

肿瘤相关的肾脏病：临床医生面临的新挑战

朱君, 姜军*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月5日

摘要

肿瘤肾脏学是肾脏病学中一个新的、不断发展的专科领域, 主要研究癌症患者的肾脏疾病。随着许多新的癌症疗法出现在肿瘤学领域, 癌症患者的生存时间比以往任何时候都要长。由于癌症的发生与发展不仅经常导致肾功能的异常, 而且癌症治疗也往往会导致急性和慢性肾脏疾病, 与癌症相关的肾脏并发症的发展与癌症较差的预后有关, 而及时识别和开始治疗与改善这一人群的预后有关。因此, 临床医生应该熟悉与癌症相关的肾脏并发症的诊断和处理, 建立一个完整的关于癌症患者的慢性肾脏疾病的治疗体系。本文就肿瘤诊治过程中肾脏并发症的发生机制和肿瘤患者肾功能评估的方法等问题进行梳理与总结。

关键词

肿瘤, 肾脏病学, 肿瘤肾脏病学

Tumor-Associated Renal Disease: New Challenges for Clinicians

Jun Zhu, Jun Jiang*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Jul. 29th, 2022; published: Aug. 5th, 2022

Abstract

Tumor nephrology is a new and growing field of nephrology, mainly studying kidney diseases in cancer patients. With many new cancer therapies emerging in oncology, cancer patients are living longer than ever before. Since the occurrence and progression of cancer often leads not only to abnormal renal function, but also to acute and chronic kidney disease as a result of cancer treatment, the development of cancer-related renal complications is associated with a poorer prognosis of cancer, and timely identification and initiation of treatment is associated with improved

*通讯作者。

prognosis in this population. Therefore, clinicians should be familiar with the diagnosis and management of cancer-related renal complications and establish a complete treatment system for chronic kidney disease in cancer patients. In this paper, the mechanism of renal complications in the diagnosis and treatment of tumors and the methods of renal function evaluation in tumor patients were summarized.

Keywords

Cancer, Nephrology, Onco-Nephrology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤和肾脏疾病都显著影响着全球人群的发病率和死亡率[1]。在过去的十年中,肾内科、肿瘤科等临床医生认识到恶性肿瘤会引起一些肾脏疾病的发生,而肾脏病本身也是肿瘤发生的危险因素[2],这种癌症与肾脏疾病之间的联系的重要性促使了“肿瘤肾脏病学”这一子领域的建立[3]。“肿瘤肾脏病学”主要针对以下两种情况进行深入研究:一方面由于更有效的药物治疗,包括生物制剂和干细胞疗法,癌症患者死亡率的降低导致癌症幸存者的数量增加,一些幸存者因癌症本身及其相关治疗而出现肾脏并发症;另一方面由于透析等治疗方案的提升,越来越多的肾脏疾病患者被诊断为癌症。本篇综述结合指南、专家共识、最新研究成果等重点讨论在肿瘤的发生、发展及治疗过程中相关的肾脏并发症的机制,并且对肿瘤患者肾功能的评估方法进行总结,以期对临床工作有所启发与提示。

2. 与肿瘤本身相关的肾损伤

肿瘤患者的肾脏并发症可有多种表现形式,包括急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)、慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)、血尿、蛋白尿、肾病综合征,以及各种电解质紊乱等,多出现在肿瘤诊断之后或与肿瘤同时被发现,也有部分患者出现在肿瘤诊断之前。根据肾脏病变的位置,与肿瘤本身相关的肾损伤可分为肾前性、肾性及肾后性。

2.1. 肾前性

肾前性的损伤真正的原因因为血容量的耗竭导致肾脏灌注不足,主要的原因如下:① 肿瘤相关的恶心、呕吐等胃肠道症状,导致摄入不足或丢失过多,最终导致容量不足;② 癌性心包积液导致心输出量减少,癌性腹腔积液导致有效血容量不足;③ 高钙血症:20%~30%的癌症患者在病程中的某个时候会出现高钙血症,由于肾脏血管收缩以及利钠和利尿的容量消耗,可能导致肾前性损伤[4]。已知的高钙血症有三种机制,最常见的是肿瘤合成和分泌甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)样物质,特别是甲状旁腺激素相关蛋白(Parathyroid Hormone-related Protein, PTHrP),它可以增加钙的释放。据报道,肺部、宫颈和食道的鳞状细胞癌以及某些淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、前列腺癌和卵巢腺癌通过甲状旁腺素相关蛋白的释放导致高钙血症[5]。其次,在有骨转移的患者中,肿瘤的骨破坏可以直接促进骨溶解和钙动员,这种机制在转移性乳腺癌和肺癌以及广泛多发性骨髓瘤(MM)患者中最为常见,据估计,60%到95%的骨髓瘤患者会发生溶骨性损害[6]。第三,肿瘤本身对维生素D的激活,在霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋

