

Nefrotoksyczność leków stosowanych w chemioterapii nowotworów

Chemotherapy-related nephrotoxicity

*prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska,
lek. Mariusz Mieczkowski*

*Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska



STRESZCZENIE

Rozwój onkologii klinicznej oraz coraz częstsza zapadalność na nowotwory powodują szybkie zwiększanie się grupy chorych leczonych chemioterapeutykami. Stosowanie tych leków oprócz korzyści niesie ze sobą również ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań klinicznych. Nefrotoksyczność nie jest tylko jednym z nich, gdyż (co bardzo ważne) stopień uszkodzenia nerek warunkuje toksyczność w odniesieniu do innych narządów.

Poniższy przegląd stanowi podsumowanie działań nefrotoksycznych najczęściej stosowanych chemioterapeutyków, ich obraz kliniczny oraz metody zapobiegania im i leczenia. Omawianymi lekami są: cisplatyna, karboplatyna, mitomycyna C, cyklofosfamid, ifosfamid, pochodne nitrozomocznika, metotreksat, gemcytabina, pemetreksed, cetuksymab, interferony, leki antyangiogenne, a także, stosowane jako leczenie uzupełniające, bisfosfoniary.

SŁOWA KLUCZOWE: nefrotoksyczność, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, mikroangiopatia zakrzepowa, chemioterapia nowotworów

ABSTRACT

The development of oncology and increasing prevalence of cancer is associated with rapidly growing group of patients treated with chemotherapeutic agents, which, with the benefits of their use, poses a risk of side effects and severe organ damage. Nephrotoxicity is not the only one of them, but what is more important, the degree of kidney injury determines the toxicity of these drugs to other organs. This review focuses on some nephrotoxic side effects of the most frequently used anticancer drugs, their prevention and treatment. Among the medicines discussed are: cisplatin, carboplatin, mitomycin C, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosourea derivatives, methotrexate, gemcitabine, pemetrexed, cetuximab, interferons and anti-angiogenic drugs.

KEY WORDS: nephrotoxicity, renal failure, acute kidney injury, thrombotic microangiopathy, chemotherapy

WSTĘP

Ostatnie dwie dekady były okresem znacznego postępu w onkologii klinicznej. Dzięki wprowadzeniu nowych preparatów, a także korzystnej modyfikacji niektórych uprzednio stosowanych w leczeniu wielu nowotworów uzyskano poprawę wyników, z mniejszą progresją choroby i dłuższym przeżyciem. Jednak istotnym czynnikiem ograniczającym stosowanie wielu chemioterapeutyków jest ich znaczna toksyczność w stosunku do zdrowych tkanek.

PODATNOŚĆ NEREK NA USZKODZENIE

Nerki są szczególnie podatne na uszkodzenie z kilku powodów. Najważniejsze z nich to:

- duży przepływ krwi (1–1,2 l/min), co oznacza dużą dawkę leku do ich miąższu
- znaczne zagęszczenie moczu w rdzeniu nerki, zwiększające ekspozycję komórek na toksyny
- intensywny metabolizm w komórkach cewek (zwłaszcza ramienia wstępującego pętli Henlego), związany z funkcją zagęszczania moczu, czyniący te komórki szczególnie podatnymi na uszkodzenie; ponadto niektóre leki metabolizowane są w cewkach nerkowych z uwolnieniem toksycznych metabolitów i reaktywnych form tlenu.

Większość stosowanych w onkologii chemioterapeutyków wydalana jest z ustroju przez nerki drogą filtracji kłębuszkowej lub sekrecji cewkowej (bądź oboma równocześnie). W czasie tej eliminacji często dochodzi do uszkodzenia struktur nerek: kłębuszków, cewek, śródmiąższu i naczyń. Uszkodzenie to może być odwracalne bądź prowadzić do rozwoju zmian przewlekłych. Czasem upośledzenie funkcji nerek może mieć charakter wyłącznie czynnościowy, na skutek zaburzeń hemodynamicznych.

CZYNNIKI RYZYKA NEFROTOKSYCZNOŚCI LEKÓW

Nefrotoksyczność leków cytostatycznych zależy także od czynników związanych z danym chorym i jego stanem klinicznym. Do tego typu istotnych i sprzyjających nefrotoksyczności czynników należą: starszy wiek, istniejąca już niewydolność nerek (ostra lub przewlekła), zaburzenia elektrolitowe, hypoalbuminemia, uszkodzenie wątroby i obturacja dróg żółciowych. Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka jest hipowolemia. Prowadzi ona do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki z ich niedotlenieniem (co zwiększa podatność komórek cewek nerkowych na uszkodzenie) oraz do zwolnienia przepływu ultraprzesącza przez cewki z większą akumulacją leku w rdzeniu nerki, gdzie mocz ulega zagęszczeniu. Należy też pamiętać, że chorzy różnią się pod

względem farmakodynamiki nerkowej i wątrobowej leków, na co mogą mieć wpływ m.in. czynniki genetyczne.

INNE PRZYCZYNY USZKODZENIA NEREK PODCZAS CHEMIOTERAPII

Uszkodzenie nerek w trakcie chemioterapii niekoniecznie musi być spowodowane nefrotoksycznością cytostatyków. Może ono wynikać również z biologii samego nowotworu, jego rozprzestrzeniania się, ewentualnie z jego czynności endokrynej, czy wreszcie z rozpadu: samoistnego lub pod wpływem leczenia (zespół rozpadu guza). Inne przyczyny to:

- zaburzenia wodno-elektrolitowe, spowodowane występującymi podczas leczenia wymiotami i biegunkami
- częste w tej grupie chorych zakażenia
- stosowanie leków nieonkologicznych o potencjalnie nefrotoksycznym działaniu.

