



Disponible en ligne sur

ASJP

Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>

ARTICLE ORIGINAL

Dosage du Platine plasmatique et intérêt dans l'évaluation de la néphrotoxicité aiguë chez des patients traités par cisplatine.**Measurement of Platinum plasma in the evaluation of acute nephrotoxicity in patients treated with cisplatin.****Y. ZEBBICHE^{1,2}, S. FEKIR², I. ADA², N. LAMARA¹, S. ARIES¹, A. AMZIANE^{1,2}, F.Z. HADJAJ AOUL^{1,2}**¹ Centre National de Toxicologie² Faculté de Médecine, Département de Pharmacie, Université d'Alger1.**MOTS CLÉS :**Diabète sucré ;
Auto-surveillance
glycémique ; Education
thérapeutique.**KEY WORDS:** Cisplatin-Total
platinum - Plasma -
ICP-MS- Nephrotoxicity.**Résumé**

Le cisplatine est un agent antinéoplasique cytostatique majeur. Cependant, son efficacité clinique est accompagnée chez un tiers des patients d'une néphrotoxicité aiguë. Cette dernière constitue la toxicité dose limitante.

Cette étude prospective menée sur 17 patients traités par du cisplatine contre différents types de cancer, propose de cibler un intervalle de concentration pour lequel un minimum d'effets néphrotoxiques est observé. Il s'agit de doser le platine plasmatique total (PpT) par ICP-MS au Centre National de Toxicologie d'Alger.

La concentration moyenne de PpT est de $1611,34 \pm 344,05 \mu\text{g/L}$. La variabilité interindividuelle est estimée à $CV_{PpT} = 21,35$. Les patients présentent des concentrations de PpT comprises dans l'intervalle C_{max} [1,5 - 2,5 mg/L] dans 55% des cas. L'analyse des résultats indique que l'augmentation des concentrations moyennes de PpT est proportionnelle au cycle de chimiothérapie de manière significative ($p < 0,05$: $p = 0,019$), tandis que la variation selon le sexe, l'âge et la quantité administrée n'est pas significative ($p > 0,05$). Toutefois, une augmentation de la concentration moyenne de PpT en fonction du grade de néphrotoxicité est observée.

© 2019 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

Abstract

Cisplatin is a major cytostatic antineoplastic agent. However, its clinical efficacy is accompanied, in one third of the cases, with acute nephrotoxicity that constitutes dose-limiting toxicity.

This prospective study conducted on 17 patients, treated with cisplatin for different types of cancer; aim to target a concentration range with a minimum of nephrotoxic effects. It is based on assaying plasma total platinum (PT) by ICP-MS at the National Toxicology Center of Algiers.

The mean plasma PT concentration is $1611.34 + 344.05 \mu\text{g/L}$. Interindividual variability is estimated at $CV_{PpT} = 21,35$. Patients have plasma PT concentrations in the range of C_{max} €[1.5 - 2.5 mg/L] in 55% of cases. The analysis of the results indicates that the increase in mean plasma PT concentrations is proportional to the chemotherapy cycle significantly ($p < 0.05$: $p = 0,019$), whereas the variation by sex, age and amount administered is not significant ($p > 0.05$). However, an increase in the mean concentration of PT depending on the grade of nephrotoxicity is observed.

© 2019 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : dr.yzebbiche@gmail.com



INTRODUCTION

Les sels de platine constituent des agents antinéoplasiques cytostatiques qui agissent par inhibition de la synthèse de l'ADN en créant des adduits. Le Cisplatine CDDP en est le chef de file. Son domaine d'activité en chimiothérapie est très vaste. Il est indiqué dans le traitement des cancers avancés ou métastasés du testicule, de l'ovaire, des poumons...etc.

En pratique clinique, un tiers des patients traités par le cisplatine développe une néphrotoxicité aiguë par toxicité directe sur le tubule proximal et distal dans les 10 jours qui suivent l'administration. ⁽¹⁻³⁾ Par ailleurs, il existe une néphrotoxicité chronique dose-dépendante due à des doses cumulées élevées

(> 700 mg/m²).⁽⁴⁾

Afin de dégager un intervalle de concentrations cible avec une néphrotoxicité minimale (toxicité dose limitante), il est indispensable d'étudier la corrélation des concentrations de platine total à la néphrotoxicité.⁽⁵⁻⁸⁾

L'objectif principal de notre étude est de déterminer un intervalle de concentrations cible de platine plasmatique total pour lequel le cisplatine entraîne un minimum d'effets néphrotoxiques.