巴瘤中常见, 1α -羟基酶是一种将 25-羟基维生素 D 转化为活性维生素 D-骨化三醇的酶, 在肿瘤组织中高表达。高钙血症导致肾小管 Henle 环和集合管的钙感受器的激活导致钠、氯和水的重吸收减少[7], 由此导致容量的耗竭, 而低血容量可导致的肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)降低可进一步加剧高钙血症。④ 肿瘤转移至肾门、肾门淋巴结或腹主动脉旁淋巴结, 压迫肾动脉导致肾缺血。

2.2. 肾性

肾实质包括肾小球、肾小管间质和血管三个主要的组织结构, 因此, 肾性损伤可归类为肾小球疾病、肾小管间质疾病和血管疾病。

肾小球疾病常见的病理类型多样, 以副肿瘤性肾小球疾病为例, 包括微小病变(Minimal Change Disease, MCD)、膜增生性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病、局灶节段性肾小球硬化(Focal Segmental Glomerular Sclerosis, FSGS)、膜性肾病(Membranous Nephropathy, MN)、新月体肾炎、淀粉样变、抗肾小球基底膜肾炎、抗中性粒细胞胞质抗体(Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA)相关性血管炎等。副肿瘤性肾小球疾病的真实发病率尚不清楚。在实体瘤中, 肾病综合征最常见的原因是 MN, 与肿瘤抗原介导的免疫复合物形成有关。实体恶性肿瘤尤其是肾恶性肿瘤中, 也被报道与 AA 型淀粉样变性和 IgA 肾病有关, 在一些病例中, 肾切除可以达到临床缓解。胸腺瘤和 MCD 之间的联系也已被发现[8]。其他与实体恶性肿瘤相关的肾小球疾病包括紫癜性肾炎、ANCA 相关性肾小球肾炎和膜增生性肾小球肾炎(Membrano-Proliferative Glomerulonephritis, MPGN), 但由于观察的数量太少, 我们无法得出实体肿瘤与这些肾脏疾病之间存在因果关系的结论。在常见的血液系统恶性肿瘤中, MCD 占主导地位[9]。霍奇金淋巴瘤除与 MCD 有关外[10], 还与 AA 型淀粉样变性和 FSGS 有关[11], 而其他 B 细胞疾病, 如慢性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤, 通常与 MN 和 MPGN 有关, 但还需要更多的研究来证明这些疾病之间的因果关系。

引发肾小管间质疾病最常见的原因是肿瘤溶解综合征(Tumor Lysis Syndrome, TLS)。肿瘤溶解综合征是一种潜在的威胁生命的并发症, 常在治疗大量、快速增殖的恶性肿瘤后发生。TLS 的病因不仅包括急性白血病和侵袭性淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤, 还包括一些实体瘤。当释放到细胞外空间的细胞内物质超过人体的动态平衡机制时, 就会发生 TLS。在 TLS 中发现的代谢改变包括高尿酸血症、高血钾、高磷血症、低钙血症和随之而来的急性肾损伤。尽管 TLS 它最常被作为标准化疗、放射、皮质类固醇、免疫疗法、单抗和其他靶向治疗的癌症治疗的结果。在 Cario 和 Bishop 的现行分类系统中, TLS 可分为实验室或临床 TLS [12] [13]。实验室 TLS 要求在化疗开始前 3 天至化疗后 7 天之间出现以下两种或两种以上代谢异常: 高尿酸血症、高钾血症、高磷血症和低钙血症。当实验室的 TLS 伴有肾、心脏或神经功能障碍时, 就会出现临床 TLS。TLS 引起的急性肾损伤最重要的介质之一是尿酸, 尿酸不仅通过肾内结晶损害肾功能, 而且还通过非晶体机制损害肾功能, 如肾血管收缩、自我调节受损、肾血流量减少、炎症和氧化[14]。磷酸钙晶体的沉淀可能发生在几个组织中, 包括肾脏, 进一步导致肾脏钙化, 并在这种情况下导致肾小球滤过率的下降。