Do tych ostatnich należą: kontrasty radiologiczne, antybiotyki, niesterydowe leki przeciwzapalne, leki wpływające na układ RAA i stosowane w hiperkalcemii bisfosfoniany.

KLINICZNE MANIFESTOWANIE SIĘ NEFROTOKSYCZNOŚCI CHEMIOTERAPEUTYKÓW

Chemioterapeutyki mogą powodować działanie nefrotoksyczne w różny sposób i dawać różny obraz kliniczny. Zwykle jednak, zależnie od leku i mechanizmu jego wpływu na nerki, działania te przybierają postać jednego z kilku określonych zespołów. Są to: ostre i przewlekłe uszkodzenie nerek z ich niewydolnością, białkomocz (rzadziej zespół nerczycowy) oraz różne tubulopatie przebiegające z utratą elektrolitów bądź zaburzeniami zagęszczania moczu (tab. 1).

Poniżej przedstawiono mechanizmy i objawy kliniczne uszkodzenia nerek przez wybrane chemioterapeutyki, a także podstawowe zasady zapobiegania im i leczenia.

POCHODNE PLATYNY

Cisplatyna

Cisplatyna pozostaje lekiem bardzo skutecznym i jednym z najczęściej stosowanych w chemioterapii nowotworów. Niestety, jej stosowanie obarczone jest dużym ryzykiem nefrotoksyczności (ok. 1/3 leczonych). Spowodowana jest ona przede wszystkim obecnością chloru w pozycji cis w cząsteczce [1]. Cisplatyna zostaje wydalona przez nerki, ponad 50% leku pojawia się w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu. Stężenie leku w korze nerek wielokrotnie przekracza jego

TABELA 1.

Kliniczne manifestowanie się nefrotoksyczności chemioterapeutyków.

Zespół kliniczny	Leżące u podłoża zmiany
Ostre uszkodzenie nerek	Mikroangiopatia zakrzepowa Uszkodzenie toksyczne cewek Nefropatia kryształkowa
Białkomocz/zespół nerczycowy	Mikroangiopatia zakrzepowa Kłębuszkowe zapalenie nerek: FSGS, błoniaste, submikroskopowe
Zaburzenia czynności cewek: utrata elektrolitów, kwasice cewkowe, zespół Fanconiego	Uszkodzenie toksyczne cewek
Przewlekła choroba nerek	Stwardnienie kłębuszków, włóknienie śródmiąższu, zanik cewek

stężenie w surowicy i innych tkankach. Komórki nabłonka cewek proksymalnych pobierają cisplatinę za pośrednictwem transportera organicznych kationów (OCT-2), co prowadzi do zaburzeń procesu transdukcji sygnału i ich uszkodzenia, z apoptozą i martwicą włócznie [1, 2]. Dodatkowymi czynnikami sprawczymi są indukowane przez lek wazokonstrykcja, stan zapalny i stres oksydacyjny [3–5].

Objawy kliniczne zwykle pojawiają się ok. 10 dni po podaniu cisplatiny. Uszkodzenie nerek może dotyczyć zarówno naczyń, cewek, jak i kłębuszków, a jego stopień zależy od dawki leku. Może ono manifestować się różnym obrazem klinicznym – od tubulopatii (utrata z moczem fosforu, magnezu, sodu, zespół Fanconiego, nefrogena moczówka prosta, niewielki białkomocz), poprzez ostre uszkodzenie nerek, mikroangiopatię zakrzepową, do postępującego z każdym cyklem leczenia nieodwracalnego przewlekłego ich uszkodzenia i niewydolności. Bardzo charakterystycznym zaburzeniem po leczeniu cisplatiną jest hipomagnezemia, spowodowana uszkodzeniem mechanizmu wchłaniania zwrotnego tego elektrolitu. Niedobór magnezu jest z kolei czynnikiem nasilającym nefrotoksyczne działanie cisplatiny [6]. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza że u niektórych chorych może dochodzić do utraty magnezu na skutek wywołanych cisplatiną biegunek.

W zapobieganiu uszkodzeniu nerek podstawową rolę odgrywa wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej przed podaniem leku i utrzymywanie diurezy na poziomie 3–4 l/dobę w czasie leczenia. Przetaczanie soli fizjologicznej z dodatkiem 20 mEq KCl oraz 2 g MgSO₄- z prędkością 100 ml/godz. i.v. rozpoczyna się 12 godz. przed podaniem leku i kontynuuje przynajmniej przez pierwszą dobę. Wskazane jest monitorowanie diurezy godzinowej. W przypadku nudności należy podać skuteczny lek przeciwwymiotny.

Wraz ze wzbogacaniem się arsenału leków przeciwnowotworowych zwiększają się możliwości redukcji dawki cisplatiny przez podawanie jej w różnych schematach wielolekowych. Chorzy z wyliczonym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR) < 60 ml/min wymagają redukcji dawki cisplatiny, nie ma jednak jednolitych wytycznych.

W przypadku wzrostu stężenia kreatyniny o > 50% lub zmniejszenia się diurezy do < 0,5 ml/kg m.c./godz., utrzymującego się przez ≥ 6 godz., lek należy odstawić. Leczenie uszkodzenia nerek po cisplatinie obejmuje podawanie soli fizjologicznej, wyrównywanie niedoboru magnezu, a w zaawansowanej niewydolności nerek – zastosowanie dializy.

Karboplatyna

U niektórych chorych zamiast cisplatiny można zastosować jej mniej nefrotoksyczny analog – karboplatinę. Częsteczka karboplatyny dzięki zastąpieniu chloru rodnikami karboksylowymi nie jest transportowana przez OCT-2 i w mniejszym stopniu przenika do komórek cewek nerkowych [7]. W efekcie uszkodzenie nerek jest mniejsze, najczęściej objawia się ono hipomagnezemią, choć rzadziej występującą niż po podaniu cisplatiny [8]. Niestety, karboplatyna ma silniejsze działanie mielotoksyczne niż cisplatiną.