MATERIEL ET METHODES

Population

Il s'agit d'une étude transversale prospective ouverte menée sur des patients atteints de différents cancers à différents stades, engagés dans un protocole de chimiothérapie à base de sels de platine : cisplatine. Le recrutement a concerné le service d'oncologie du Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) et le service de Pneumo-phtisiologie du Centre Hospitalo-universitaire LAMINE DEBAGHINE Bab El Oued dans la wilaya d'Alger, durant une période de 4 mois allant du mois de mars à juin 2018.

Les patients adultes résidents à Alger et traités par du cisplatine en mono ou poly chimiothérapie pour différents cancers ont été inclus dans l'étude. Tout patient traité par d'autres médicaments néphrotoxique ou présentant une fonction rénale altérée ou procédant une valeur de l'indice de Karnofsky PS « Performance Status » > 2 a été écarté l'étude. L'insuffisance rénale aiguë juste avant chimiothérapie ; ou changement et/ou arrêt du protocole ou le décès du patient ont été choisis comme critères d'exclusion. Les patients inclus dans cette étude recevaient du cisplatine en perfusion intraveineuse reconstitué dans 250 mL de Chlorure de sodium à 0,9% précédé et suivi d'un protocole d'hydratation.

Les données relatives à la population de l'étude ont été collectées par un questionnaire médicaux nécessaires pour l'interprétation des résultats.

La fiche de renseignements regroupe les informations individuelles et les données cliniques (identification du patient, âge, poids, service...), les résultats de l'analyse toxicologique et biologique.

Analyses biologiques

Le prélèvement sanguin pour l'évaluation de la fonction rénale est effectué 5 jours après la cure de chimiothérapie selon les recommandations publiées par l'European Society of Clinical Pharmacy.⁽⁹⁾

Le bilan rénal après chimiothérapie (Créatinine, débit de filtration glomérulaire (DFG), clairance de la créatinine, urée, sodium, potassium, calcium, magnésium, albumine, taux de protides) a été assuré par les laboratoires de biochimie du CPMC et du CHU Bab El Oued pour chaque patient selon le cas avec l'automate COBAS INTEGRA® 400.

Analyses toxicologiques

Le dosage du platine plasmatique total (PpT) dans les milieux biologiques ne fait pas la distinction entre l'origine moléculaire et la liaison aux protéines plasmatiques. Il comprend à la fois le dosage des formes libres et liées, de la molécule mère et des métabolites.

Les patients n'étant pas hospitalisés, ils reçoivent leur chimiothérapie le jour même de la consultation médicale en hôpital de jour.

Le prélèvement sanguin pour le du platine plasmatique total PpT est effectué sur le patient après avoir atteint l'état d'équilibre pharmacocinétique C_{max} après $5t_{1/2r}$ soit environ 24h après l'administration de la chimiothérapie (le lendemain de la cure).

Les prélèvements sanguins sont récoltés sur tubes héparinés (héparinate de sodium pour les éléments de trace type Vacuette® de 6 mL).

Les prélèvements sont transportés le même jour dans des glacières au Centre National de Toxicologie d'Alger (CNT), lieu où a été effectuée l'analyse toxicologique.

Les prélèvements ont subi une centrifugation à 5000 tours/min pendant 5min. Cette centrifugation permet de séparer le plasma du culot globulaire.

Chaque échantillon de plasma a subi une dilution au (1/20) dans un diluant constitué d'EDTA à 1g/L ; ammoniacque 2 % ; propanol 1% ; triton X 0,05% ; or 10 µg/L : étalons internes (Yttrium, Scandium, Germanium, Rhodium) à 1ppm.

Le dosage du platine a été effectué par une ICP-MS Perkin Elmer Nexion 300X® dotée d'une torche à plasma couplée à un spectromètre de masse. L'appareil est équipé d'une torche en quartz, d'un nébuliseur concentrique en verre borosilicaté de 1mL, d'une chambre de nébulisation en quartz munie d'un refroidisseur qui régule la température à 5°C et d'un passeur d'échantillons de type Perkin Elmer S10 Autosampler®. Le gaz plasmagène est l'argon Q4.0 (Linde®- Barcelone-Espagne), le gaz de la cellule de collision est l'hélium Q6.0. Les données de l'analyse sont enregistrées sur une station informatique dotée du logiciel d'analyse Nexion® sous Windows7.

Pour s'assurer de la fiabilité des résultats des échantillons

dosés, des contrôles de qualité à trois niveaux de concentration : 0,2 µg/L - 2 µg/L - 20 µg/L ont été utilisés.

Tests statistiques

Les données ont été saisies sur logiciel Excel® et analysées par le logiciel SPSS® Statistics 20.

La corrélation a été étudiée par le test de Bravais-Pearson car il s'agit de l'étude de la relation entre des données quantitatives dans un même échantillon.

La comparaison des données qualitative/quantitative a été étudiée par le test de t-student pour des variables à 2 modalités.