血管疾病最常发生的是血栓性微血管病(Thrombotic Microangiopathy, TMA)。血栓性微血管病是由血管内血小板激活和富含血小板的血栓形成, 随后血管壁内膜肿胀和纤维素样坏死所致[15]。各种类型的 TMA 的诊断可能很困难, 因为症状没有特异性。继发性 TMA 的诊断通常基于潜在疾病的存在而讨论[16]。与癌症相关的 TMA 恶性肿瘤在 TMA 的鉴别诊断中很重要。癌症相关的 TMA 可表现在疾病的任何阶段, 从病程早期到广泛播散的癌症[17]。大多数与癌症相关的 TMA 与产生粘液的腺癌, 如胃癌、乳腺癌和结肠直肠癌等播散性癌有关[18]。目前, 肿瘤相关 TMA 的发病机制尚不清楚, 治疗方面, 对癌症本身的治疗是治疗的支柱, 早期发现癌症早期开始化疗很重要, 一些临床数据表明, 与癌症相关的 TMA 血浆置换

的疗效并不佳, 然而, 与癌症相关的 TMA 的预后相当差, 因为许多出现 TMA 的患者往往患有广泛播散的癌症[19]。

2.3. 肾后性

肾小管内或肾外梗阻是癌症患者肾后性损伤的常见原因[20] [21]。任何不明原因出现与尿石症无关的双侧尿路梗阻的癌症患者, 应考虑为恶性肿瘤引起的梗阻。梗阻可以是肾小管内梗阻, 也可以是肾外梗阻。肾小管内梗阻可由尿酸结晶(在肿瘤溶解综合征中)、轻链管型或某些药物的结晶引起。相对于普通人群, 恶性肿瘤患者中膀胱出口或输尿管梗阻更为常见[22]。肾外梗阻可由多种恶性肿瘤引起, 如膀胱癌、前列腺癌、子宫癌和宫颈癌可引起尿路梗阻和肾后性损伤, 通常提示与肿瘤的转移相关[20] [21]。腹膜后纤维化引起的输尿管梗阻也可继发于恶性肿瘤。最常见的临床表现是无尿、腰部疼痛、可触及的肿块或可触及的膀胱。相关检查可提示肾后性梗阻的存在: 伴有非阴离子间隙代谢性酸中毒的高钾血症可能提示梗阻性肾小管性酸中毒; 超声检查, 肾积水或输尿管积水是最常见的表现, 然而, 在因腹膜后纤维化、恶性肿瘤或其治疗而导致的梗阻性肾损伤病例中, 可能不存在肾积水或输尿管积水。虽然, 经皮肾造瘘术或支架置入术可解除尿路梗阻, 但梗阻性肾病的严重程度和持续时间会影响其恢复。

肿瘤相关肾脏病的治疗及其预后主要取决于肿瘤的类型(血液系统疾病或实体瘤)、部位(肾外或累及肾脏), 以及疾病分期等。要注意的是, 在癌症的发生及发展的任何阶段均可出现肾功能损害, 确诊癌症时, 无论肾功能异常与否, 随诊时均应关注患者的肾功能, 及早发现异常, 及时治疗。

3. 与肿瘤治疗相关的肾脏损伤

传统化疗药物的肾毒性仍然是癌症患者面临的一个重要问题, 不仅因为它影响癌症患者的生存, 而且还因为它对足够的癌症治疗具有剂量限制作用。虽然肾毒性是许多化疗药物的主要副作用, 但并不是所有接触这些药物的患者都会出现肾脏损伤。这表明存在几个可能增加患者肾毒性风险的因素, 包括患者的年龄、血管内容量耗竭以及潜在的肾脏疾病的存在[23]。虽然上述问题依旧在临床中存在且常见, 但传统化疗药物临床使用时间长, 药理作用研究透彻, 因此临床医生对药物肾毒性的监测和处理及时且熟练, 本文不再对传统化疗药物的肾毒性进行详细阐述, 重点讨论靶向、免疫等治疗相关的肾脏损害。