MITOMYCINA C

Mitomycyna C jest lekiem hamującym replikację DNA, stosowanym w leczeniu nowotworów żołądka, sutka, pęcherza moczowego, płuca, macicy, głowy i szyi, często w terapii wielolekowej. Jej nefrotoksyczność wynika najprawdopodobniej z bezpośredniego działania na komórki śródbłonka naczyńowego [9]. Objawy kliniczne występują na ogół z opóźnieniem, po kilku tygodniach, a nawet miesiącach leczenia. Najczęściej jest to powoli narastająca zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemo-

lityczno-mocznicy (TTP/HUS – *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic Uremic Syndrome*) z niewydolnością nerek, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością, którym może towarzyszyć trombocytopenia [10].

Częstość występowania tego powikłania zależy od kumulacyjnej dawki leku (2% przy dawce 50 mg/m² vs 28% przy > 70 mg/m²) [11, 12]. Za czynniki ryzyka uważa się ponadto: leczenie niektórymi cytostatykami (np. 5-fluorouracylem), przetoczenia krwi w okresie poprzedzającym podanie mitomycyny C oraz równoczesne stosowanie tamoksyfenu [13, 14].

Umieralność z powodu TTP/HUS indukowanego mitomycyną C jest duża i sięga 50%, a u chorych, u których dochodzi jednocześnie do uszkodzenia płuc z zespołem ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS), może wynosić nawet > 90% [13]. W leczeniu próbuje się stosować plazmaferezy lub immunoabsorpcję, chociaż z różnymi efektami. Dlatego najważniejsza pozostaje minimalizacja ryzyka wystąpienia tego powikłania za pośrednictwem ograniczenia dawki całkowitej leku ≤ 30 mg/m² i zachowania przerw pomiędzy dawkami przekraczających 4–6 tygodni. U chorych z eGFR < 30 ml/min należy unikać stosowania mitomycyny C.

LEKI ALKILUJĄCE

Cyklofosfamid

Cyklofosfamid, jeden z częściej stosowanych cytostatyków, jest pochodną iperytu azotowego. Należy do proleków – jego aktywne metabolity przyczepiają się grupą alkilującą do DNA, które wówczas ulega fragmentacji.

Cyklofosfamid jest lekiem stosunkowo mało nefrotoksycznym. Natomiast podstawowym i stosunkowo częstym powikłaniem ze strony układu moczowego jest krwotoczne zapalenie pęcherza, spowodowane uszkodzającym śluzówkę działaniem akroleiny – wydalanego z moczem metabolitu. Zapaleniu pęcherza można zapobiegać, przetaczając duże objętości płynów w czasie leczenia i podając preparat Mesna (jest to sól sodowa kwasu 2-merkaptotanosulfonowego, która łączy się z cząsteczkami akroleiny i zobojętnia je, a dodatkowo zwalnia proces powstawania akroleiny).

Cyklofosfamid podawany w dużych dawkach (zwykle > 30 mg/kg) może upośledzać wydalanie wolnej wody przez cewki, gdyż stymuluje wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH). Dochodzi wówczas do rozwoju zespołu nieadekwatnego wydzielania ADH (*SIADH, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*) z zatrzymaniem wody w ustroju i hiponatremią z rozcieńczenia [15]. Objawy mogą być nasilone, gdyż pacjenci leczeni cyklofosfamidem są intensywnie nawadniani w ramach zapobiegania krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

Do wysokiego stężenia ADH przyczyniają się też częste u tych chorych wymioty, które są silnym bodźcem do wydzielania tego hormonu [16]. Dlatego podczas leczenia cyklofosfamidem wskazane jest monitorowanie stężenia sodu w surowicy. Hiponatremia zwykle ustępuje po odstawieniu leku.

Nie ma jednolitych zaleceń dotyczących stosowania cyklofosfamidu w niewydolności nerek. Według wytycznych opublikowanych w 2007 roku przez amerykańskie towarzystwa reumatologiczne u chorych ze stężeniem kreatyniny 150–300 μmol/l dawkę redukuje się o 25–50% (odpowiednio do wieku od < 60 do > 70 lat), a u chorych ze stężeniem kreatyniny 300–500 μmol/l o 37,5–62,5% (dla wieku od < 60 do > 70 lat) [17].

Ifosfamid

Ifosfamid jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu stosowanym w leczeniu wielu nowotworów, m.in. mięsaków tkanek miękkich, raka płuca, jądra, trzustki, sutka, czerniaka i chłoniaków. Jego metabolit uszkodza cewki nerkowe (transport przez OCT-2), powodując różne tubulopatie, takie jak:

- kwasica cewkowa dystalna (typ 1) lub proksymalna (typ 2)
- nerkowa moczówka prosta
- fosfaturia z hipofosfatemią i osteoporozą, a u dzieci z zaburzeniami wzrostu osteomalacją
- glikozuria, aminoacyduria i/lub cewkowy białkomocz
- utrata potasu z moczem, z hipokaliemią [18–20].

Stosowanie ifosfamidu może również upośledzać GFR, zwykle jednak jego obniżenie nie przekracza 20–30% wyjściowego poziomu (pod warunkiem, że nie jest to terapia skojarzona z innym lekiem nefrotoksycznym). Czynniki ryzyka nefrotoksyczności ifosfamidu są: uprzednie leczenie cisplatyną, duża dawka kumulacyjna (> 84 g/m²) [21], przewlekła choroba nerek, a u dzieci wiek < 4–5 lat [19–22]. Podstawą zapobiegania uszkodzeniu nerek jest ograniczenie dawki < 84 g/m², a najlepiej < 60 g/m². U osób z eGFR < 30 ml/min należy zredukować dawkę o 30% [23]. Nie wykazano działania nefroprotektoryjnego N-acetylocysteiny. Sugeruje się korzystne działanie cymetydyny, blokującej transport do komórki przez OCT-2, wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych [24].

