

NEFROTOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPICI

Roberto Di Vito, Vittorio Sirolli, Luigi Amoroso, Mario Bonomini

Istituto di Clinica Nefrologica, Università degli Studi "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

Nephrotoxicity induced by chemotherapy

Abnormal renal function markedly influences the clinical management of cancer patients. While the neoplasm may cause renal damage in itself, the damage may be exacerbated by treatment with chemotherapeutic agents. Since many chemotherapeutic agents are metabolized and excreted through the kidneys, their use may represent a major risk factor for the development of renal abnormalities. Moreover, when renal failure is present before chemotherapy treatment, certain drugs need dose adjustments or are not indicated. Careful monitoring of renal function during chemotherapy is thus necessary and preventive measures should be adopted when possible to reduce the occurrence of renal dysfunction.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have not received any financial support for preparing the manuscript or conducting the study.

KEY WORDS:

Chemotherapeutic agent,
Renal failure,
Nephrotoxicity

PAROLE CHIAVE:

Chemioterapico,
Insufficienza renale,
Nefrotossicità

Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Di Vito
Istituto di Clinica Nefrologica
Ospedale Clinicizzato
"SS. Annunziata"
Via dei Vestini
66013 Chieti
e-mail: roberto_di_vito@hotmail.com

INTRODUZIONE

La presenza di insufficienza renale complica significativamente il trattamento e l'*outcome* del paziente oncologico. Una riduzione della funzionalità renale è stimata fin nel 60% dei pazienti affetti da neoplasia (1). Ciò può essere dovuto, da un lato, a processi legati alla presenza stessa della neoplasia quali microangiopatia, coagulazione intravasale disseminata, infiltrazione neoplastica o lisi tumorale (2) e, dall'altro, a cause iatrogene rappresentate dall'impiego di diversi agenti chemioterapici (3).

Il danno renale da chemioterapici, in virtù dell'eliminazione prettamente urinaria della maggior parte di tali composti, può esplicarsi come tossicità acuta, processo frequentemente reversibile che può risolversi (non sempre, peraltro) con *restitutio ad integrum* oppure progredire in tossicità cronica come processo lento e irreversibile (Tab. I). Ciò comporta la necessità di un aggiustamento della posologia dei chemioterapici a escrezione urinaria nei pazienti con riduzione della funzione renale pre-esistente al trattamento. I principali fattori che rendono il paziente oncologico a rischio di danno renale sono riportati nella Tabella II (4).

In questa rassegna prenderemo in esame i principali farmaci antitumorali usati nella pratica clinica,

sottolineandone i rischi di nefrotossicità e le misure atte ad antagonizzare tali rischi. Obiettivo del lavoro non è quello di offrire una completa e dettagliata trattazione della tematica in oggetto, piuttosto ampia e intrinsecamente complessa, quanto quello di fornire preliminari e pratiche informazioni, che necessariamente andranno approfondite in altre sedi, ai nefrologi che possono trovarsi coinvolti nella gestione di un paziente oncologico con danno renale instaurato.

CHEMIOTERAPICI E RENE

Cisplatino

La tossicità renale da cisplatino si osserva in circa un terzo dei pazienti e si manifesta clinicamente con insufficienza renale non oligurica e incapacità a concentrare le urine. Le alterazioni istologiche interessano soprattutto il segmento S3 del tubulo contorto prossimale (in cui si accumula la più alta quantità di platino), ma anche l'ansa di Henle e i segmenti tubulari più distali. Inoltre, l'accumulo di platino aumenta i livelli di *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), responsabile, a sua volta, di una reazione immune che accentua il danno tubulare. Il danno tubulare da cisplatino

TABELLA I - QUADRI RENALI DI TOSSICITÀ DA CHEMIOTERAPICI**Tubulopatie**

Sindrome di Fanconi
 Deplezione di sale o di magnesio
 Diabete insipido nefrogenico
 Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)

Insufficienza renale acuta

Prerenale
 Necrosi tubulare acuta
 Ostruzione tubulare da cristalli
 Microangiopatia trombotica

Sindrome nefrosica

Minimal change disease
 Glomerulosclerosi focale segmentaria

Insufficienza renale cronica

Nefrite cronica interstiziale
 Glomerulosclerosi

**TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DI TOS-
SICITÀ RENALE INDOTTA DA CHEMIOTERAPICI****Tossicità intrinseca del farmaco**

Effetto diretto del farmaco o delle sue tossine
 Formazione di cristalli nel lume intratubulare
 Alte dosi o cicli prolungati di terapia
 Combinazione con altri farmaci nefrotossici

Fattori correlati al paziente

Età avanzata
 Sesso femminile
 IRC o IRA
 Diabete mellito
 Disturbi metabolici
 Sindrome nefrosica, cirrosi
 Deplezione assoluta o relativa di volume circolante
 Farmacogenetica favorente la tossicità di farmaco/tossine

Manipolazione renale del farmaco

Elevato trasporto ematico del farmaco al rene
 Elevata concentrazione di farmaco/tossina nella midollare
 e nell'interstizio renale
 Ambiente renale relativamente ipossico
Uptake delle tossine nel tubulo prossimale
 Induzione di *stress* ossidativo

è caratterizzato da glicosuria e aminoaciduria e, nel 50% dei casi, da deplezione di magnesio (5). Il trattamento ripetuto con cisplatino determina una progressiva riduzione del volume urinario e può arrivare al danno renale irreversibile.

