

TERAPIE ONCOLOGICHE E DANNO RENALE: CISPLATINO, METOTREXATE, INTERFERONE, RADIOTERAPIA...

Cristiana Rollino¹, Giulietta Beltrame¹, Michela Ferro¹, Giacomo Quattrocchio¹, Laura Tonda², Francesco Quarello¹

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S.G. Bosco", Torino

²Divisione di Oncologia, Ospedale "S.G. Bosco", Torino

Cancer treatment-induced nephrotoxicity: BCR-Abl and VEGF inhibitors

The nephrotoxicity of some cancer drugs is well known. Given the rapid development of cancer research, careful assessment of patients treated with new drugs, which may have new toxicity profiles, is mandatory.

The nephrotoxicity of cisplatin is likely due to inhibition of autophagy priming, while that of methotrexate is related to direct tubular toxicity and intratubular precipitation. Both can be prevented by adequate hydration. The mechanism of radiation nephropathy development is unclear, but chronic oxidative stress and inflammation seem to play a key role. Mesangiolytic is a characteristic feature, followed by vascular alterations, atrophy, fibrosis, and necrosis. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF), such as bevacizumab, sunitinib, and sorafenib, interfere with angiogenesis. Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody which binds to circulating VEGF. Sunitinib and sorafenib are small molecules inhibiting tyrosine kinase of the intracellular domain of the VEGF receptor. Treatment with anti-VEGF drugs is frequently complicated by proteinuria, acute renal failure, and hypertension. The most frequent histological lesion is thrombotic microangiopathy. Inhibitors of the BCR-Abl tyrosine kinase domain on the Philadelphia chromosome (imatinib, nilotinib and dasatinib) may cause acute renal failure.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Nephrotoxicity,
Renal failure,
Cisplatin,
Methotrexate,
Bevacizumab,
Sunitinib,
Sorafenib,
Imatinib,
Nilotinib,
Dasatinib

PAROLE CHIAVE:

Nefrotossicità,
Insufficienza
Renale,
Cisplatino,
Metotrexate,
Bevacizumab,
Sunitinib,
Sorafenib,
Imatinib,
Nilotinib e
Dasatinib

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale "S. Giovanni Bosco"
Piazza Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

INTRODUZIONE

McVie nel 2005 (1) indicava che 400-600 nuove molecole erano in fase di sperimentazione preclinica in ambito oncologico. Il sorprendente ritmo con cui avanza la ricerca impone una parallela attenta valutazione dei casi trattati con nuovi farmaci.

La relazione tra terapie oncologiche e danno renale può essere affrontata sotto due profili diversi.

Il primo riguarda la necessità di ridurre la posologia di alcuni farmaci ad escrezione renale, per evitarne l'accumulo ed i conseguenti effetti tossici su altri organi, o la comparsa o l'aggravamento di un danno renale preesistente. In questo senso l'utilizzo di equazioni per il calcolo del Filtrato Glomerulare è indispen-

sabile. Oltre alla formula più comunemente impiegata dell'MDRD (2), gli oncologi utilizzano altre formule, come quella di Jelliffe e quella di Calvert (3), per esempio per il dosaggio del Carboplatino.

Il secondo aspetto riguarda la possibilità che farmaci antineoplastici inducano patologie renali *ex novo*. Alcuni meccanismi fisiopatologici di danno renale sono comuni a farmaci diversi, come l'attivazione di vie intracellulari conducenti ad apoptosi o necrosi cellulare, l'innescò della cascata infiammatoria, l'ostruzione tubulare da precipitazione di cilindri.

Le manifestazioni cliniche variano da quelle caratteristiche di tubulopatia, quali poliuria, acidosi tubulare, ipokaliemia, ipomagnesemia, sindrome di Fanconi, a microangiopatia trombotica e glomerulopatie.

Il danno renale può essere peggiorato dalla deplezione di volume, dall'assunzione di altri farmaci nefrotossici, dalla presenza di ostruzione urinaria, da nefropatie preesistenti o correlate alla neoplasia.