Podczas leczenia ifosfamidem, podobnie jak w przypadku cyklofosfamidu, istnieje ryzyko wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza. Dlatego wszyscy chorzy powinni otrzymywać preparat Mesna (patrz wyżej).

Leczenie uszkodzenia nerek spowodowanego ifosfamidem jest objawowe i polega na suplementacji elektrolitami i monitorowaniu czynności narządu. Zmiany są zwykle odwracalne po ods-

tawieniu leku, jednak u ok. 10% chorych mogą utrzymywać się przewlekłe różnego typu tubulopatie, zwykle o umiarkowanym nasileniu [25].

POCHODNE NITROZOMOCZNIKA

Jest to grupa leków hamujących replikację DNA oraz blokujących enzymy odpowiedzialne za jego naprawę. Należą do niej: karmustyna, lomustyna, fotemustyna i streptozocyna. Mechanizm działania nefrotoksycznego tych leków jest niejasny, sugeruje się, że ich metabolity wydalone z moczem uszkadzają komórki cewek i śródmiaższu nerki w mechanizmie alkilacji ich białek [21, 24]. Może to powodować przewlekłe śródmiaższowe zapalenie nerek, a z czasem zanik cewek, włóknienie śródmiaższu i stwardnienie kłębuszków [21].

Uszkodzenie nerek w wyniku stosowania pochodnych nitrozomocznika początkowo objawia się niewielkim białkomoczem (białkomocz cewkowy, zwykle < 1 g/d) i/lub nieznacznym podwyższeniem stężenia kreatyniny w surowicy, do czego dołączają się różne defekty cewkowe, wynikające przede wszystkim z uszkodzenia cewki proksymalnej (kwasica, zespół Fanco-niego, fosfaturia, glikozuria, aminoacyduria i urykozuria) [26, 27]. Objawy mogą wystąpić z opóźnieniem (miesiące, a nawet lata) w stosunku do zakończenia leczenia. Najczęściej obserwuje się je u chorych otrzymujących streptozocynę (do 75% długotrwałe leczone) [28]. Czynnikiem ryzyka są też: duże dawki leku i długotrwałe leczenie (> 6 kursów) [25].

Nie są znane metody leczenia ani zapobiegania uszkodzeniu nerek pod wpływem pochodnych nitrozomocznika poza ograniczeniem dawki leków i forsowaniem diurezy za pomocą soli fizjologicznej (2 l/godz. przez 2 godz. w czasie wlewu leku) [29]. Chorym z eGFR < 10 ml/min zwykle podaje się 25–50% dawki streptozocyny i lomustyny, a przy eGFR 10–50 ml/min – 75% [13].

ANTYMETABOLITY

Metotreksat

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego stosowanym m.in. w ostrych białaczkach, nabłoniaku kosmówkowym, raku płuca, sutka, jajnika oraz nowotworach głowy i szyi. W dawkach poniżej 1 g/m² lek nie jest nefrotoksyczny, jego nefrotoksyczność ujawnia się dopiero przy dużych dawkach (1–15 g/m²), rzadziej przy długotrwałym leczeniu standardowym [25]. Zarówno metotreksat, jak i jego metabolit (7-OH metotreksat) są filtrowane w kłębuszkach i wydzielane przez cewki, gdzie przy dużym zagęszczeniu ulegają krystalizacji z uszkodzeniem komórek, czemu dodatkowo sprzyja kwaśny odczyn moczu [25, 30]. Szczególnym ryzykiem obarczone są więc osoby odwodnione, dobrze

zakwaszające mocz. Dodatkowo lek wywołuje przejściowy, kilkugodzinny spadek GFR, najprawdopodobniej wskutek obkurczenia się tętniczki doprowadzającej i/lub mezangium [30].

Ostre uszkodzenie nerek wywołane przez metotreksat występuje u 1,8–12% leczonych, zwykle przebiega z zachowaną diurezą i ustępuje w ciągu 1–3 tygodni [25]. Opisano również związek leczenia metotreksatem z wystąpieniem SIADH [31].

W profilaktyce największe znaczenie ma nawodnienie chorego i alkalizacja moczu. Wykazano, że podniesienie pH moczu z 5,0 do 7,0 zwiększa rozpuszczalność leku blisko dziesięciokrotnie [30]. Zwykle podaje się i.v. 2,5–3,5 l płynów/m²/dobę z dodatkiem dwuwęglanu sodu, od dnia poprzedzającego podanie metotreksatu aż do momentu, gdy stężenie leku obniży się ≤ 0,1 μmol/l [32]. W czasie leczenia należy unikać stosowania inhibitorów pompy protonowej, które opóźniają eliminację leku. W przypadku wodobrzusza lub obecności płynu w jamach opłucnej konieczne jest opróżnienie tych zbiorników, aby zapobiec gromadzeniu się tam leku i opóźnieniu jego wydalania z ustroju.

Przed podaniem każdej dawki metotreksatu wskazana jest ocena czynności nerek. Ze względu na to, że wydalanie leku u chorych z niewydolnością nerek jest upośledzone (co znacznie zwiększa jego toksyczne działanie na szpik), nie zaleca się stosowania metotreksatu przy eGFR < 30 ml/min, natomiast u chorych z eGFR 30–50 ml/min dawkę należy zredukować o 50% [13].