La prevenzione della tossicità renale consiste

nell'idratazione del paziente, che deve iniziare 24 ore prima della somministrazione e proseguire fino a diversi giorni dopo la fine del ciclo di terapia e che dovrebbe assicurare un volume urinario giornaliero di 3-4 L. Alcuni *case studies* e piccoli *trials* suggeriscono come la diuresi salina forzata, quantificabile in circa 100 mL/h da 12 ore prima fino a 48 ore dopo la somministrazione del farmaco, possa prevenire la nefrotossicità (6-8). È consigliabile evitare la contemporanea somministrazione di diuretici tiazidici (aumento della deplezione di magnesio), probenecid (riduzione dell'escrezione del platino) e di altri farmaci chemioterapici nefrotossici (9), nonché ridurre la dose di cisplatino nei pazienti con danno renale pre-esistente del 25% con eGFR tra 50 e 10 mL/min e del 50% con eGFR <10 mL/min. È opportuno, inoltre, monitorizzare l'andamento della creatinina sierica nei 3-5 giorni successivi alla somministrazione, sospendendo la terapia in presenza di un danno renale acuto (10). In questo caso, oltre alla replezione elettrolitica, può rendersi necessario il ricorso alla terapia sostitutiva della funzione renale.

L'unico presidio approvato dalla *Food and Drug Administration* in grado di ridurre la nefrotossicità del cisplatino è l'amifostina, un tiofosfato inorganico con proprietà citoprotettive (11, 12), il cui impiego è, tuttavia, limitato da importanti effetti collaterali (nausea, vomito, ipotensione, *flushing*, sindrome di Steven-Johnson e necrosi epidermica tossica) e dal costo elevato.

Agenti come melatonina (13), N-acetilcisteina (14), darbepoetina (15), pravastatina (16), carvedilolo (17) e L-acetilcarnitina (18) sono, a tutt'oggi, oggetto di studio in modelli animali come composti in grado di prevenire e/o ridurre la nefrotossicità da cisplatino.

Carboplatino, oxaliplatino e nedaplatino

Sono composti di nuova generazione che sembrano essere meno nefrotossici del cisplatino e, quindi, si presentano come potenziali alternative per quei pazienti ad alto rischio di sviluppare un danno renale. Tuttavia, sono stati segnalati casi di danno tubulare acuto in pazienti in trattamento con carboplatino, soprattutto se somministrato ad alte dosi o se preceduto dalla somministrazione di cisplatino (19).

La terapia con oxaliplatino, anche se considerata sicura dal punto di vista renale, può dar luogo a fenomeni di emolisi intravascolare e anemia emolitica (20, 21).

La terapia con nedaplatino può ulteriormente beneficiare, ai fini della renoprotezione, della contemporanea somministrazione di fosfomicina (22).

Una nuova formulazione, il cisplatino liposomiale

(lipoplatino), potrebbe rappresentare un'alternativa per ridurre la tossicità del cisplatino. Studi di fase I e II hanno mostrato una risposta terapeutica sovrapponibile se non superiore al cisplatino con una tossicità del lipoplatino marcatamente inferiore (23).

Ifosfamide e ciclofosfamide

L'ifosfamide è responsabile di nefrotossicità clinica nel 30% dei pazienti, sebbene circa il 90% dei casi manifesti una tossicità tubulare subclinica con glicosuria e 2-microglobulinuria (24). Il danno renale da ifosfamide interessa prevalentemente il tubulo prossimale, manifestandosi con acidosi tubulare renale prossimale (tipo 2) associata alla sindrome di Fanconi; ne risultano una riduzione dei livelli sierici di bicarbonato e alterazioni elettrolitiche come ipokaliemia e ipofosforemia nel 25% circa dei pazienti (25).

La nefrotossicità da ifosfamide è, generalmente, reversibile; tuttavia, in alcuni pazienti, la funzione renale continua a ridursi nonostante la sospensione del trattamento. La dose totale del farmaco è il fattore di rischio predominante per la manifestazione della tossicità renale, che, generalmente, insorge dopo dosi cumulative superiori a 100 g/m² (24). È stato osservato come la riduzione della dose fino a 84 g/m², sebbene riduca la frequenza di insorgenza della nefrotossicità, non ne elimini completamente il rischio. La dose da somministrare deve essere ridotta del 25% se l'eGFR è inferiore a 10 mL/min (10). Nei pazienti che presentano tossicità renale acuta, la terapia di supporto del deficit elettrolitico è un presidio fondamentale. Vari composti sono risultati efficaci nella prevenzione della sindrome di Fanconi indotta da ifosfamide in modelli animali (26, 27), ma l'efficacia nell'uomo non è stata ancora provata.

I principali effetti tossici della terapia con ciclofosfamide si esplicano a carico del midollo emopoietico, del tratto gastrointestinale e dell'epitelio di transizione vescicale (causando, nella maggioranza dei casi, cistite emorragica) ma non a carico delle cellule tubulari renali. Possono, tuttavia, essere presenti alterazioni elettrolitiche come iponatremia, a seguito di un'aumentata attività dell'ormone antidiuretico (28). Questo farmaco chemioterapico può essere utilizzato senza aggiustamento di dose nei pazienti con pre-esistente danno renale (29).

Per ridurre l'incidenza della tossicità uroteliale associata all'impiego di ifosfamide e ciclofosfamide viene utilizzato, secondo le comuni Linee Guida oncologiche, il Mesna, un composto tiolico che esplica la sua azione protettiva nei confronti della mucosa vescicale, inattivando l'acroleina, metabolita responsabile della suddetta tossicità (12, 30).