Un altro tipo di effetto secondario è la SIADH, cioè la Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH, dovuta alla diretta stimolazione ipotalamica di secrezione di ADH da parte di ciclofosfamide e alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina e vinorelbina).

È poi da segnalare che alcune molecole in grado di limitare la nefrotossicità di alcuni antineoplastici non sono utilizzabili per la loro interferenza con l'effetto antitumorale del farmaco.

CISPLATINO

La nefrotossicità del cisplatino si verifica in un terzo circa dei pazienti dopo dieci giorni dalla somministrazione (4) e si manifesta con caratteristiche di tubulopatia (ipokaliemia, ipomagnesemia, sindrome di Fanconi) e insufficienza renale.

La nefrotossicità è dovuta all'attivazione all'interno delle cellule di meccanismi dell'infiammazione, apoptosi o morte cellulare, stress ossidativo, oltre che da una vasocostrizione precoce che determina un danno ischemico.

L'ingresso nelle cellule del cisplatino avviene in parte per diffusione, in parte grazie ad un trasportatore definito "Organic Cationic Transporter" (OCT), situato sulla membrana basolaterale della cellula tubulare (5) sia nel tubulo prossimale sia in quello distale (4).

Diverse vie metaboliche conducono all'apoptosi: la via mitocondriale, quella mediata dal reticolo endoplasmatico, caspasi dipendente o indipendente (4), quella mediata dal p53 (proteina che, preservando la stabilità del genoma, sopprime neoplasie nascenti), attivata dal DNA danneggiato dal cisplatino (6) e lo sbilanciamento tra regolatori molecolari delle proteine del ciclo cellulare (*cyclin-dependent kinase*, CDK) (7).

La cascata infiammatoria innescata dal TNF- α (8) e l'inibizione del *Proliferator-Activated Receptor- α* (PPAR- α) (9) nelle cellule tubulari giocano anch'esse un ruolo patogenetico.

Esiste poi un meccanismo di protezione spontanea all'interno delle cellule rappresentato dall'autofagia (10). L'autofagia è un processo di degradazione intracitoplasmatica di organelli, aggregati proteici e altre macromolecole (11), regolato da geni chiamati "Autophagy-related genes" (Atg). Le proteine codificate da Atg permettono la formazione di autofagosomi, che si fondono con i lisosomi per l'idrolisi del materiale intrappolato. Inizialmente riconosciuto come meccanismo cellulare di risposta alla denutrizione, si è poi individuato un ruolo dell'autofagia nella risposta allo stress.

Periyasamy-Thandavan (10) ha dimostrato che, in

modelli sperimentali di ratto, in cui cellule tubulari venivano incubate con cisplatino, l'inibizione dell'innescamento dell'autofagia con 3-metil-Adenina (3MA) o il blocco della fusione degli autofagosomi con i lisosomi con bafilomicina (BAF) aumentavano l'apoptosi indotta dal cisplatino.

Lo studio dei meccanismi patogenetici permette di individuare nuovi bersagli per la nefroprotezione. Tuttavia, per ora si tratta soprattutto di tentativi sperimentali, come quello con sildenafil, inibitore della fosfodiesterasi-5, ad azione anti-apoptotica in ratti (12), con pifithrin- α , inibitore del p53 (13), con cimetidina, che compete con il cisplatino per il trasportatore cationico dal lato basolaterale delle cellule tubulari (14) e con resveratrol (15). Nell'uomo è stata utilizzata l'N-acetilcisteina come anti-ossidante (16), ma non ne è stata dimostrata l'azione protettiva. Il farmaco impiegato nella pratica clinica è l'amifostina, in grado di donare un gruppo tiolico: è però mal tollerato e inoltre esistono dubbi circa la sua possibile interferenza con l'effetto antitumorale del cisplatino.

Poiché non esistono farmaci realmente nefroprotettori, i protocolli di somministrazione prevedono l'utilizzo di cisplatino con Creatinemia <2 mg/dL o filtrato glomerulare >60 mL/min/1.73 mq e, in caso di assoluta necessità di impiego, una riduzione della dose del 25% per una clearance creatinica tra 46 e 60 mL/min e del 50% per una clearance creatinica di 31-45 mL/min (17).