Podczas leczenia dużymi dawkami metotreksatu po 24–36 godzinach od początku infuzji podaje się ratunkowo leukoworynę (tzw. *leucovorin rescue*), aby zakończyć toksyczne działanie chemioterapeutyku i zapobiec uszkodzeniu zdrowych komórek. Dawki leukoworyny są zależne od stężenia metotreksatu w osoczu, a jej wlewy powtarza się co 6 godzin, aż do obniżenia się tego stężenia < 0,1 μmol/l, co zwykle trwa 2–3 doby [33]. U chorych, u których doszło do ostrego uszkodzenia nerek, niektórzy stosują hemodializę wysokoprzepływową lub hemodiafiltrację, które w znacznym stopniu usuwają metotreksat, jednak inni podważają skuteczność tej metody ze względu na nasilone zjawisko odbicia (*rebound*) po zakończeniu zabiegu [34]. Ostatnio duże nadzieje wiąże się z rekombinowaną karboksypeptydazą G2 (glukarpidaza), rozkładającą metotreksat do pozbawionych toksyczności metabolitów [32, 35]. Pojedyncza dawka glukarpidazy ma obniżyć stężenie leku o 98% w ciągu 15–30 min.

Gemcytabina

Gemcytabina jest antagonistą pirymidyny stosowanym zwykle jako lek drugiego rzutu w wielu zaawansowanych nowotworach, m.in. w niedrobnokomórkowym raku płuca (często w skojarzeniu z cisplatiną), raku sutka, jajnika, pęcherza moczowego i trzustki.

Początkowo uważano, że tolerancja nerkowa leku jest względnie dobra, jednak w ostatnich 10 latach okazało się, że opisywany w latach 90. jedynie sporadycznie zespół TTP/HUS może wystąpić nawet u 2% leczonych [36–39]. Patomechanizm tego powikłania nie jest jasny, wydaje się, że u jego podłoża może leżeć zjawisko idiosynkrazji, czyli nadwrażliwości na lek. Czynnikiem ryzyka jest uprzednie leczenie mitomycyną C.

Uszkodzenie nerek pojawia się najczęściej po kilku miesiącach leczenia i objawia się wzrostem wartości ciśnienia tętniczego, czemu towarzyszą różnego stopnia niewydolność nerek, krwinkomocz i białkomocz, na ogół umiarkowana niedokrwistość hemolityczna i w części przypadków trombocytopenia. Choroba może również przybierać gwałtowny przebieg.

Leczenie polega na odstawieniu gemcytabiny, podawaniu leków hipotensyjnych, a jeśli to konieczne – przetaczaniu świeżo mrożonego osocza lub zastosowaniu plazmaferezy, chociaż skuteczność tego zabiegu nie została udowodniona. Ostatnio opisano skuteczność rytuksymabu u chorych z indukowanym gemcytabiną zespołem TTP/HUS opornym na leczenie plazmaferezą i glikokortykosteroidami [40]. Zmiany cofają się zwykle po odstawieniu leku, jednakże nierozpoznana choroba może spowodować trwałe uszkodzenie nerek, ze schyłkową ich niewydolnością łącznie [36, 38]. Dlatego ważne jest systematyczne monitorowanie czynności nerek w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

Pemetreksed

Pemetreksed, pochodna metotreksatu, jest kolejnym antymetabolitem kwasu foliowego stosowanym, często w połączeniu ze związkami platyny, w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej oraz zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek wydalany jest niezmienny przez nerki, w 80% wiąże się z białkami [41]. Jego toksyczne działanie dotyczy przede wszystkim szpiku kostnego, ale przy dużych dawkach może powodować ostre uszkodzenie nerek. Opisywano też pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, tubulopatii mogącej przebiegać z kwasicą cewkową, nerkową moczówką prostą i niewielkim trwałym obniżeniem eGFR [41–43].

CETUKSYMAB

Cetuksymab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), stosowanym w leczeniu raków nabłonkowych, które charakteryzuje nadekspresja tego receptora, czyli przede wszystkim raka jelita grubego, ale także miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi, raka sutka i płuca. Toksyczność cetuksymabu w stosunku do nerek polega na uszkodzeniu komórek nabłonka cewek nerkowych, które również

odznaczają się wysoką ekspresją EGFR, szczególnie w ramieniu wstępującym pętli Henlego, będącym m.in. miejscem intensywnego wchłaniania zwrotnego magnezu (ok. 70% filtrowanego ładunku). Dlatego u leczonych cetuksymabem często dochodzi do hipomagnezemii, której może towarzyszyć spadek stężenia potasu i wapnia w surowicy [44, 45].

Zaburzenia te zwykle cofają się po odstawieniu leku, jednak w trakcie leczenia mogą być ciężkie i stwarzać ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia zaburzeń rytmu. Dlatego chorzy otrzymujący cetuksymab wymagają starannej, systematycznej kontroli stężenia elektrolitów w surowicy i energicznego uzupełniania ich niedoborów.

INTERFERONY

Interferony to białka produkowane przez leukocyty lub fibroblasty w odpowiedzi na zakażenia, hamujące translację mRNA i proliferację komórek. Stosowane są zarówno jako leki przeciwwirusowe, jak i przeciwnowotworowe w leczeniu białaczek, czerniaka i zaawansowanych postaci rakowiaka.

Długotrwałe leczenie interferonem α może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i zapalenia naczyń (2%), a ponadto do nefropatii błoniastej i mikroangiopatii zakrzepowej [46–48]. SLE rozwija się u < 1% leczonych, częściej obserwuje się zespół toczeniopodobny, który nie spełnia wszystkich kryteriów rozpoznania [47, 49]. Objawy kliniczne i serologiczne mogą wystąpić zarówno wkrótce po zakończeniu leczenia, jak i z wieloletnim opóźnieniem [46, 47]. Przewlekła terapia interferonem α może również indukować kłębuszkowe zapalenie nerek bądź prowadzić do zaostrzenia już istniejącej nefropatii. Najczęściej jest to typ glomerulopatii z uszkodzeniem podocytów (nefropatia błoniasta, FSGS – ogniskowe, segmentalne, kłębuszkowe zapalenie nerek, zmiany minimalne) [25, 50]. W niektórych przypadkach zmiany te ustępują po odstawieniu leku, czasem konieczne jest leczenie glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi.