Melfalan

Il principale evento avverso, dose-dipendente, della terapia con melfalan è la mielosoppressione. La presenza di una compromissione renale pre-esistente al trattamento, riducendo la *clearance* del farmaco, favorisce l'accumulo del composto e la sua tossicità a livello emopoietico (31). La dose di melfalan deve essere ridotta del 25% nei pazienti con eGFR tra i 50 e i 10 mL/min e del 50% nei pazienti con eGFR <10 mL/min (10). In Letteratura sono descritti casi di insufficienza renale acuta correlata temporalmente all'assunzione di melfalan (32, 33).

Streptozocina, semustina, carmustina, lomustina

Questi composti della famiglia delle nitrosuree sono associati a tossicità renale parenchimale irreversibile e progressiva, risultato di atrofia tubulare, nefrite tubulo-interstiziale e glomerulosclerosi (34). La streptozocina è il farmaco più tossico a livello renale, seguito dalla semustina, mentre la carmustina e la lomustina sono associate a tossicità renale nel 10% dei casi (35, 36).

Segni clinici di tossicità da nitrosuree sono ipofosfatemia, ipokaliemia, ipouricemia, acidosi tubulare renale, glicosuria e aminoaciduria. Sono anche stati segnalati casi di nefrolitiasi uratica con insufficienza renale acuta e diabete insipido nefrogenico associati al trattamento con streptozocina (37). Al momento non esiste un consenso unanime sulla necessità di aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale pre-esistente; tuttavia, in caso di valori di eGFR <30 mL/min, è consigliabile soprassedere al trattamento con nitrosuree (29).

Azacitidina

Farmaco chemioterapico non nefrotossico, motivo per cui non ne è indicato un aggiustamento posologico in caso di pre-esistente insufficienza renale (29). Tuttavia, nel corso del trattamento, possono manifestarsi disordini elettrolitici, espressione di un danno tubulare, come ipofosforemia, ipokaliemia, ipomagnesemia, ipocalcemia e iponatremia, con conseguente ipotensione ortostatica; la presenza delle suddette alterazioni elettrolitiche può giustificare la sospensione del trattamento (38).

Gemcitabina

La tossicità renale di questo farmaco si manifesta con una sindrome emolitico-uremica che, sebbene abbia un'incidenza dello 0.015%, è spesso letale (39-41) e con rari casi di microangiopatia trombotica (42). I pazienti in trattamento con gemcitabina e, in partico-

lare, quelli in trattamento combinato con platino o altri agenti nefrotossici devono essere monitorizzati circa la possibile insorgenza di emolisi, trombocitopenia e insufficienza renale acuta, anche fino a 3 mesi dopo la conclusione del trattamento. Non è necessario alcun aggiustamento di dose nei pazienti con IRC (10).

Mitomicina C

La terapia con mitomicina C è associata all'insorgenza di porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitico-uremica in una percentuale variabile dal 4% al 15% dei casi (43, 44), in particolar modo dopo dosi superiori ai 60 mg. A livello renale, il danno è dovuto alla deposizione di trombi di fibrina nelle arteriole afferenti, nelle anse capillari glomerulari e a livello interstiziale, all'ispessimento arteriolare e all'atrofia tubulare. Clinicamente, la tossicità acuta da mitomicina C è caratterizzata dalla variabile combinazione di anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, ematuria, insufficienza renale, ipertensione, edema polmonare non cardiogeno e, raramente, insufficienza cardiaca congestizia e alterazioni neurologiche. Nei pazienti con IR pre-esistente (ma con eGFR >10 mL/min), l'aggiustamento della dose chemioterapica non è necessario; tuttavia, è consigliabile che i pazienti con IR da moderata a severa vengano trattati con un farmaco non nefrotossico (10, 27).

Mitramicina

Il trattamento chemioterapico con mitramicina ad alte dosi può associarsi, in rari casi, a un danno tubulare acuto, con un meccanismo patogenetico ancora misconosciuto (45). È opportuno, in caso di compromissione renale pre-esistente, ridurre la dose da somministrare del 25% nei soggetti con eGFR compreso tra i 50 e i 10 mL/min e del 50% nei pazienti con eGFR <10 mL/min (10).

Metotrexato

Il metotrexato è uno dei farmaci antitumorali più utilizzati e, quindi, più studiati; esercita la sua azione andando a inibire l'enzima deidrolato-reduttasi, responsabile della regolazione della sintesi del DNA cellulare. Tale farmaco può esercitare un'azione tossica diretta a livello tubulare con necrosi cellulare e riduzione della filtrazione glomerulare, per precipitazione del farmaco immodificato e del suo metabolita (7-idro-metotrexato); inoltre, la solubilità del farmaco è pH-dipendente, per cui i pazienti con ridotto volume urinario e urine acide sono a elevato rischio di sviluppare una tossicità acuta iatrogena (46, 47).

La principale strategia di prevenzione della tossicità renale del metotrexato consiste nell'idratazione con somministrazione di 1000 mL/m² di liquidi nelle 6 ore precedenti l'inizio della terapia, continuando l'idratazione con circa 3 L/die durante l'infusione del farmaco e per i 2 giorni successivi. È indicato l'impiego del bicarbonato di sodio per alcalinizzare le urine. In base alle più recenti acquisizioni, per migliorare l'indice terapeutico del metotrexato, viene utilizzato il calcio folinato in un trattamento sequenziale antidotico ("rescue" con calcio folinato). Adottando schemi terapeutici che prevedono l'utilizzazione di metotrexato ad alte dosi e il "rescue" con calcio folinato, è, infatti, possibile un migliore controllo delle forme tumorali senza registrare, nel contempo, significativi incrementi di tossicità (48).