与标准化疗相比, 靶向药物的作为新兴的治疗方法提高了患者预后。最常用的癌症治疗方法是针对蛋白酶体、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)及其受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)、表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体(Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2)、HER2 二聚体、v-Raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B、间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)、程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed Death-1, PD-1)及其配体 PDL-1。然而, 靶向治疗和免疫治疗的不利之处是独特的不良肾毒性, 与传统化疗完全不同[24] [25]。这种毒性归因于正常细胞和癌细胞共表达相同的靶分子。血管内皮生长因子途径抑制剂包括: ① 血管内皮生长因子配体抑制剂, 它结合并抑制与 VEGFR 的配体结合, 从而阻止受体的激活; ② 抗血管生成小分子酪氨酸激酶抑制剂(如舒尼替尼等), 它阻断 VEGFR 的细胞内域, 与循环中的 VEGF 结合[26]。这类患者的主要肾脏不良反应是蛋白尿, 甚至肾病综合征合并高血压, 如其他文献所述[27]。在接受血管内皮生长因子靶向药物治疗的蛋白尿患者中, 肾脏活检诊断为 TMA、FSGS、增生性肾小球肾炎以及免疫复合性肾炎[28]。抗血管生成的 TKIs 还可能导致蛋白尿、TMA、急性和慢性间质性肾炎。针对 EGFR 的单抗(如西妥昔单抗等)的肾脏损害与肾镁损耗引起的进行性低镁血症有关[29]。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICI)的使用, 大大提高了肿瘤患者的生存期, 但免疫治疗的弊端是不可避免地存在自身免疫效应, 如间质性肾炎。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte

Associated Antigen 4, CTLA-4)和 PD-1 是两种重要的免疫检查点受体, 已经被批准用于几种恶性肿瘤。接受抗 PD-1 抗体的受试者有蛋白尿、高血压、肾功能衰竭和急性间质性肾炎的报道[30] [31]。在接受 CTLA-4 抗体治疗的患者中, 已有肾病综合征、急性肾小管损伤、急性肾小管坏死、急性间质性肾炎和急性肾功能衰竭的报道[32] [33]。上述观察到的靶向药物的急性肾损害可以在停药和引入全身类固醇治疗后逆转。

肾损伤是抗肿瘤治疗的常见并发症, 而肾脏问题的存在又影响患者肿瘤治疗的充分性, 增加了患者的死亡风险。因此, 临床医师应该关注肿瘤治疗带来的不良反应, 掌握预防与治疗相关肾脏损害的方法, 这也正是肿瘤肾脏病学发展的重要方向。

4. 肿瘤患者肾功能的评估

理想情况下, 肾小球滤过率应该用金标准方法测量, 即用 99M 锝-二乙三胺五乙酸, 或用菊粉的肾小球滤过率进行研究, 然而, 这些方法既耗时又昂贵。由于这个原因, 在绝大多数癌症患者中, GFR 是通过基于肌酐的公式来估计的。

目前, 最常用的方法是基于血清肌酐(Serum Creatinine, Scr), 估算的肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)公式, 如 Cockcroft-Gault 公式(CG 公式)、肾脏疾病饮食改良公式(MDRD 公式)和慢性肾病流行病学合作研究组公式 CKD-EPI 公式[34]。关于估算 eGFR 的公式, 在年龄的第 5 和第 95 个百分位数内, MDRD 和 Cockcroft-Gault 公式都提供了与特定年龄历史菊粉清除值一致的可比数据[35]。与 MDRD 公式相比, Cockcroft-Gault 公式在更年轻的年龄给出了更高的值, 而在 70 岁以上的人给出了更低的值[36]。CKD-EPI 公式的形成是为了在 GFR 正常或仅轻微下降(即每 1.73 平方米 > 60 毫升/分钟)的个体中提供更准确的 GFR 估计[37], Funakoshi 等[38]通过测量 50 名恶性肿瘤患者的菊粉清除率得出 GFR, 并与 CKD-EPI 公式、CG 公式获得的 eGFR 进行比较, 结果提示 CKD-EPI 公式具有较低的偏差和较高的精确度, 而且, 根据 2018 年 KDIGO 指南建议, 推荐使用 CKD-EPI 公式评估肾功能进行 CKD 的筛查和诊断[34]。由此可见, CKD-EPI 公式可作为恶性肿瘤人群中 CKD 的筛查工具。