LEKI ANTYANGIOGENNE

Jest to wprowadzona stosunkowo niedawno grupa leków znajdująca zastosowanie w leczeniu różnych nowotworów, m.in. raka jasnokomórkowego nerki, raka płuca, wątroby, jelita grubego, jajnika, glejaków czy trzustkowych guzów endokrynych. Leky te w różny sposób hamują działanie podstawowego stymulatora angiogenezy – czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*). Angiogeneza odgrywa kluczową rolę w rozwoju guzów złośliwych, gdyż dobre ukrwienie z dostarczeniem tlenu i czynników odżywczych przys-

piesza ich wzrost. Dlatego VEGF stanowi bardzo atrakcyjny cel terapii przeciwnowotworowej.

Zahamowanie działania VEGF można osiągnąć na kilka sposobów (ryc. 1):

1. przez związanie go za pomocą neutralizujących przeciwciał monoklonalnych (bewacyzumab)
2. przez podanie rozpuszczalnych form receptorów dla VEGF (tzw. receptory pułapki, *VEGF-Trap*), wychwytyjących krążące we krwi cząsteczki tego czynnika
3. przez blokowanie transdukcji sygnału wywołanego połączeniem się VEGF z jego receptorem, za pomocą podażym niskocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych (sorafenib, sunitynib, cediranib, aksytynib i watalanib).

W nerce VEGF produkowany jest przez trzewne komórki nabłonka kłębuszkowego (podocyty). Zapewnia on prawidłową czynność śródbłonka kapilar kłębuszka i okołocewkowych, mezangium i podocytów. Zablokowanie jego działania przez leki antyangiogenne może prowadzić do uszkodzenia błony ściennej kłębuszka (m.in. spadek ekspresji nefryny), z obrzękiem komórek, przerwaniem błon szczelinowatych i zmianami typu mikroangi-

patii zakrzepowej [51–54]. Opisano również pojedyncze przypadki kłębuszkowego i śródmiąższowego zapalenia nerek.

Nefropatia w przebiegu leczenia antyangiogennego manifestuje się klinicznie najczęściej niewielkim lub umiarkowanym bezobjawowym białkoczem (rzadko zespołem nerczycowym), któremu mogą towarzyszyć nadciśnienie tętnicze i różnego stopnia niewydolność nerek [52]. Niektórzy sugerują, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego i białkoczemu może być markerem skuteczności leczenia, zależność ta wymaga jednak dalszych badań [55].

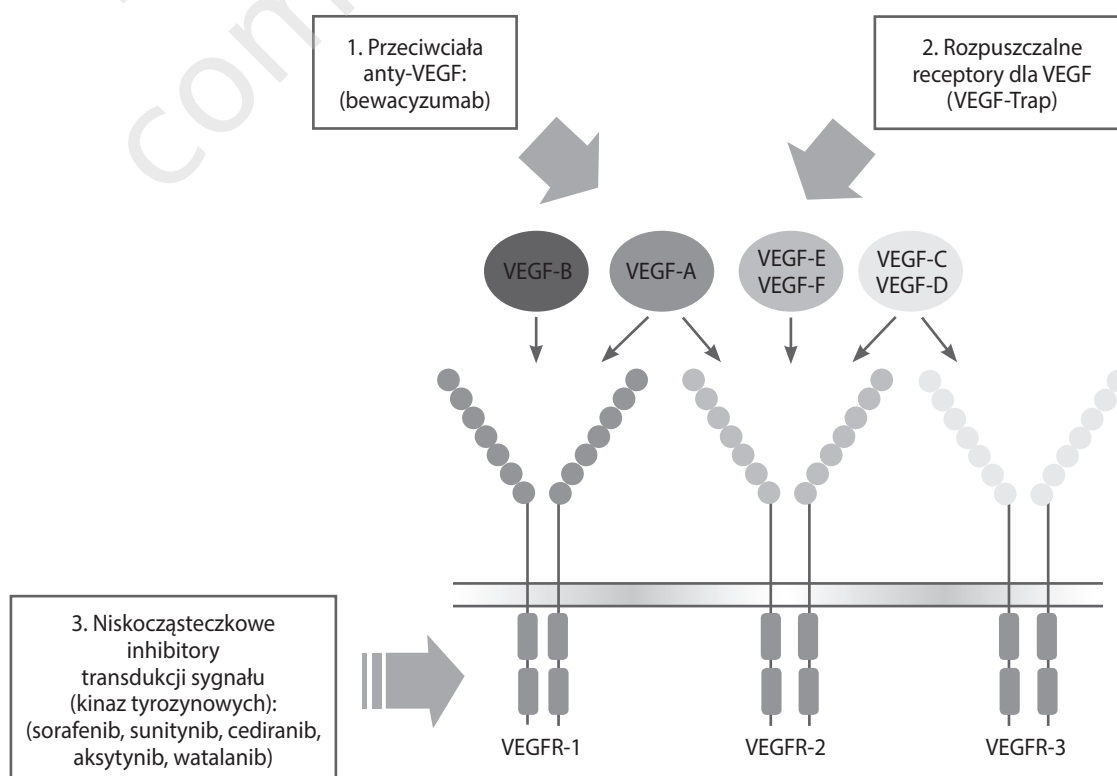
Częstość występowania białkoczemu zależy od dawki preparatu [56]. Czynnikiami predysponującymi do jego pojawienia wydają się także: istniejące już uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, rak jasnokomórkowy nerki oraz jednoczesne użycie innych nefrotoksycznych preparatów (jak interferon α – INF- α , gemcytabina i pamidronian) [57]. Zaburzenia ze strony nerek są zwykle odwracalne po odstawieniu leku.