RESULTATS

Population

L'étude a porté sur 17 patients (7 femmes, 10 hommes) dont 3 patients ont été prélevés à 2 reprises pour des cycles successifs de chimiothérapie pour un total de 20 prélèvements:

Sexe	10 hommes (59%) et 7 femmes (41%)
Age	30 – 68 ans (53% de 30 à 40ans) (41% >50 ans) (6% entre 30 à 40 ans)
Poids	48 – 131 Kg
Posologie du CDDP	70 – 100 mg/m ² en perfusion unique ou en administration fractionnée sur 3jours. 75mg/m ² (76%) 100 mg/m ² (12%) 70 mg/m ² (6%) 80 mg/m ² (6%)
Cycle	3 – 6 semaines : habituellement 21 jours (+ 7 jours si bilan biologique avant chimiothérapie altéré). C ₂ =29,4% C ₁ =C ₃ =23,5% C ₄ =C ₅ =11,8%
Type du cancer	Poumon (58.8%) Ovaire (23.5%) Tête et cou (17,7%)
Métastases	76,5% présentes 17,6% absentes 5,9% non explorées
Facteurs de risque	Tabac (41,2%) HTA (11,8%) Diabète type2 (5,9%) Hypercholestérolémie (5,9%) Infection, choc septique (5,9%)

CPMC

- Unité de gynécologie : 5 patientes
- Hôpital de jour (HDJ) : 2 patients CPMC
- Unité tête et cou : 2 patients

CHU Bab El Oued

- Service de pneumologie : 8 patients

En plus de cela, un patient a été prélevé 1 an après l'arrêt de la prise du cisplatine (au total 21 prélèvements).

Les patients sont âgés de 30 ans à 68 ans. Le sexe ratio est de 1.43 (10:7).

Analyses biologiques dans l'évaluation de la fonction rénale

1. Avant chimiothérapie

Les résultats ont été recueillis à partir des dossiers médicaux. Le bilan rénal est normal pour la majorité des patients éligibles à l'étude. Trois patients ont présenté des taux de créatininémie légèrement inférieurs aux normes biologiques. L'estimation du DFG s'est faite par la formule de MDRD simplifiée car les valeurs d'albuminémie n'étaient pas disponibles. La clairance de la créatinine a été estimée quant à elle par la formule de Cockcroft et Gault. Les DFG sont supérieurs à 90 mL/min/1.73m² pour la majorité des patients. Les DFG de trois patients figurent dans la tranche [60 - 89] mL/min/1.73m². Les clairances de la créatinine de tous les patients sont supérieures à 60 mL/min. Les données relatives aux autres paramètres biologiques sont insuffisantes pour une évaluation complète.

2. Après chimiothérapie

L'estimation du DFG s'est faite par la formule de MDRD. La clairance de la créatinine a été estimée quant à elle par la formule de Cockcroft et Gault.

La créatinémie des patients est normale à l'exception d'un seul patient qui présente une valeur légèrement inférieure aux normes biologiques. Les DFG post-chimiothérapie sont supérieures à 90 mL/min/1.73m² pour la moitié de la population de l'étude. C'est un indice global de la fonction rénale dont la diminution précède la symptomatologie d'une insuffisance rénale. Seul un patient a présenté une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min en post-chimiothérapie. L'ionogramme sanguin est altéré à des degrés variables, ainsi que l'albuminémie et le taux de protides. La créatininémie, l'urée, protéinémie, la natrémie, la kaliémie et la calcémie sont pour la majorité des patients dans les normes biologiques avec des pourcentages respectivement de 94%, 94%, 65%, 76%, 71% et 71%.