Il danno renale da metotrexato si manifesta nel 2% dei pazienti trattati con alte dosi ed è caratterizzato da IR non oligurica, con un brusco peggioramento degli indici di funzionalità renale, che, a sua volta, incrementa il rischio di tossicità sistemica (48, 49). Nei pazienti con eGFR compreso tra i 50 e i 10 mL/min è opportuna una riduzione della dose del 50%, mentre, nei pazienti con eGFR <10 mL/min, è opportuno sostituire il farmaco con uno meno nefrotossico (10). Recenti studi hanno dimostrato che, in caso di tossicità acuta da metotrexato, le tecniche di depurazione ematica extracorporea (emodialisi *standard* o tecniche continue) associate all'utilizzo della carbosipeptidasi G2 (glucarpidasi), un enzima batterico ricombinante derivato da un clone di *Pseudomonas* che metabolizza il metotrexato e inattiva i suoi metaboliti, sono risultate efficaci (48, 50).

Pentostatina

La tossicità renale associata alla pentostatina è correlata a un'alterazione transitoria dei parametri della funzionalità renale, espressione di trombosi intraglomerulare (51, 52). In Letteratura sono segnalati casi di sindrome emolitico-uremica secondaria alla somministrazione di pentostatina (53). Come prevenzione della nefrotossicità del farmaco, è raccomandata un'adeguata idratazione del paziente prima e dopo il trattamento. Nei soggetti con eGFR tra i 60 e i 30 mL/min bisogna utilizzare il 60% della dose raccomandata, mentre, se l'eGFR risulta inferiore ai 30 mL/min, è opportuno soprassedere al trattamento (10).

Interleuchina 2 (IL-2)

La somministrazione di agenti immunomodulatori come l'IL-2 ricombinante può dar luogo a tossicità renale che si manifesta con fenestrazioni capillari e

conseguente marcata deplezione di volume intravascolare, ipotensione e vasocostrizione renale, con modifiche nella sintesi renale delle prostaglandine, responsabili dell'instaurarsi di IRA oligurica (54-56). Alla luce di ciò, è consigliabile utilizzare questo farmaco con cautela nei pazienti con insufficienza renale e cardiaca pre-esistente.

Interferoni

La nefrotossicità secondaria alla terapia con interferoni (alfa e gamma) è il risultato di alterazioni come glomerulonefrite membranosa, membranoproliferativa o focale-segmentale, necrosi tubulare, nefrite interstiziale e microangiopatia trombotica. Dal punto di vista clinico, esiste una grande varietà di manifestazioni, dalla lieve proteinuria alla proteinuria nefrosica (57, 58). È opportuno un monitoraggio costante degli indici di funzionalità renale, compreso l'esame delle urine, durante il trattamento con interferoni: nel caso di insorgenza di IR è consigliabile sospendere il trattamento.

Terapie mirate (Bevacizumab, VEGF-trap, Cetuximab, inibitori delle tirosin-chinasi)

Gli effetti collaterali renali e vascolari degli anticorpi monoclonali diretti contro il *vascular endothelial growth factor* (VEGF), come il Bevacizumab e il VEGF-trap, non sono a tutt'oggi chiari. L'ipertensione è una delle manifestazioni più frequenti e sembra essere dose-dipendente. Il danno renale è infrequente; solitamente, si manifesta con proteinuria lieve o moderata (soprattutto reversibile) e, in rari casi, con sindrome nefritica, insufficienza renale acuta, nefriti interstiziali e microangiopatia trombotica (59-63).

Una recentissima revisione sistematica e meta-analisi ha valutato il rischio di severa proteinuria con l'utilizzo del Bevacizumab. Sono stati analizzati 16 *trials* clinici randomizzati controllati per un totale di 12.268 pazienti con neoplasie di vario tipo. Lo studio ha evidenziato come l'impiego del Bevacizumab, in combinazione con altri chemioterapici, si associ a un significativo incremento del rischio di sviluppare proteinuria severa (*relative risk* 4.79) e sindrome nefrosica (*relative risk* 7.78) rispetto alla sola chemioterapia (64).

Per quanto concerne il Cetuximab, la principale alterazione renale indotta da questo anticorpo monoclonale rivolto verso l'*epidermal growth factor* (EGF) è la deplezione urinaria di magnesio con conseguente ipomagnesemia. Tale effetto collaterale è caratteristico anche del Panitumumab, motivo per cui, durante la terapia con questa classe di farmaci, l'assetto elettrolitico deve essere costantemente monitorizzato (65).

Gli inibitori orali della tirosin-chinasi (gefitinib, imati-

nib) sono rivolti verso la Bcr-Abl tirosin-chinasi e verso il *platelet derived growth factor receptor-β* (PDGFR-β). Sono stati evidenziati casi di IR da possibili eventi allergici e un caso di sindrome nefrosica da glomerulopatia a lesioni minime, secondari alla terapia con gefitinib (66). L'imatinib è responsabile, invece, di alcuni casi segnalati di danno tubulare che può evolvere nella sindrome di Fanconi con la deplezione di fosfato e l'ipofosfemia (67, 68). È stato anche descritto un caso di anemia emolitica microangiopatica e di microangiopatia trombotica da assunzione di imatinib, responsabile di malattia renale terminale (69).