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Przed rozpoczęciem leczenia antyangiogennego u wszystkich chorych należy ocenić czynność nerek, z wyliczeniem eGFR i ba-

RYCINA 1.

Szlak czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) i miejsca uchwytu dla różnych grup jego inhibitorów.



daniem ogólnym moczu. U chorych bez zaburzeń ze strony nerek konieczne jest systematyczne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku stwierdzenia eGFR < 60 ml/min lub wykrycia białkomoczu konieczne jest oznaczenie dobowej utraty białka lub stosunku stężenia albumin do stężenia kreatyniny w próbce moczu i skierowanie chorego do nefrologa w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki, z biopsją nerki włącznie, i podjęcia wspólnej decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwnowotworowego [51]. Decyzje te są trudne, zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek (w odniesieniu do których nie ma danych na temat dawkowania leków antyangiogennych), dlatego powinny być podejmowane indywidualnie.

W czasie leczenia należy monitorować ciśnienie tętnicze, czynność nerek i badać mocz pod kątem obecności białka. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym wymagają szczególnie starannej kontroli, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. W razie potrzeby należy zintensyfikować terapię hipotensyjną, aby ciśnienie tętnicze utrzymywało się poniżej 140/90 mmHg, a u osób ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, cukrzycą, białkomoczem lub istniejącą już chorobą nerek – poniżej 130/80 mmHg. Lekami z wyboru są leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron [51].

W przypadku sorafenibu lub sunitynibu, których metabolizm odbywa się za pośrednictwem cytochromu P450, należy unikać stosowania silnych leków hamujących ten cytochrom, gdyż mogą one zwiększać stężenie leku i ryzyko toksyczności.

Pojawienie się białkomoczu jest sygnałem do zwiększenia kontroli. Jeśli dobowa utrata białka przekroczy 1 g lub gdy pojawi się krwinkomocz, należy skierować chorego do nefrologa [51]. Ponieważ zarówno białkomocz, jak i nadciśnienie tętnicze mogą być markerami skuteczności terapii, wydaje się rozsądne kontynuowanie terapii. Jednakże w razie rozwoju zespołu nerczycowego bądź szybkiego postępu niewydolności nerek należy rozważyć jej przerwanie.

BISFOSFONIANY

Preparaty te (pamidronian, zoledronian i ibandronian) stosowane są w leczeniu towarzyszącej niektórym nowotworom hiperkalcemii.

Pamidronian wiąże się w blisko 50% z białkami i jest wydalany drogą filtracji kłębuszkowej. Podaje się go we wlewach i.v. co 3–4 tygodnie, w dawce zależnej od nasilenia hiperkalcemii: 60–90 mg. U chorych z eGFR < 30 ml/min czas wlewu wydłuża się z 2–3 godz. do 4–6 godz. [58]. Lek wydaje się względnie bezpieczny. Opisywano przypadki zespołu nerczycowego, ostrego uszkodzenia nerek i kłębuszkowych zapaleń nerek (FSGS, zmiany minimalne), a nawet przewlekłej niewydolności nerek przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek (> 90 mg/mc), a także przy zbyt szybkim podawaniu leku [58, 59].

Nefrotoksyczność zoledronianu ujawnia się zwykle przy stosowaniu większych dawek (> 4 mg) i podobnie jak w przypadku pamidronianu, sprzyja jej zbyt krótki czas wlewu, który nie powinien być krótszy niż 15 minut [58]. Uszkodzenie nerek objawia się przeważnie ostrym uszkodzeniem cewek. Ostatnio FDA (Food and Drug Administration) opublikowała przegląd 72 przypadków ostrego uszkodzenia nerek po podaniu tego leku i.v., przy czym u 25% z tych chorych niewydolność nerek wystąpiła już po pierwszej dawce zoledronianu, 38% wymagało dializoterapii i aż 25% zmarło [60]. Czynniki ryzyka pogorszenia się czynności nerek były: zaawansowany nowotwór, leczenie bisfosfonianami w wywiadzie i stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych. Nie zaleca się stosowania zoledronianu u chorych z eGFR < 60 ml/min.

Ibandronian wydaje się względnie bezpieczny, ale obecnie jest jeszcze zbyt mało danych na ten temat.

Zapobieganie polega na kontroli czynności nerek przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami, odpowiednim dostosowaniu dawki i przestrzeganiu zalecanego czasu ich wlewu oraz na dobrym nawodnieniu chorych w czasie leczenia.

Piśmiennictwo

1. Yokoo S., Yonezawa A., Masuda S. et al.: Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74: 477-487.
2. 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: 1477-1484.
3. Luke D.R., Vadieli K., Lopez-Berestein G.: Role of vascular congestion in cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7: 1-7.
4. Zhang B., Ramesh G., Norbury C.C. et al.: Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor-alpha produced by renal parenchymal cells. *Kidney Int.* 2007; 72: 37-44.
5. Liu M., Chien C.C., Burne-Taney M. et al.: A pathophysiologic role for T lymphocytes in murine acute cisplatin nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 765-774.
6. Lajer H., Kristensen M., Hansen H.H. et al.: Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 56: 535-542.