值得一提的是, 由 Janowitz 等人进行的迄今为止规模最大、最彻底的研究[39], 包括了 2000 多名患有各种癌症的患者, 这项研究测试了所有主要的以肌酐为基础的 GFR 公式以及一个新的 Janowitz 方程, 并与已建立的黄金标准如 51Cr-EDTA 进行了验证。新的方程比 CKD-EPI 公式略有精确度, 并且没有偏倚, 表明有足够的准确度。随着研究的不断进展, 肿瘤患者肾功能的评估精准度会不断提高, 从而更好地指导临床医师对患者肾功能的随访、指导临床抗肿瘤药物的使用及计量的调整。

5. 小结

肿瘤肾病是医学上的一个新兴领域。随着人口结构和生活环境的持续改变, 肿瘤发生率逐年增高, 随着肿瘤学的快速发展, 抗肿瘤治疗方案不断取得新的突破, 患者的预期生存时间显著延长, 肿瘤现在已成为一种慢性病, 癌症患者可能由于癌症本身和癌症相关治疗而患上肾脏疾病, 引起临床医师的广泛关注。对这一新领域中尚未解决的问题进行临床和基础研究是至关重要的。而对于临床医师来说, 及时诊断、正确评估对于指导治疗、保证疗效和判断预后等具有重要意义。我们希望这一领域将在肿瘤学与肾病学交叉的领域发挥新的作用, 从而改善癌症和肾脏疾病患者的临床预后。

参考文献

- [1] Xu, J., Murphy, S.L., Kochanek, K.D., *et al.* (2016) Deaths: Final Data for 2013. *National Vital Statistics Reports*, **64**, 1-119.
- [2] Malyszko, J., Kozłowski, L., Kozłowska, K., *et al.* (2017) Cancer and the Kidney: Dangereous Liasons or Price Paid for the Progress in Medicine? *Oncotarget*, **8**, 66601-66619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18094>

- [3] Salahudeen, A.K. and Bonventre, J.V. (2013) Onconephrology: The Latest Frontier in the War against Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 26-30. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070690>
- [4] Stewart, A.F. (2005) Clinical Practice. Hypercalcemia Associated with Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 373-379. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
- [5] Rosner, M.H. and Dalkin, A.C. (2014) Electrolyte Disorders Associated with Cancer. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **21**, 7-17. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.05.005>
- [6] Chen, Y.-C., Sosnoski, D.M. and Mastro, A.M. (2010) Breast Cancer Metastasis to the Bone: Mechanisms of Bone Loss. *Breast Cancer Research*, **12**, 215.
- [7] Patel, A.M. and Goldfarb, S. (2010) Got Calcium? Welcome to the Calcium-Alkali Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 1440-1443. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010030255>
- [8] Karras, A., De Montpreville, V., Fakhouri, F., et al. (2005) Renal and Thymic Pathology in Thymoma-Associated Nephropathy: Report of 21 Cases and Review of the Literature. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **20**, 1075-1082.
- [9] Jhaveri, K.D., Shah, H.H., Patel, C., et al. (2014) Glomerular Diseases Associated with Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **21**, 48-55. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.003>
- [10] Mallouk, A., Pham, P.-T.T. and Pham, P.-C.T. (2006) Concurrent FSGS and Hodgkin's Lymphoma: Case Report and Literature Review on the Link between Nephrotic Glomerulopathies and Hematological Malignancies. *Clinical and Experimental Nephrology*, **10**, 284-289. <https://doi.org/10.1007/s10157-006-0437-4>
- [11] Da'As, N., Polliack, A., Cohen, Y., et al. (2001) Kidney Involvement and Renal Manifestations in Non-Hodgkin's Lymphoma and Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Study in 700 Patients. *European Journal of Haematology*, **67**, 158-164. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x>
- [12] Cairo, M.S. and Bishop, M. (2004) Tumour Lysis Syndrome: New Therapeutic Strategies and Classification. *British Journal of Haematology*, **127**, 3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x>
- [13] Howard, S.C., Jones, D.P. and Pui, C.-H. (2011) The Tumor Lysis Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1844-1854. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569>
- [14] Shimada, M., Johnson, R.J., May, W.S., et al. (2009) A Novel Role for Uric Acid in Acute Kidney Injury Associated with Tumour Lysis Syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 2960-2964. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp330>
- [15] Laskin, B.L., Goebel, J., Davies, S.M., et al. (2011) Small Vessels, Big Trouble in the Kidneys and Beyond: Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Blood*, **118**, 1452-1462. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-321315>
- [16] Besbas, N., Karpman, D., Landau, D., et al. (2006) A Classification of Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Related Disorders. *Kidney International*, **70**, 423-431. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>
- [17] Copelovitch, L. and Kaplan, B.S. (2008) The Thrombotic Microangiopathies. *Pediatric Nephrology*, **23**, 1761-1767. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0616-x>
- [18] Pankhurst, T., Savage, C.O.S., Gordon, C., et al. (2004) Malignancy Is Increased in ANCA-Associated Vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, **43**, 1532-1535. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh374>
- [19] Francis, K.K., Kalyanam, N., Terrell, D.R., et al. (2007) Disseminated Malignancy Misdiagnosed as Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Report of 10 Patients and a Systematic Review of Published Cases. *The Oncologist*, **12**, 11-19. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-11>
- [20] Lam, A.Q. and Humphreys, B.D. (2012) Onco-Nephrology: AKI in the Cancer Patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 1692-1700. <https://doi.org/10.2215/CJN.03140312>
- [21] Campbell, G.A., Hu, D. and Okusa, M.D. (2014) Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **21**, 64-71. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.002>
- [22] Humphreys, B.D., Soiffer, R.J. and Magee, C.C. (2005) Renal Failure Associated with Cancer and Its Treatment: An Update. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **16**, 151-161.
- [23] Perazella, M.A. (2012) Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 1713-1721. <https://doi.org/10.2215/CJN.02780312>
- [24] Izzedine, H. and Perazella, M.A. (2017) Adverse Kidney Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 1089-1097. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw467>
- [25] Izzedine, H., Mateus, C., Boutros, C., et al. (2017) Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 936-942.
- [26] Launay-Vacher, V., Aapro, M., de Castro, G., et al. (2015) Renal Effects of Molecular Targeted Therapies in Onco-