I nuovissimi inibitori della tirosin-chinasi che influenzano la via del VEGF (sorafenib, sunitinib, vatalanib e axitinib) sono associati a ipertensione arteriosa in circa il 20% dei casi e a proteinuria, probabilmente per l'inibizione che attuano a carico dell'angiogenesi (70).

Bifosfonati

Il loro utilizzo nel trattamento dell'ipercalemia maligna e delle neoplasie ossee metastatiche è limitato dalla tossicità renale, prevalentemente per i composti di vecchia generazione, come etidronato e clodronato. Sono stati, peraltro, segnalati casi di glomerulonefrite focale e segmentale dopo la somministrazione di pamidronato (71) e di necrosi tubulare acuta nel corso della terapia con zoledronato (72).

È indicato un aggiustamento della dose in caso di pre-esistente danno renale: lo zoledronato deve essere ridotto nei pazienti con eGFR compreso tra i 60 e i 30 mL/min, mentre deve essere evitato in caso di severa riduzione della funzione renale; il pamidronato, in caso di severa IR (eGFR <30 mL/min), deve essere somministrato a dosi ridotte e in 4-6 h (invece che in 2 h) (73, 74).

ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA NEFROTOSSICITÀ DEI CHEMIOTERAPICI

I meccanismi fisiopatologici attraverso cui si esplica la nefrotossicità dei farmaci chemioterapici possono essere molteplici, spesso complessi e, in diversi casi, di non ancora completa definizione. L'azione tossica renale viene accentuata in presenza di fattori di rischio, indicati nella Tabella II.

Un danno tubulare, spesso associato alla riduzione del VEGF, può essere indotto da numerosi agenti chemioterapici. La tossicità a carico delle cellule tubulari prossimali può verificarsi a seguito dell'esteso *uptake* cellulare dei farmaci da parte dei sistemi di trasporto basolaterali (75, 76). Successive modificazioni dei trasportatori apicali secretori, riducendo l'afflusso dalle cellule alla via escretrice urinaria, favoriscono

l'accumulo di sostanze tossiche all'interno delle cellule del tubulo renale causandone apoptosi o necrosi.

Un ben noto agente chemioterapico in grado di indurre danno tubulare prossimale e sindrome di Fanconi è l'ifosfamide, in particolare il suo metabolita cloracetamide (77). Studi di microscopia elettronica nei casi di tossicità tubulare prossimale da ifosfamide hanno dimostrato la presenza di alterazioni mitocondriali che determinano una compromissione della pompa sodio-potassio ATP-asi, che normalmente mantiene il gradiente sodico attraverso l'epitelio del tubulo prossimale.

Il Cetuximab e il Panitumumab, a differenza di altri chemioterapici, possono causare un difetto tubulare isolato con perdita urinaria di magnesio. Ciò in quanto questi anticorpi bloccano il recettore per l'EGF, espresso anche sull'epitelio e in grado di attivare, dopo il legame con l'EGF, il canale del magnesio TRPM6 (*transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6*) nel tubulo contorto distale, con il conseguente riassorbimento del magnesio.

Un'insufficienza renale acuta (IRA) può insorgere, non infrequentemente e con meccanismi vari, nel corso di una terapia con agenti chemioterapici. Il cisplatino può causare un acuto, a livello prossimale, in particolare a seguito di un'augmentata esposizione al farmaco. In questo caso, infatti, essendo il rene il principale organo escretore del platino, si raggiungono elevate concentrazioni del farmaco in grado di causare un danno cellulare tossico attraverso molteplici meccanismi. Questi ultimi comprendono: aumentato stress ossidativo, che colpisce struttura e sintesi proteica, sintesi del DNA e sistemi di riparazione cellulare (78), generazione di specie reattive nitrogene tossiche (79), induzione di mediatori che favoriscono apoptosi e infiammazione, come caspasi-1 e citochine (TNF- α , *monocyte chemoattractant protein-1* e *transcribing growth factor- β*) (80, 81).

Un'altra causa di IRA è il metotrexato. In questo caso, la nefrotossicità è primariamente legata alla precipitazione del farmaco e dei suoi metaboliti nel lume tubulare, un'alterazione definita "*crystal nephropathy*" (3, 74). Anche una diretta tossicità tubulare può contribuire al danno renale (82). Inoltre, anche le interazioni con altri farmaci possono svolgere un importante ruolo sull'IRA indotta dal metotrexato ad alte dosi; per esempio, l'interazione con piperacillina-tazobactam riduce la *clearance* renale del metotrexato (47). Infine, recenti studi in modelli animali suggeriscono che analisi di farmacogenetica sui polimorfismi degli enzimi folato-dipendenti potrebbero essere di utilità nell'ottimizzare la terapia con metotrexato, riducendone i rischi di nefrotossicità (83).

Un'altra forma di IRA è rappresentata dalla microangiopatia trombotica che può verificarsi con la mitomicina C, soprattutto a elevati dosaggi cumulativi (3,

74). Diversi riscontri, tra cui, in particolare, l'atipia nucleare delle cellule glomerulari e tubulari (84), supportano un effetto tossico diretto sulle cellule renali da parte del farmaco o dei suoi metaboliti (85).

Alcuni chemioterapici possono provocare una *nefropatia glomerulare* la cui genesi è ancora incerta. Le alterazioni dovute all'interferone potrebbero essere mediate da una deposizione di immunocomplessi (da autoanticorpi) o dalle citochine (4, 86). La glomerulosclerosi segmentaria focale indotta dal pamidronato è stata associata ad apoptosi del podocita (71, 87).