7. Kitada N., Takara K., Itoh C. et al.: Comparative analysis of cell injury after exposure to antitumor platinum derivatives in kidney tubular epithelial cells. *Chemotherapy* 2008; 54: 217-223.
8. Ettinger L.J., Gaynon P.S., Krailo M.D. et al.: A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1994; 73: 1297-1301.
9. Groff J.A., Kozak M., Boehmer J.P. et al.: Endotheliopathy: a continuum of hemolytic uremic syndrome due to mitomycin therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 280-284.
10. Jackson A.M., Rose B.D., Graff L.G. et al.: Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101: 41-44.
11. Valavaara R., Nordman E.: Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 1985; 55: 47-50.
12. Wu D.C., Liu J.M., Chen Y.M. et al.: Mitomycin-C Induced Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Jpn J. Clin. Oncol.* 1997; 27: 115-118.
13. Sheldon R., Slaughter D.: A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 1986; 58: 1428-1436.
14. Montes A., Powles T.J., O'Brien M.E. et al.: A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. *Eur. J. Cancer* 1993; 29: 1854-1857.
15. Bressler R.B., Huston D.P.: Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 548-549.
16. Koch K.L.: Nausea and vasopressin. *Lancet* 1991; 337: 1133-1134.
17. Lapraik C., Watts R., Bacon P. et al.: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1-11.
18. Oberlin O., Fawaz O., Rey A. et al.: Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5350-5355.
19. Skinner R., Cotterill S.J., Stevens M.C.: Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 1636-1641.
20. Stöhr W., Paulides M., Bielack S. et al.: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 447-452.
21. Perazella M.: Chemotherapeutic Agents and the Kidney. *ASN Kidney Week On-Demand*, Philadelphia Nov. 2011.
22. Lee B.S., Lee J.H., Kang H.G. et al.: Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 796-799.
23. Kintzel P.E., Dorr R.T.: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat. Rev.* 1995; 21: 33-38.
24. Ciarimboli G., Holle S.K., Vollenbröcker B. et al.: New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol. Pharm.* 2011; 7: 270-279.
25. Narins R.G., Carley M., Bloom E.J. et al.: The nephrotoxicity of chemotherapeutic agents. *Semin. Nephrol.* 1990; 10: 556-64.
26. Hricik D.E., Goldsmith G.H.: Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am. J. Med.* 1988; 84: 153-156.
27. Delaney V., de Pertuz Y., Nixon D. et al.: Indomethacin in streptozocin-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; 9: 79-83.
28. Sadoff L.: Nephrotoxicity of streptozotocin. *Cancer Chemother. Rep.* 1970; 54: 457-459.
29. Tobin M.V., Warenius H.M., Morris A.I.: Forced diuresis to reduce nephrotoxicity of streptozotocin in the treatment of advanced metastatic insulinoma. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1128-1129.
30. Widemann B.C., Adamson P.C.: Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694-703.
31. Liamis G., Milionis H., Elisaf M.: A review of drug-induced hyponatremia. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 144-153.
32. Schwartz S., Borner K., Müller K. et al.: Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist* 2007; 12: 1299-1308.
33. Ackland S.P., Schilsky R.L.: High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 2017-2031.
34. Jambou P., Levraut J., Favier C. et al.: Removal of methotrexate by continuous venovenous hemodiafiltration. *Contrib. Nephrol.* 1995; 116: 48-52.
35. Buchen S., Ngampolo D., Melton R.G. et al.: Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 480-487.
36. Lewin S.N., Mutch D.G., Whitcomb B.P. et al.: Three cases of hemolytic uremic syndrome in ovarian cancer patients treated with combination gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 228-233.
37. Desramé J., Duvic C., Bredin 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: 179-188.
38. Müller S., Schütt P., Bojko P. et al.: Hemolytic uremic syndrome following prolonged gemcitabine therapy: report of four cases from a single institution. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 110-114.
39. Glezerman I., Kris M.G., Miller V. et al.: Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin. Nephrol.* 2009; 71: 130-139.
40. Gourley B.L., Mesa H., Gupta P.: Rapid and complete resolution of chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS) with rituximab. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010; 65: 1001-1004.
41. Glezerman I.G., Pietanza M.C., Miller V. et al.: Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 817-820.
42. Vootokuru V., Liew Y.P., Nally J.V. Jr.: Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2006; 23: 419-422.
43. Stavroulopoulos A., Nakopoulou L., Xydakis A.M. et al.: Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Ren. Fail.* 2010; 32: 1000-1004.
44. Schrag D., Chung K.Y., Flombaum C., Saltz L.: Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1221-1224.
45. Cao Y., Liu L., Liao C. et al.: Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010; 66: 37-42.
46. Niewold T.B., Swedler W.I.: Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 178-181.
47. Gota C., Calabrese L.: Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon-alpha. *Autoimmunity* 2003; 36: 511-518.
48. Zuber J., Martinez F., Droz D. et al.: Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 321-331.
49. Arrue I., Saiz A., Ortiz-Romero P.L. et al.: Lupus-like reaction to interferon at the injection site: report of five cases. *J. Cutan. Pathol.* 2007; Suppl. 1: 18-21.

50. Markowitz G.S., Nasr S.H., Stokes M.B. et al.: Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 607-615.
51. Izzedine H., Massard C., Spano J.P. et al.: VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 439-448.
52. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. et al.: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy: brief report. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1129-1136.
53. Jhaveri K.D., Flombaum C.D., Kroog G. et al.: Tyrosine kinase inhibitors: a single-center experience and review of the literature. *Nephron. Clin. Pract.* 2011; 117: c312-c319.
54. Costero O., Picazo M.L., Zamora P. et al.: Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1001-1003.
55. Murukesh N., Dive C., Jayson G.C.: Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 8-18.
56. Zhu X., Wu S., Dahut W.L., Parikh C.R.: Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 186-193.
57. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. et al.: Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 792-799.
58. Perazella M.A., Markowitz G.S.: Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008; 74: 1385-1393.
59. Markowitz G.S., Appel G.B., Fine P.L. et al.: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1164-1172.
60. Chang J.T., Green L., Beitz J.: Renal failure with the use of zoledronic acid. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1676-1678.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (22) 599-26-58, fax: (22) 599-16-58
e-mail: jrowinska@gmail.com