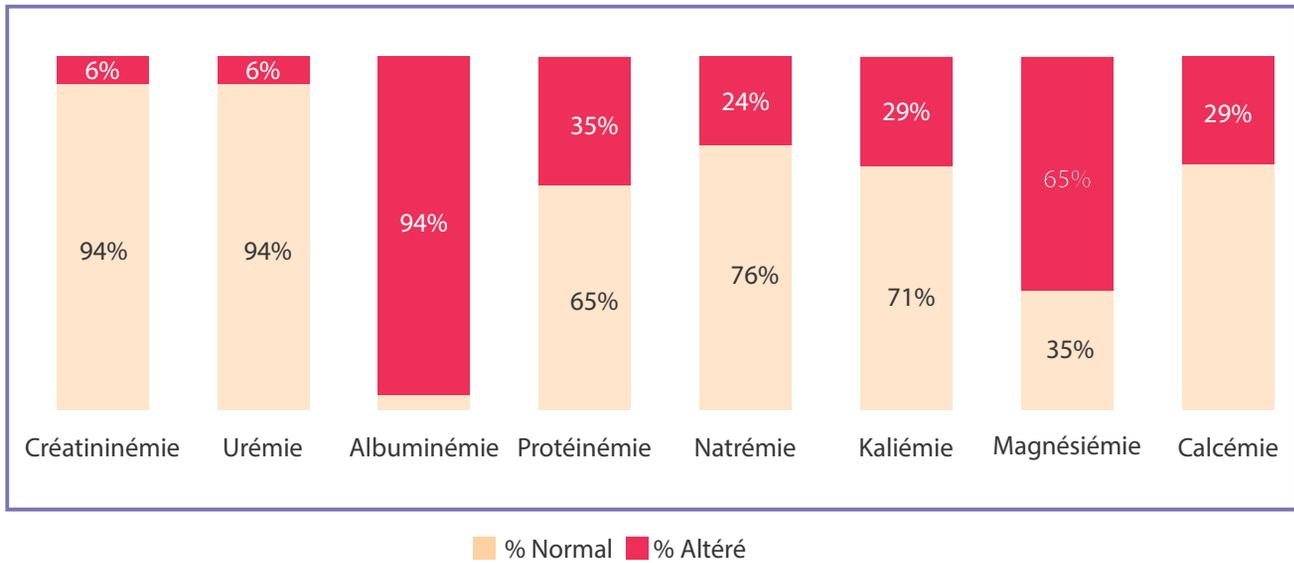


Figure 1: Évaluation du bilan rénal en post-chimiothérapie

L'albuminémie et la magnésémie sont pour la majorité des patients hors normes biologiques. L'altération est estimée à 94% pour l'albumine et 65% pour le magnésium.

1. Grades de néphrotoxicité

L'échelle de toxicité NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version

4.03 définit 4 grades de toxicité.

Nous avons considéré la créatininémie avant chimiothérapie comme valeur de base pour la détermination du grade de néphrotoxicité. 82% des patients ont présenté une néphrotoxicité de grade 1. Aucun grade de néphrotoxicité supérieur n'a été décelé.