Una peculiare forma di nefrotossicità è stata recentemente descritta per gli anticorpi monoclonali diretti contro il VEGF. Quest'ultimo, prodotto dai podociti, è necessario per mantenere la funzione delle cellule dell'endotelio fenestrato ed è di particolare importanza per il funzionamento della membrana basale glomerulare (88). Una riduzione del VEGF o dei suoi effetti da parte dei farmaci anti-angiogenesi determina la perdita del normale fenotipo endoteliale fenestrato e promuove danno microvascolare e microangiopatia trombotica, causando proteinuria e nefropatia (4). Questi farmaci possono anche ridurre l'espressione della nefrina nei diaframmi a fessura, il che contribuisce ulteriormente alla proteinuria (89, 90).

CONCLUSIONI

I pazienti neoplastici sono frequentemente a rischio di sviluppare un danno renale e ciò è dovuto sia a processi legati alla presenza della neoplasia sia all'impiego di trattamenti farmacologici chemioterapici.

La tossicità renale di farmaci come il cisplatino, l'ifosfamide, le nitrosuree, il metotrexato, la mitomicina C e gli anticorpi monoclonali di ultima generazione, spesso insidiosa, è frequente e ne limita l'uso; ciò si presenta come un considerevole ostacolo per un *management* ottimale del paziente oncologico. Di critica importanza ai fini della renoprotezione sono l'individuazione dei soggetti a rischio, un'adeguata idratazione, il rilevamento precoce di segni e sintomi di danno renale attraverso un continuo e attento monitoraggio, l'abolizione del contemporaneo utilizzo di farmaci e sostanze nefrotossiche (antibiotici, FANS, mezzi di contrasto iodati) e la replezione degli elettroliti, ove necessario.

Le attuali evidenze sulla necessità o meno della riduzione della posologia in presenza di insufficienza renale sono riportate nelle Tabelle III e IV. Occorre precisare che le evidenze a oggi disponibili derivano da studi di farmacocinetica condotti su piccoli gruppi di pazienti e da casi clinici isolati. Le raccomandazioni sull'aggiustamento del dosaggio in caso di danno renale, allo stato attuale delle conoscenze, devono es-

TABELLA III - FARMACI CHEMIOTERAPICI CHE NON NECESSITANO DI AGGIUSTAMENTO DI DOSE IN CASO DI PRE-ESISTENTE IRC

Gemcitabina	5-fluorouracile
Azacitidina	Vincristina, vinblastina
Dauno-epi-doxorubicina	Paclitaxel
IL-2	Inibitori dell'angiogenesi
Inibitori delle tirosin-chinasi	Interferon α e γ

TABELLA IV - FARMACI CHEMIOTERAPICI CHE NECESSITANO DI AGGIUSTAMENTO DI DOSE (%) IN CASO DI PRE-ESISTENTE IRC

	eGFR 50-10 mL/min	eGFR <10 mL/min
Cisplatino	75	50
Carboplatino	50	25
Ifosfamide	100	75
Ciclofosfamide	100	75
Streptozocina	75	50
Carmustina	75	Evitare se eGFR <30 mL/min
	(eGFR 60-30 mL/min)	
Lomustina	70	Evitare se eGFR <30 mL/min
	(eGFR 60-30 mL/min)	
Semustina	70	Evitare se eGFR <30 mL/min
	(eGFR 60-30 mL/min)	
Mitomicina C	100	75
Mitramicina	75	50
Metotrexato	50	Evitare
Pentostatina	60	Evitare se eGFR <30 mL/min
	(eGFR 60-30 mL/min)	
Melfalan	75	50
Zoledronato	50-25	Evitare se eGFR <30 mL/min

sere, quindi, considerate come guida al dosaggio iniziale del farmaco, con le successive dosi calibrate sulla base della risposta soggettiva al trattamento e all'insorgenza di possibili eventi avversi. Peraltro, la sommini-

strazione di un antitumorale nefrotossico in presenza di insufficienza renale, con i relativi rischi, richiede non solo una correlazione tabellare tra eGFR e dosaggio, ma un'attenta valutazione clinica in un contesto specialistico oncologico e multidisciplinare. Sono tuttora in studio, seppur in modelli animali, nuovi composti sempre meno nefrotossici e strategie terapeutiche atte a prevenire quanto più possibile la tossicità renale, che auspicabilmente potranno favorire un più sicuro utilizzo a livello renale dei farmaci chemioterapici.

RIASSUNTO

La presenza di una compromissione della funzione renale influenza notevolmente la gestione clinica dei pazienti oncologici. Se da un lato è la neoplasia stessa a poter causare un danno renale, dall'altro l'utilizzo dei farmaci chemioterapici può esacerbare detta evenienza. I principali farmaci antitumorali utilizzati nella pratica clinica presentano, infatti, una via d'escrezione urinaria, per cui il loro utilizzo rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di un'alterazione della funzione renale nei pazienti neoplastici. Inoltre, in presenza di un'insufficienza renale pre-esistente al trattamento, diversi chemioterapici necessitano di aggiustamenti posologici o risultano non indicati. È necessario, quindi, monitorare costantemente i parametri di funzionalità renale nel corso del trattamento chemioterapico e, quando possibile, porre in atto misure di prevenzione atte a ridurre la possibilità di insorgenza di una disfunzione renale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e per lo svolgimento dello studio.