Inoltre è indispensabile l'idratazione (1000 mL di soluzione fisiologica 2-3 ore prima e 500 mL nelle 2 ore successive all'infusione) e l'aggiunta di KCl e MgSO₄ (18). L'associazione di un diuretico non offre alcun vantaggio. In caso di comparsa di nefrotossicità da cisplatino è indispensabile la sua sospensione.

Gli inibitori dell'ossido nitrico sintetasi, lo spironolattone, la gemcitabina aumentano la nefrotossicità del cisplatino (19).

In alcune neoplasie il cisplatino può essere sostituito con il carboplatino, meno nefrotossico forse perché più stabile (20), ma gravato da maggiore mielotossicità.

L'oxaliplatino non va invece considerato come un sostituto del cisplatino. Viene utilizzato soprattutto in neoplasie del tratto gastroenterico (carcinoma del colon, carcinoma gastrico). Non è efficace nel carcinoma polmonare, nei tumori ovarici, tipicamente trattati con cisplatino in associazione ad altri citostatici. L'oxaliplatino non richiede riduzione del dosaggio. Può essere responsabile di necrosi tubulare acuta.

METOTREXATE

Il Metotrexate (MTX) viene utilizzato con ampia fetta di dosaggio (tra 20 mg/mq alla settimana fino a 1-33 g/mq).

Il 90% del MTX ha un'escrezione renale. Il farmaco ha un'ampia distribuzione extravascolare e si lega alle proteine plasmatiche.

Il MTX inibisce la diidrofolato reductasi. Ciò determina una deplezione di folati ridotti (FH4), necessari per la sintesi di *desossitimidinamono fosfato*, e un accumulo di diidrofolati (FH2), che inibiscono la sintesi delle purine.

Il danno renale si verifica a causa della tossicità tubulare diretta e della precipitazione intratubulare di cristalli di MTX, favorita da un pH urinario acido e dalla disidratazione. Altri fattori di rischio sono una precedente patologia renale, un deficit di folati, l'età avanzata, l'assunzione di alcool, l'ipoalbuminemia.

L'insufficienza renale acuta indotta dal MTX è reversibile nella maggior parte dei casi. Il picco di creatinemia viene raggiunto nella prima settimana, con ritorno ai valori basali dopo 2-3 settimane (21). Un aumento della concentrazione plasmatici del MTX (a 24 h >5-10 μM , a 48h >1 μM e a 72 h >0.1 μM) è predittivo di tossicità.

La leucovorina (5-formiltetraidrofolato) svolge un'azione protettiva sulla tossicità da MTX tramite la reintegrazione del patrimonio cellulare di tetraidrofolato (FH4) (22). Andrebbe continuata fino a livelli di MTX <0.05 μM (22).

Anche la carbosipeptidasi G2, che degrada rapidamente il MTX in metaboliti inattivi, ne limita la tossicità. Poiché, tuttavia essa è in grado di degradare anche la leucovorina, questa dovrebbe essere proseguita per almeno 2 giorni dopo la somministrazione di carbosipeptidasi G2 (22).

La prevenzione della tossicità renale si basa poi sull'idratazione e il mantenimento di un pH urinario >7, a cui aumenta molto la solubilità del MTX.

INTERFERON

La comparsa di numerose alternative terapeutiche ha reso meno frequente l'utilizzo di interferon (IFN) nei carcinomi renali e nelle neoplasie ematologiche.

Patologie autoimmuni si sviluppano nell'1-2% dei pazienti che seguono una terapia con IFN. Tra queste sono segnalate tiroiditi autoimmuni, lupus eritematoso sistemico, anemia emolitica e piastrinopenia autoimmune (23).

La comparsa di proteinuria è riportata nel 15-20% dei casi (23). La proteinuria è spesso modesta, non nefrosica. Compare entro settimane o mesi dalla terapia e si può accompagnare a contrazione funzionale renale, che regredisce con la sospensione dell'IFN.