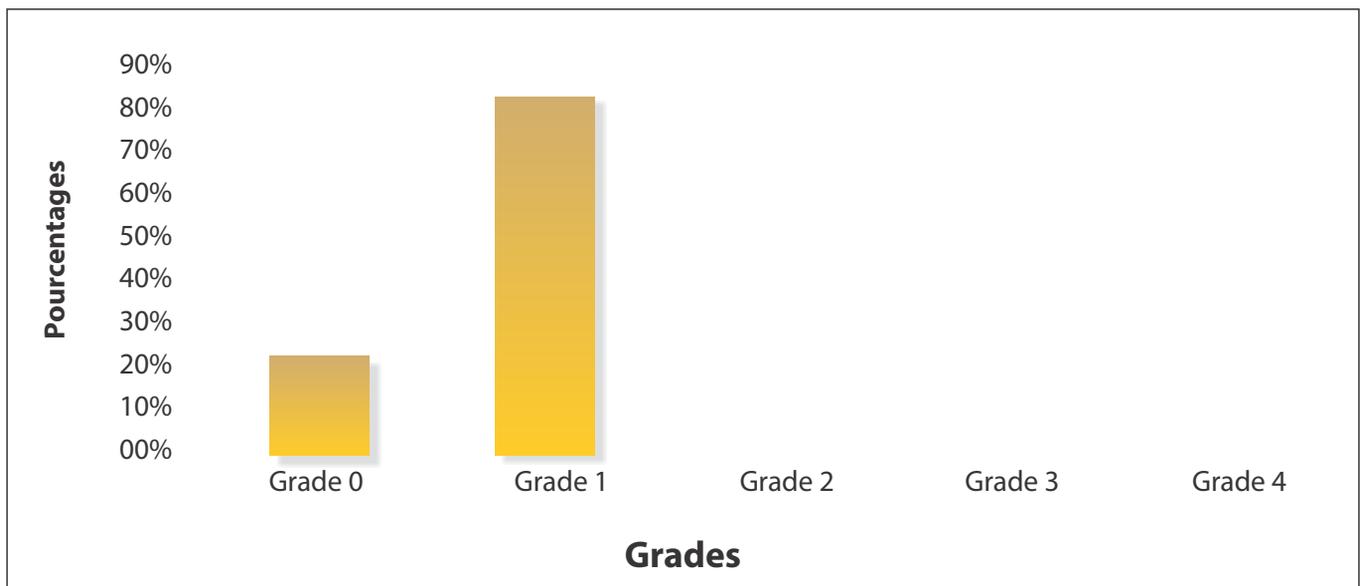


Figure 2: Pourcentage des grades de néphrotoxicité

Analyses toxicologiques dans l'évaluation de la fonction rénale

1. Dosage du platine plasmatique total PpT

La concentration moyenne de PpT dans la population étudiée est de 1611,34 µg/L

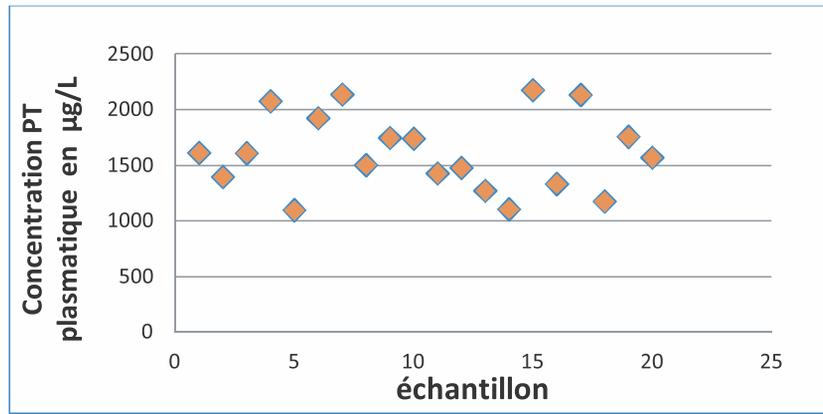


Figure 3 : Distribution des concentrations de PpT des 20 échantillons

La majorité des patients inclus dans l'étude présentent des concentrations de PpT comprises dans l'intervalle [1,5 - 2,5 mg/L] avec un pourcentage de 55%. 45% des patients présentent des concentrations de PpT comprises dans l'intervalle [1,0 - 1,5 mg/L]. Aucun des patients n'a présenté des concentrations supérieures à 2,5mg/L.

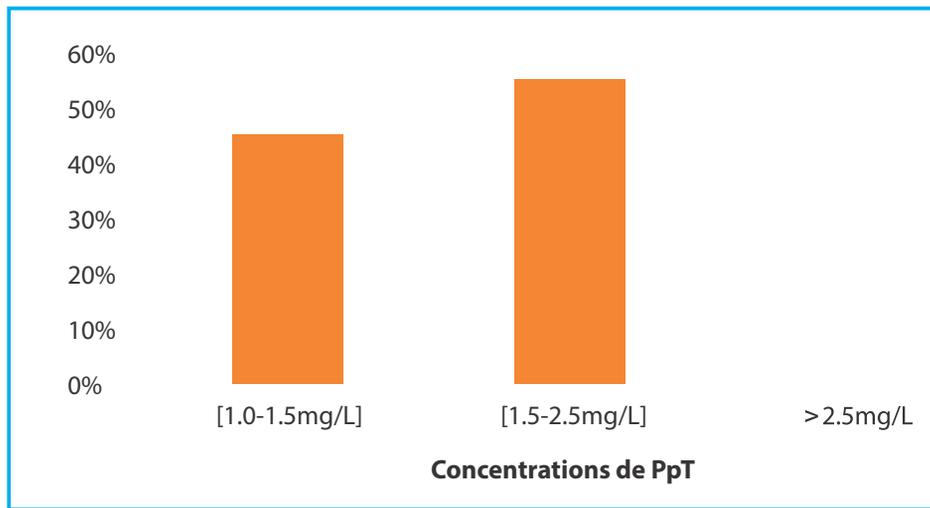


Figure 4: Répartition en pourcentage des concentrations de PpT par intervalles

L'augmentation des concentrations moyennes plasmatiques de PT est proportionnelle au cycle de chimiothérapie. Une légère différence est observée pour les cycles C4 et C5 avec des concentrations moyennes plasmatiques de PT respectivement de 1908.82 µg/L