BIBLIOGRAFIA

- Ries F. Nephrotoxicity of chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24 (6): 951-3.
- Kessler M, Netter P. [Renal complications of anti-cancer treatments]. *Rev Med Interne* 1991; 12 (5): 369-73.
- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24 (1): 19-38.
- Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestation, pathobiology and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 2010; 30 (6): 570-81.
- Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23 (5): 460-4.
- Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52 (1): 13-8.
- Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (2): 147-58.

8. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; 43 (1): 14-34.
9. Shord SS, Thompson DM, Kreml GA, Hanigan MH. Effect of concurrent medications on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17 (2): 207-15.
10. Aronoff GR, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children. 5th ed. (American College of Physicians) Philadelphia 2007.
11. Oritura M, De Vita F, Roscigno A, et al. Amifostine: A selective cytoprotective agent of normal tissues from chemoradiotherapy induced toxicity (Review). *Oncol Rep* 1999; 6 (6): 1357-62.
12. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27 (1): 127-45.
13. Sener G, Satiroglu H, Kabasakal L, et al. The protective effect of melatonin on cisplatin nephrotoxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14 (6): 553-60.
14. Abdelrahman AM, Al Salam S, AlMahruqi AS, Al husseni IS, Mansour MA, Ali BH. N-acetylcysteine improves renal hemodynamics in rats with cisplatin-induced nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 2010; 30 (1): 15-21.
15. Choi DE, Jeong JY, Lim BJ, Lee KW, Shin YT, Na KR. Pretreatment with darbepoetin attenuates renal injury in a rat model of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (3): 238-46.
16. An Y, Xin H, Yan W, Zhou X. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by pravastatin in mice. *Exp Toxicol Pathol* 2011; 63 (3): 215-9.
17. Rodrigues MA, Rodrigues JL, Martins NM, et al. Carvedilol protects against the renal mitochondrial toxicity induced by cisplatin in rats. *Mitochondrion* 2010; 10 (1): 46-53.
18. Tufekci O, Gunes D, Ozoul C, et al. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Chemotherapy* 2009; 55 (6): 451-9.
19. Krishnan SG, VanderBrink B, Weiss G, Singhal PC, Shah HH. Renal pelvic hemorrhage and acute renal failure associated with carboplatin therapy. *Urology* 2007; 70 (6): 1222.e5-7.
20. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Med Oncol* 2010; 27 (4): 1425-6.
21. Buti S, Riccò M, Chiesa MD, et al. Oxaliplatin-induced hemolytic anemia during adjuvant treatment of a patient with colon cancer: a case report. *Anticancer Drugs* 2007; 18 (3): 297-300.
22. Yoshiyama Y, Yamaguchi K, Matsuo K, Kurokawa M, Kanre M. The effect of fosfomycin on nedaplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Infect Chemother* 2005; 11 (1): 14-7.
23. Stathopoulos GP. Liposomal cisplatin: a new cisplatin formulation. *Anticancer Drugs* 2010; 21 (8): 732-6.
24. Skinner R, Pearson AD, English MW, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348 (9027): 578-80.
25. Pratt CB, Meyer WH, Jenkins JJ, et al. Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J Clin Oncol* 1991; 9 (8): 1495-9.
26. Nissim I, Weinberg JM. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats. *Kidney Int* 1996; 49 (3): 684-95.
27. Schlenzig JS, Charpentier C, Rabier D, Kamoun P, Sewell AC, Harpey JP. L-carnitine: a way to decrease cellular toxicity of ifosfamide? *Eur J Pediatr* 1995; 154 (8): 686-7.
28. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145 (3): 548-9.
29. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21 (1): 33-64.
30. Li YF, Fu S, Hu W, et al. Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17 (4): 739-63.
31. Cornwell GG 3rd, Pajak TF, McIntyre OR, Kochwa S, Dosik H. Influence of renal failure on the myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B experience. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (3): 475-81.
32. Leung N, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (1): 102-11.
33. Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Hermine O, Grunfeld JP, Chauveau D. Recovery of acute renal failure and nephrotic syndrome following autologous stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (10): 2175-7.
34. Schacht RG, Feiner HD, Gallo GR, Lieberman A, Baldwin DS. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981; 48 (6): 1328-34.
35. Weiss RB. Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (3): 427-38.
36. Weiss RB, Posada JG Jr, Kramer RA, Boyd MR. Nephrotoxicity of semustine. *Cancer Treat Rep* 1983; 67 (12): 1105-12.
37. Hricik DE, Goldsmith GH. Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am J Med* 1988; 84 (1): 153-6.
38. Peterson BA, Collins AJ, Vogelzang NJ, Bloomfield CD. 5-Azacytidine and renal tubular dysfunction. *Blood* 1981; 57 (1): 182-5.
39. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patient treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85 (9): 2023-32.
40. Glezerman I, Kris MG, Miller V, Seshan S, Flombaum CD. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009; 71 (2): 130-9.
41. Desramé J, Duvic C, Brendin C, et al. [Hemolytic uremic syndrome as a complication of gemcitabine treatment: report of six cases and review of the literature]. *Rev Med Interne* 2005; 26 (3): 179-88.
42. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004; 100 (12): 2664-70.
43. Nishiyama Y, Komaba Y, Kitamura H, Katayama Y. Hemolytic uremic syndrome with intracranial hemorrhage following mitomycin C administration. *Intern Med* 2001; 40 (3): 237-40.
44. Zeller G, Wandel E, Schwarting A. [Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128 (25-26): 1399-402.
45. Benedetti RG, Heilman KJ 3rd, Gabow PA. Nephrotoxicity following single dose mithramycin therapy. *Am J Nephrol* 1983; 3 (5): 277-8.
46. Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (5): 624-9.
47. de Miguel D, García-Suárez J, Martín Y, Gil-Fernández JJ, Bargaleta C. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with hematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 3762-6.
48. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11 (6): 694-703.
49. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteo-