Dal punto di vista istologico le manifestazioni renali sono dovute a quadri di glomerulopatia a lesioni minime (24), GN membrano-proliferativa (25), glome-

rulosclerosi focale e segmentaria (26) e nefropatia interstiziale (24).

INIBITORI DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (BEVACIZUMAB, SUNITINIB, SORAFENIB)

La crescita tumorale e la formazione di metastasi sono processi dipendenti dall'angiogenesi, che rappresenta quindi un importante bersaglio terapeutico. Il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) regola sia la proliferazione sia la permeabilità vascolari.

Bevacizumab, sunitinib e sorafenib sono molecole che bloccano il VEGF.

Bevacizumab è un anticorpo umanizzato uomo-topo che si lega al VEGF circolante e previene quindi l'attivazione del suo recettore. Ha multiple indicazioni terapeutiche ed è ora approvato per il carcinoma del colon, della mammella, del polmone *Non Small Cells*, del rene, dei glioblastomi. Il suo meccanismo d'azione e il suo favorevole profilo di tossicità fanno prevedere un ulteriore incremento delle indicazioni terapeutiche nei prossimi anni.

Sunitinib e sorafenib sono piccole molecole inibitrici della Tirosina Chinasi del dominio intracellulare del recettore del VEGF. Sono attualmente approvate per il trattamento del carcinoma renale ed il sorafenib anche per l'epatocarcinoma.

Il VEGF è secreto dai podociti e, legandosi al suo recettore sull'endotelio, induce la formazione delle fenestrature endoteliali nei capillari glomerulari. La produzione locale di VEGF è indispensabile per mantenere l'integrità della barriera di filtrazione glomerulare. L'inibizione dell'attivazione del VEGF riduce l'espressione di nefrina e conduce a rigonfiamento e distacco della cellula endoteliale e interruzione della barriera di filtrazione. Si produce così un quadro simile all'endoteliosi glomerulare della preeclampsia (27).

Il trattamento con bevacizumab, sunitinib, sorafenib e altri farmaci anti-VEGF è frequentemente complicato da proteinuria e insufficienza renale acuta (28). L'incidenza di proteinuria con bevacizumab a basse dosi (5 mg/kg) è del 21-41% e giunge al 63% per alte dosi (15 mg/kg) (29). La comparsa di proteinuria è stata descritta in 7 pazienti trattati con sunitinib e sorafenib (30).

La lesione istopatologica più frequente è la microangiopatia trombotica (31). Gurevich (28) riporta pazienti che hanno sviluppato insufficienza renale acuta con aspetti istologici di mesangiolisi, allargamento dello spazio subendoteliale, scomparsa dei pedicelli e deposizione di materiale elettrolucente.

Altre lesioni riportate sono glomerulosclerosi focale e segmentaria, glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomerulonefrite crioglobulinemica e nefrite interstiziale acuta (32).

Inoltre, VEGF aumenta la sintesi endoteliale della Ossido Nitrico Sintetasi. Il suo blocco porta quindi a ritenzione sodica ed elevati valori pressori locali e sistemici, accentuati dalla riduzione del microcircolo (33).

IRRADIAZIONE

La terapia radiante è stata utilizzata in passato con effetti anche molto gravi sul rene, sia a causa dei raggi utilizzati (la cobaltoterapia, che si avvaleva di raggi gamma, è ormai in disuso), sia delle tecniche di schermatura.

Attualmente la radioterapia utilizza raggi X e le apparecchiature più moderne permettono di modellare la schermatura secondo una tecnica detta conformazionale. Questa viene impostata già all'atto dell'irradiazione della lesione con risparmio dei tessuti contigui (*Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT* e *Image-Guided Radiation Therapy, IGRT*). In futuro la tecnica a protoni permetterà un'ulteriore selettività dell'irradiazione.

L'unità di dose è il Gray (Gy). Il limite per la tossicità renale è rappresentato da 15 Gy (34).