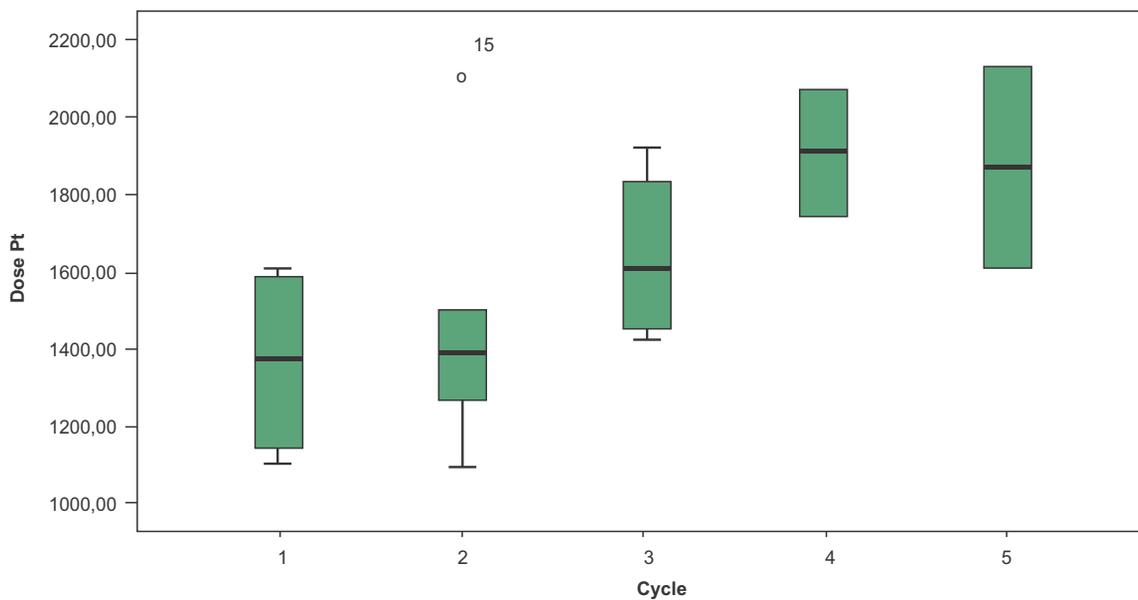


Figure 5 : Répartition des concentrations moyennes plasmatiques de PT selon le cycle

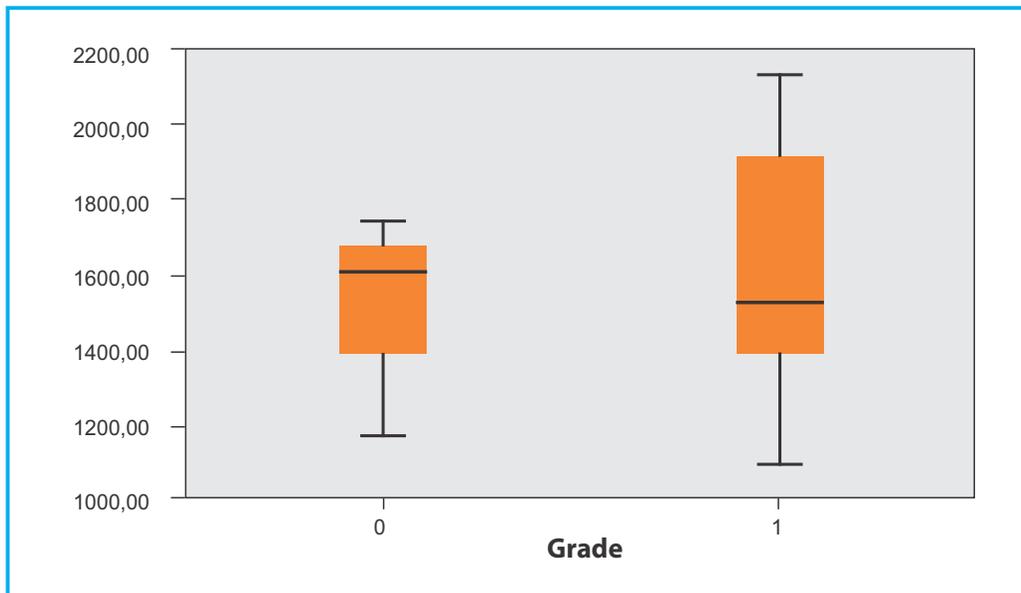


Figure 6 : Evaluation de l'association entre la [PT]p et la néphrotoxicité

DISCUSSION

Sur les 53 patients abordés, 17 patients ont participé à l'étude. La non inclusion et l'exclusion étaient dues à 22 refus, 13 PS>2 (selon une échelle OMS ou l'indice de Karnofsky) et 1 décès. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la première semaine suivant l'administration de la chimiothérapie soit caractérisée par la fréquence élevée des effets toxiques : nausées, vomissements, diarrhée, asthénie, perte d'appétit, paresthésies, syndrome main-pied, épistaxis, infection, fièvre, altération du bilan hématologique. Du fait de la non hospitalisation des patients inclus dans l'étude, il était nécessaire qu'ils se représentent le lendemain de leur cure aux services hospitaliers pour effectuer le prélèvement. Ajouté à cela, au vu de la pathologie assez lourde, l'état psychologique des patients a entravé le recrutement.