- sarcoma. *Cancer* 2004; 100 (10): 2222-32.
50. Vilay AM, Mueller BA, Haines H, Alten JA, Askenazi DJ. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. *Pharmacotherapy* 2010; 30 (1): 111.
 51. Margolis J, Grever MR. Pentostatin (Nipent): a review of potential toxicity and its management. *Semin Oncol* 2000; 27 (2 Suppl. 5): 9-14.
 52. Harris DC, Lawrence S, Bradstock KF, Carter JJ, Jones WG. Intraglomerular thrombosis with deoxycoformycin--reversible acute renal failure. *Clin Nephrol* 1984; 21 (3): 194-6.
 53. Sakai C, Takagi T, Wakatsuki S, Matsuzaki O. Hemolytic-uremic syndrome due to deoxycoformycin: a report of the second case. *Intern Med* 1995; 34 (6): 593-6.
 54. Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12 (12): 2714-22.
 55. Ponce P, Cruz J, Travassos J, et al. Renal toxicity mediated by continuous infusion of recombinant interleukin-2. *Nephron* 1993; 64 (1): 114-8.
 56. Shalmi CL, Dutcher JP, Feinfeld DA, et al. Acute renal dysfunction during interleukin-2 treatment: suggestion of an intrinsic renal lesion. *J Clin Oncol* 1990; 8 (11): 1839-46.
 57. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4 (2): 234-43.
 58. Nair S, Ernstoff MS, Bahnson RR, et al. Interferon-induced reversible acute renal failure with nephrotic syndrome. *Urology* 1992; 39 (2): 169-72.
 59. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al. [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. *Nephrol Ther* 2008; 4 (7): 602-15.
 60. Zhao J, Li H, Wang M. Acute renal failure in a patient receiving anti-VEGF therapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9): 1185-7.
 61. Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (3): 490-501.
 62. Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (2): 203-18.
 63. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (5): 1481-2.
 64. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (8): 1381-9.
 65. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (16): 1221-4.
 66. Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, et al. Side effects of therapy: case 1. Nephrotic syndrome associated with gefitinib therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2504-5.
 67. Kitiyakara C, Atichartakarn V. Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (4): 685-7.
 68. François H, Coppo P, Hayman JP, Fouqueray B, Mougenot B, Ronco P. Partial fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2): 298-301.
 69. Al Aly Z, Philoctète Ashley JM, Gellens ME, González EA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient treated with imatinib mesylate: true association or mere coincidence? *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 762-8.
 70. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009; 48 (1): 9-17.
 71. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (6): 1164-72.
 72. Markowitz GS, Fine PL, Stack JL, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64 (1): 281-9.
 73. Kyle R, Yee GC, Somerfield MP, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (17): 2464-72.
 74. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5 (8): 450-62.
 75. Enomoto A, Endou H. Role of organic anion transporters (OATS) and a urate transporter (URAT 1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9 (3): 195-205.
 76. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol* 2005; 167 (6): 1477-84.
 77. Zmlauski-Tucker MJ, Morris ME, Springate JE. Ifofosamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 129 (1): 170-5.
 78. Kawai Y, Nakao T, Kunimura N, Kohda Y, Gemba M. Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to cisplatin-related cell injury. *J Pharmacol Sci* 2006; 100 (1): 65-72.
 79. Chirino YI, Hernández-Pando R, Pedraza-Chaverrí J. Peroxynitrite decomposition catalyst ameliorates renal damage and protein nitration in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *BMC Pharmacol* 2004; 4: 20.
 80. Faubel S, Ljubanovic D, Reznikov L, Somerset H, Dinarello CA, Edelstein CL. Caspase-1-deficient mice are protected against cisplatin-induced apoptosis and acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2004; 66 (6): 2202-13.
 81. Yano T, Itoh Y, Matsuo M, Kawashiri T, Egashira N, Oishi R. Involvement of both tumor necrosis factor-alpha-induced necrosis and p53-mediated caspase-dependent apoptosis in nephrotoxicity of cisplatin. *Apoptosis* 2007; 12 (10): 1901-9.
 82. Messmann R, Allegra C. Antifolates. In Chabner B, Longo D, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 139-84.
 83. Celtici B, Leclerc D, Lawrence AK, et al. Altered expression of methylenetetrahydrofolate reductase modifies response to methotrexate in mice. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18 (7): 577-89.
 84. Giroux L, Bettez P, Giroux L. Mitomycin-C nephrotoxicity: a clinico-pathologic study of 17 cases. *Am J Kidney Dis* 1985; 6 (1): 28-39.
 85. Blanco C, Sainz-Maza ML, Garijo F, Val-Bernal F, Buelta L, Fernandez F. Kidney cortical necrosis induced by mitomycin-C: a morphologic experimental study. *Renal Fail* 1992; 14 (1): 31-9.
 86. Colovic M, Jurisic V, Jankovic G, Jovanovic D, Nikolic LJ, Dimitrijevic J. Interferon alpha sensitisation induced fatal renal insufficiency in a patient with chronic myeloid leukaemia: case report and review of literature. *J Clin Pathol* 2006; 59 (8): 879-81.
 87. Sauter M, Jülg B, Porubsky S, et al. Nephrotic-range proteinuria following pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (6): 1075-80.
 88. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003; 278 (15): 12605-8.
 89. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1129-36.
 90. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122 (4): 322-8.