Uno studio in cui neoplasie ginecologiche venivano trattate con IMRT ha dimostrato, dopo un *follow-up* di 10.9 mesi, un calo del filtrato glomerulare medio del 17.6%. La contrazione funzionale era significativamente maggiore nelle pazienti con precedente storia di idronefrosi e di età inferiore a 50 anni (35).

Il meccanismo con cui si sviluppa la nefropatia attinica è tuttora poco compreso. La mesangiolisi è una lesione caratteristica (36). Successivamente compaiono anomalie vascolari, atrofia, fibrosi e necrosi.

Studi recenti ipotizzano il coinvolgimento nella patogenesi del danno renale dello stress ossidativo cronico e dell'infiammazione (37).

Il blocco del sistema renina-angiotensina, gli agonisti del *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ* (PPAR-γ) e i farmaci anti-ossidanti sembrerebbero efficaci nell'attenuare il danno da radiazioni (38), ma non hanno azione terapeutica.

Una complicanza particolare dell'irradiazione è la stenosi dell'arteria renale (39).

INIBITORI DELLA TIROSINA-CHINASI BCR-ABL

Esistono molti enzimi ad attività tirosino-chinasica. Nella leucemia mieloide cronica e in altre neoplasie ematologiche, il cromosoma Philadelphia è portatore di un gene di fusione che codifica per una proteina di fusione detta BCR-Abl, che è costitutivamente attiva. Sono quindi stati sviluppati inibitori specifici per la tirosina-chinasi di questo dominio, come imatinib, nilotinib e dasatinib.

Pochi casi di insufficienza renale acuta sono stati riportati con l'imatinib. Foringer (40) ha dimostrato in un caso di insufficienza renale acuta una vacuolizzazione tubulare.

Il nilotinib è stato approvato dall'Emea per l'immissione di commercio nell'UE nel Novembre 2007. Da allora sono già stati segnalati alcuni casi di insufficienza renale acuta (41, 42).

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si è assistito ad un netto incremento del numero di farmaci "innovativi" creati per specifici *target* molecolari, che presentano profili di tossicità diversi da quelli dei citostatici tradizionali. È molto importante quindi che i pazienti vengano seguiti anche con studi in fase 4 per valutare l'incidenza di tossicità in fase di utilizzazione clinica.

RIASSUNTO

La nefrotossicità di alcuni farmaci oncologici è nota. Il sorprendente ritmo con cui avanza la ricerca impone un'attenta valutazione dei casi trattati con nuovi farmaci, che possono presentare profili di tossicità diversi da quelli dei citostatici tradizionali.

La nefrotossicità del Cisplatino può essere determinata dall'inibizione dell'innescamento dell'autofagia, quella del metotrexate da tossicità tubulare diretta e precipitazione intratubulare. La prevenzione della tossicità renale si basa principalmente sull'idratazione.

Il meccanismo con cui si sviluppa la nefropatia attinica è tuttora poco compreso, ma sembrano giocare un ruolo chiave lo stress ossidativo cronico e l'infiammazione. La mesangiolisi è una lesione caratteristica, a cui seguono anomalie vascolari, atrofia, fibrosi e necrosi.

Gli inibitori del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) interferiscono con l'angiogenesi. Bevacizumab è un anticorpo umanizzato che si lega al VEGF circolante. Sunitinib e sorafenib sono piccole molecole inibitrici della Tirosina Chinasi del dominio intracellulare del recettore del VEGF. Il trattamento con farmaci anti-VEGF è frequentemente complicato da proteinuria, insufficienza renale acuta e ipertensione arteriosa. La lesione istopatologica più frequente è la microangiopatia trombotica.