- gy: A Review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Annals of Oncology*, **26**, 1677-1684. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv136>
- [27] Launay-Vacher, V. and Deray, G. (2009) Hypertension and Proteinuria: A Class-Effect of Antiangiogenic Therapies. *Anti-Cancer Drugs*, **20**, 81-82. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283161012>
- [28] van Cutsem, E., Tabernero, J., Lakomy, R., *et al.* (2012) Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated with an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3499-3506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>
- [29] Kelly, R.J., Billemont, B. and Rixe, O. (2009) Renal Toxicity of Targeted Therapies. *Targeted Oncology*, **4**, 121-133. <https://doi.org/10.1007/s11523-009-0109-x>
- [30] Hamid, O., Robert, C., Daud, A., *et al.* (2013) Safety and Tumor Responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **369**, 134-144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305133>
- [31] Hofmann, L., Forscher, A., Loquai, C., *et al.* (2016) Cutaneous, Gastrointestinal, Hepatic, Endocrine, and Renal Side-Effects of Anti-PD-1 Therapy. *European Journal of Cancer*, **60**, 190-209.
- [32] Shirali, A.C., Perazella, M.A. and Gettinger, S. (2016) Association of Acute Interstitial Nephritis with Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 287-291. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.057>
- [33] Cortazar, F.B., Marrone, K.A., Troxell, M.L., *et al.* (2016) Clinicopathological Features of Acute Kidney Injury Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Kidney International*, **90**, 638-647. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.008>
- [34] Levey, A.S., De Jong, P.E., Coresh, J., *et al.* (2011) The Definition, Classification, and Prognosis of Chronic Kidney Disease: A KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney International*, **80**, 17-28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>
- [35] Coresh, J., Astor, B.C., Greene, T., *et al.* (2003) Prevalence of Chronic Kidney Disease and Decreased Kidney Function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, **41**, 1-12.
- [36] Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., *et al.* (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, **150**, 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- [37] Collins, A.J., Li, S., Gilbertson, D.T., *et al.* (2003) Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease in the Medicare Population. *Kidney International Supplement*, **87**, S24-S31.
- [38] Funakoshi, Y., Fujiwara, Y., Kiyota, N., *et al.* (2016) Validity of New Methods to Evaluate Renal Function in Cancer Patients Treated with Cisplatin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 281-288. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2966-1>
- [39] Janowitz, T., Williams, E.H., Marshall, A., *et al.* (2017) New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients with Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2798-2805.