Les patients inclus dans notre étude sont âgés de 30 à 68 ans avec une moyenne d'âge de 44+12.3ans. 59% des patients inclus sont de sexe masculin. Le sexe ratio est de 1,43 avec 10 hommes et 7 femmes. Cette prédominance pourrait être expliquée du fait que la majorité des patients inclus était atteint d'un cancer bronchique (59%). Le tabac étant un facteur de risque important dans la survenue de ce type de cancer : 41.2% des patients présentent des antécédents de fumeur. Sur les 7 patients fumeurs, 6 sont traités contre le cancer du poumon et tous sont des hommes. En effet le cisplatine constitue la molécule de référence dans le traitement palliatif des cancers bronchiques. Ce qui concorde également avec le nombre élevé de patients en stade IV avec métastases à la posologie de 75mg/m² (76%).⁽¹⁰⁾

Le bilan rénal pré-chimiothérapie est dans l'ensemble normal. Effectivement l'altération de la fonction rénale constitue une contre-indication à l'administration de cisplatine.⁽¹¹⁾ Les clairances de la créatinine de tous les patients sont supérieures à 60 ml/min ce qui est parfaitement

adapté aux posologies

administrées.⁽¹¹⁻¹²⁾ Les patients étaient éligibles à l'étude. En post-chimiothérapie 82% des patients ont présenté une néphrotoxicité de grade 1 selon l'échelle de toxicité NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) version 4.03 qui définit 4 grades de toxicité. Aucun grade de néphrotoxicité supérieur n'a été décelé. La créatininémie, l'urémie, protéinémie, la natrémie, la kaliémie et la calcémie sont pour la majorité des patients dans les normes biologiques avec des pourcentages respectivement de 94%, 94%, 65%, 76%, 71% et 71%. L'hydratation des patients avant et après chimiothérapie constitue une mesure préventive contre une atteinte rénale par le cisplatine qui a prouvé son efficacité.⁽⁹⁾ L'albuminémie et la magnésinémie sont pour la majorité des patients hors normes biologiques quel que soit le cycle de chimiothérapie. L'altération est estimée à 94% pour l'albumine, ceci est dû à la dénutrition des patients cancéreux.⁽¹³⁾ Une hypomagnésinémie est rencontrée chez 65% des patients, ce qui concorde avec ce qui est rapporté dans la littérature (β)^{(14) (15)} La fonction rénale se normalise au bout de 21 à 28 jours, donc avant un nouveau cycle (nouvelle administration de platine)⁽¹⁶⁾. La créatininémie et l'urémie sont les deux paramètres majoritairement prescrits par les cliniciens. Les données relatives au bilan rénal avant chimiothérapie présentent dans les dossiers médicaux étaient insuffisantes.

L'analyse du plasma par ICP-MS a donné une concentration moyenne de PpT dans la population étudiée de 1611,34 $\mu\text{g/L} \pm 344,05 \mu\text{g/L}$. La concentration minimale est de 1095,36 $\mu\text{g/L}$ et la concentration maximale est de 2174,15 $\mu\text{g/L}$. 55% des patients présentent des concentrations de PpT comprises dans l'intervalle [1,5 - 2,5 mg/L] soit [1500 - 2500 $\mu\text{g/L}$]. Cet intervalle de concentration constitue les concentrations cibles à atteindre pour un minimum d'effets néphrotoxiques.

Des études similaires ont été menées dans d'autres pays et ont retrouvé des résultats similaires :

Afin d'étudier les facteurs de variation des concentrations de PT plasmatiques, une série de comparaisons a été effectuée. L'augmentation des concentrations moyennes PT plasmatiques est proportionnelle au cycle de chimiothérapie. Cette corrélation positive est significative ($p < 0.05$: $p = 0,019$). Cela prouve que le platine est un toxique cumulatif ⁽¹⁷⁾. La concentration moyenne de PpT ne varie pas de manière significative selon le sexe, l'âge et la quantité administrée ($p > 0.05$). Un échantillonnage plus important permettrait une meilleure étude de cette influence. Néanmoins, nous remarquons une augmentation des concentrations de platine entre les tranches d'âge [30-40] ans versus [50-60] ans. Ceci pourrait être expliqué par le fait que la fonction rénale se dégrade avec l'âge ⁽¹²⁾. Ce qui entrainerait une diminution de l'élimination du platine qui est essentiellement rénale et donc de son accumulation. La tranche d'âge 40-50 ans n'a pas pu être étudiée convenablement. Un seul patient ne suffit pas à prédire une concentration moyenne PpT. Ajouté à cela le patient en question n'a reçu qu'une seule cure de cisplatine.

CONCLUSION

Notre étude s'est consacrée aux épisodes de néphrotoxicité aiguë à l'issue d'une chimiothérapie à base de cisplatine. Il est primordial de souligner que la néphrotoxicité chronique du cisplatine, compromet à long terme les schémas curatifs et diminue les chances de guérison. Les mesures préventives d'hydratation pré et post-chimiothérapie restent le meilleur moyen de s'en prémunir. Pour compléter ce travail, il serait intéressant de mettre en place une harmonisation des protocoles d'hydratation en fonction des moyens disponibles au sein des hôpitaux d'Alger.