Gli inibitori specifici (imatinib, nilotinib e dasatinib) della Tirosina-Chinasi del dominio BCR-Abl (situato sul cromosoma Philadelphia) possono determinare insufficienza renale acuta.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. McVie G. *Oncologia Europea* 2005; 21.
2. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155-60.
3. Ekhardt C, Rodenhuis S, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 115-22.
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73: 994-1007.
5. Ludwig T, Riethmüller C, Gekle M, Schwerdt G, Oberleithner H. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cationic transport. *Kidney Int* 2004; 66: 196-202.
6. Jiang M, Yi X, Hsu S, et al. Role of p-53 in cisplatin-induced tubular cell apoptosis. *Oncogene* 2006; 25: 4056-66.
7. Price PM, Yu F, Kaldis P, et al. Dependence of cisplatin-induced cell death in vitro and in vivo on cyclin-dependent kinase 2. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2434-42.
8. Ramesh G, Kimball SR, Jefferson LS, Reeves WB. Endotoxin and cisplatin synergistically stimulate TNF- α production by renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F812-9.
9. Negishi K, Noiri E, Sugaya T, et al. A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 348-58.
10. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q, Smith R, Yin XM, Dong Z. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74: 631-40.
11. Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 931-7.
12. Lee KW, Jeong JY, Lim BJ, et al. Sildenafil attenuates renal injury in an experimental model of rat cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicology* 2009; 257: 137-43.
13. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q, Smith R, Yin XM, Dong Z. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74: 631-40.
14. 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: 1477-84.
15. Do Amaral CL, Francescato HD, Coimbra TM, et al. Resveratrol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Arch Toxicol* 2008; 82: 363-70.
16. Nisar S, Feinfeld DA. N-acetylcysteine as salvage therapy in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 2002; 24: 529-33.
17. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19-38.
18. Postilla D, Safar AM, Shannon ML, et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity. Up-to-date 1/09.
19. Ali BH, Al Moundhri MS. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1173-83.
20. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991; 90: 386-91.
21. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983; 1: 208-16.
22. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11: 694-703.
23. Alves Couto C, Costa Faria L, Dias Riberiro D, et al. Life-threatening thrombocytopenia and nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis associated with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment for hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 1294-7.
24. Nishimura S, Miura H, Yamada H, Shinoda T, Kitamura S, Miura Y. Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002; 37: 854-8.
25. Dizer U, Beker CM, Yavuz I, Ortatatlı M, Ozguven V, Pahsa A. Minimal change disease in a patient receiving IFN-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 51-4.
26. Bremer CT, Lastrapes A, Alper AB Jr, Mudar R. Interferon-alpha-induced focal segmental glomerulosclerosis in chronic myelogenous leukaemia: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 262-4.
27. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effect of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1788-95.
28. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122: 322-8.
29. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-93.
30. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 282-4.
31. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-36.
32. Barakat RK, Singh N, Lal R, Verani RR, Finkel KW, Foringer JR. Interstitial nephritis secondary to bevacizumab treatment in metastatic leiomyosarcoma. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 707-10.
33. Fehil F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of microcirculation? *Hypertension* 2006; 48: 1012-7.
34. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: dose-effect relationship. *Int J Radiat Biol Phys* 2006; 65: 1228-32.
35. Varlotto JM, Gerstzen K, Heron DE, et al. The potential nephrotoxic effects of intensity modulated radiotherapy delivered to the para-aortic area of women with gynecologic malignancies: preliminary results. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 281-9.
36. Yoshimura J, Kato S, Tamaki K, et al. Mesangiolytic glomerulopathy after radiotherapy and chemotherapy of gastric lymphoma. *Intern Med* 2007; 46: 1861-5.
37. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009; 16: 130-43.
38. Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Treatment of radiation nephropathy with ACE-inhibitors and All type-1 and type-2 receptor antagonists. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1317-25.
39. Izzedine H, Cluzel P, Deray G. Renal radiation-induced arterial stenosis. *Kidney Int* 2007; 71: 1188.
40. Foringer JR, Verani RR, Tjia VM, Finkel KW, Samuels JA, Guntupalli JS. Acute renal failure secondary to imatinib mesylate treatment in prostate cancer. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2136-8.
41. Holstein SA, Stokes JB, Hohl RJ. Renal failure and recovery associated with second-generation BCR-Abl kinase inhibitors in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: 344-7.
42. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberge O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors--case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010; 34: 123-7.