**, 1407–1417 (2021).
178. Hultin, S. *et al.* Histological diagnosis of immune checkpoint inhibitor induced acute renal injury in patients with metastatic melanoma: a retrospective case series report. *BMC Nephrol* **21**, 391 (2020).

179. Lee, M. D. *et al.* Rapid corticosteroid taper versus standard of care for immune checkpoint inhibitor induced nephritis: a single-center retrospective cohort study. *J Immunother Cancer* **9**, e002292 (2021).
180. Kanduri, S. R. & Velez, J. C. Q. Is rechallenge appropriate in patients that develop immune checkpoint inhibitor-associated AKI? CON. *Kidney360* 10.34067/KID.0003902021 (2021) doi:10.34067/KID.0003902021.
181. Baker, M. L. *et al.* Mortality after acute kidney injury and acute interstitial nephritis in patients prescribed immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* **10**, e004421 (2022).
182. Koks, M. S. *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury and mortality: An observational study. *PLoS One* **16**, e0252978 (2021).
183. Shimamura, Y. *et al.* Incidence and risk factors of acute kidney injury, and its effect on mortality among Japanese patients receiving immune check point inhibitors: a single-center observational study. *Clin Exp Nephrol* **25**, 479–487 (2021).