Actuellement, les médecins prescrivent les doses à administrer de cisplatine en fonction de la surface corporelle. A l'avenir, les schémas thérapeutiques pourraient être modifiés si une relation dose-concentration était mise en évidence. Un suivi thérapeutique par adaptation des posologies pourrait être envisagé. La concentration de PpT au lendemain d'une cure pourrait être d'un intérêt majeur pour les personnes à risque.

Tableau II : distribution des concentrations cibles de PT en mg/L dans les études étrangères.

Pays	Année	Auteurs	Age	Nombre	Type de cancer	Concentration cible de PT
France	1996	B.Desoize et al.	60±9.6 ans	27	-Poumon	2mg/L
Japon	1996	N.Nagai et al	26-79 ans	12	-Poumon -Estomac -Tumeur médiastinale -Colon	1,5-2 mg/L
France	2006	S.Salas et al.	20-27 ans	19	Cancer du testicule	1,95mg/L

REFERENCES

1. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993;50:147158.
2. Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E et al. The renal pathology in clinical trials of cisplatinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977;39:13621371.
3. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:4604.
4. Ciroidi M., Darmon M., Azoulay E. Insuffisance rénale aiguë chez le malade doncohématologie; *Réanimation* 14 (2005) 508518; DOI:10.1016/j.reaurg.2005.09.007.
5. Nagai N., Kinoshita M., Ogata H. et al., Relationship between pharmacokinetics of unchanged cisplatin and nephrotoxicity after intravenous infusions of cisplatin to cancer patients, *Cancer Chemother.Parmacol.* 39 (2004) 131-137; DOI: 10.1007/s002800050548.
6. Salas S. Mercier C. Ciccolini J et al. Therapeutic drug monitoring for dose individualization of cisplatin in testicular cancer patients based upon total platinum measurement in plasma, *Ther. Drug. Monit* 28 (2006) 532-539; DOI: 10.1097/00007691-200608000-.
7. Desoize B, Berthiot G, Manot L, Coninx P, and Dumont P. Evaluation of a Prediction Model of Cisplatin Dose Based on Total Platinum Plasma Concentration; *European Journal of Cancer* Vol. 32A, No. 10 (1996) 1734-1738; DOI:



10.1016/0959-8049(96)0017.

8. Guo Junhua, Song Santai, Liu Xiaoqing, Song Meihua, Chen Jiankui, Wu Dezheng. Plasma and urinary platinum pharmacokinetics: Relationship to cisplatin nephrotoxicity for patients with breast cancer; Chinese Journal of Cancer Research; June 1990, Volume 2, .

9. Launay-Vacher.V, Rey.JB, Isnard-Bagnis.C, Deray.G, Daouphars.M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol. 2008, Vols. 61:903-9.

10. Moncharmont .C, Auberdiaac. P, Mélis .A, Afqir .S, Pacaut. C, Chargari .C, Merrouche .Y, Magné .N. Cisplatine ou carboplatine, telle est la question. Bull Cancer 2011 ; 98 : 164 - 175 . DOI : 10.1684/bdc.2011.1307.

11. Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.Consulté le 08 Février 2018 . <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62426576&typedoc=R&ref=R0304751.htm>.

12. Isnard-Bagnis.C, Anticancer drug-induced nephrotoxicity. Nephrologie et thérapeutique. 2005, Vol. 1, pp. 101-114. DOI: 10.1016/j.nephro.2004.12.001.

13. Campbell G. Adam, Hu Daniel, and Mark .D. Okusa. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. Advances in Chronic Kidney Disease, January 2014.Vol 21, No 1: pp 64-71

14. Norbert Lameire, Electrolyte Disturbances and Acute Kidney Injury in Patients With Cancer. Seminars in Nephrology, Vol 30, No 6, November 2010, pp 534-547. DOI:10.1016/j.semnephrol.2010.09.002.

15. Yoshida Tatsuya , Niho Seiji . Protective Effect of Magnesium Preloading on Cisplatin-induced Nephrotoxicity: A Retrospective Study. Jpn J Clin Oncol 2014; 44(4)346354. DOI:10.1093/jjco/hyu004.

16. Jakob .SM, Arnold. W, Marti HP. Progressive renal failure after cisplatin therapy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:370-3.

17. D. Esteban-Fernandez , J.M. Verdaguer , R. Ramirez-Camacho , M.A. Palacios ,. Accumulation, Fractionation, and Analysis of Platinum in Toxicologically Affected Tissues after Cisplatin,. Journal of Analytical Toxicology, March 2008.Vol. 32.

