

Hemodiyaliz Uygulanan Hastalarda Kemoterapi

Metin Sarıkaya¹, Mustafa Yıldırım², Funda Sarı¹

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda malignite tedavisi 1970'li yılların ortalarından itibaren tartışılmaya başlanmıştır. Maligniteli hastalarda, %50-60 gibi yüksek oranlarda kronik böbrek hastalığının herhangi bir evresine rastlanılmaktadır. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve bunların büyük çoğunluğu da hemodiyaliz tedavisi görmektedir. Bu hastalarda, eşlik eden malignite varlığında sitotoksik tedavilerin dozu ve diyaliz tedavi seansları dikkate alınarak doğru zamanlama ile uygulanması, tedavinin etkinliği veya yan etkileri açısından çok önemlidir. Bu yazıda hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, eşlik eden solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarının tolerans ve doz ayarlanması güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: hemodiyaliz, kanser, kemoterapi

CHEMOTHERAPY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT

Treatment of malignancy in patients with chronic renal failure has been an issue of debate since mid 1970's. Any stage of chronic renal disease is seen in patients with malignancy with a high frequency such as 50-60%. Nowadays, incidence of end-stage renal failure is increasing worldwide and the majority of these patients undergo hemodialysis. Doses of the cytotoxic treatment and application of the drugs with appropriate timing according to the hemodialysis periods is important in these patients because of the side effects and efficacy of the treatment; when there is a coexisting malignancy. In this paper, tolerance and dose arrangement of the chemotherapeutics used in treatment of solid tumors in patient with end stage renal failure who undergo hemodialysis have been reviewed with current literature.

Keywords: hemodialysis, cancer, chemotherapy

Hemodiyaliz (HD) tedavisinin, son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda üremik semptomları azalttığı ve yaşamı idame ettirdiği 1940'lı yıllarda gösterilmiş ve 1970'li yıllardan itibaren de bu tedavi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde tüm dünyada 1 milyonun üzerinde hasta HD tedavisi görmektedir. Diyaliz tedavisi gören hasta sayısı, yaşlı nüfus ve tip 2 Diyabetes Mellitus artışına bağlı olarak batı ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. Renal replasman tedavilerindeki ilerlemelerle birlikte SDBY olan hastaların yaşam süreleri de artmıştır. Kanser görülme sıklığı yaşla birlikte arttığından, onkoloji uzmanlarının kanser

ve SDBY'nin birlikte olduğu hastalarla karşılaşma olasılığı giderek artmaktadır. Elimizde tartışmalı sonuçlar olsa da, bir çok çalışmada diyaliz hastalarında en azından bazı kanser tiplerinin sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (1). Üremik hastalarda karsinogenezdeki bu artmış eğilimin, kronik oksidatif stres, immün sistemdeki bozulma ve genetik hasarda artış ile ilgisi olduğu düşünülmektedir (2).

HD'ye giren ve sitotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda doz ayarlanması ve diyaliz seansı dikkate alınarak tedavinin optimizasyonu ile yan etkilerin en aza indirilmesi konuları üzerine ortak bir yaklaşımın olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bu yazı, HD'ye giren böbrek yetmezlikli kanser hastalarında sitotoksik kemoterapi

uygulamalarıyla ilgili literatürün yeniden gözden geçirilmesi ve konu ile ilgili klinisyenlere güncel verilerin sunulması amacıyla yazılmıştır.

Hemodiyaliz Hastalarında Sitotoksik İlaç Kullanımı

Hemodiyaliz hastalarında iki konu göz önünde tutulmalıdır. Birincisi, böbreğin fonksiyonel olmadığı ve ilaç atılımının bu yolla olmayacağını bilmesidir. Bu nedenle böbrek yolu ile atılımı olan ilaçlarda doz azaltılması mutlaka düşünülmelidir. İkincisi, diyaliz sırasındaki ilaç klirensi kemoterapi zamanlaması açısından mutlaka hesaba katılmalıdır. Diyaliz tedavisi üremik hastalarda biriken toksik atık ürünlerini uzaklaştırırken aynı zamanda ilaçları da dolaşımdan temizler. Kemoterapi planlanırken hangi ilaçlar HD ile uzaklaştırılıyorsa belirlenmeli ve bu ilaçlar diyaliz seansı sonrası uygulanarak ilacın etkisinin kaybolması engellenmelidir. Diyalizle önemli miktarda uzaklaşmayan ilaçlarda uygulama diyaliz öncesi veya sonrası yapılabilir. Diğer taraftan kısmen uzaklaşan ilaçlarda bu durum ilaç toleransını artırmada faydalı olabilir. Aslında hastanın kemoterapiden belli bir süre sonra diyalize alınması kısmen atılan ilaçlarda yan etkileri azaltabileceğinden önerilebilir bir yaklaşımdır. Örneğin bazı platinum ilaçlarda bu yaklaşım faydalı olabilir (4-6).

Sık Kullanılan Sitotoksik İlaçlar

Hemodiyaliz tedavisindeki SDBY'liği olan kanser hastalarında, sık kullanılan birçok sitotoksik ilaç için elimizdeki veriler halen yeterli değildir. Bu ilaçların kullanımında IRMA (Insuffisance Renale et Medicaments Anticancereux) çalışması ile elde edilen verilerle oluşturulan solid tümör ilaç listesi Tablo 1'de verilmiştir (7,8).

5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) çoğunlukla karaciğerden metabolize olur ve renal atılımı %10'dan azdır (9,10). Literatürdeki bilgiler olgu sunumlarından oluşmaktadır ve HD'e giren SDBY'li hastalarında 5-FU'ün normal dozunda kullanılabileceğini fakat ilacın HD ile eliminasyonu göz önüne alınarak HD seansı sonrası verilmesi gerektiğini söyleyebiliriz (11-13).

Kapesitabin

Kapesitabin ve aktif metabolitleri esas olarak böbrekten atılmaktadır, uygulanan dozun %96 kadarı idrarla atılmaktadır. Capesitabine, 5-FU'ün oral inaktif prodrug formudur, thymidine phosphorylase enzimi ile aktif formu 5-FU'e dönüşür. Capesitabinin renal yetmezlikli hastalarda dozunun azaltılması gereklidir. Bununla birlikte, GFR (glomeruler

Tablo 1. IRMA çalışmasına göre en sık kullanılan sitotoksik ilaçlar.

Etken madde	Hemodiyaliz hastalarında doz ayarlanması gereksinimi	
	Launay-Vacher ve ark. (5)	Lichtman ve ark. (7)
5-FU	Hayır	Hayır
Kapasitabin	Veri yok	Veri yok
Karboplatin	Evet	Evet
Sisplatin	Evet	Evet
Siklofosamid.	Evet	Önerilmiyor
Dosetaksel	Veri yok	Veri yok
Doksorubisin	Hayır	Veri yok
Epirubisin	Veri yok	Hayır
Etoposit	Evet	Evet
Gemsitabin	Hayır	Veri yok
İrinotekan	Veri yok	Veri yok
Metotreksat	Veri yok	Veri yok
Oksaliplatin	Veri yok	Veri yok
Paklitaksel	Hayır	Hayır
Vinorelbin i.v.	Evet	Veri yok

filtrasyon hızı) <30 ml/dk olan ve HD'e giren hastalar için yeterli farmakokinetik çalışma yoktur (14).

Karboplatin

Karboplatin eliminasyonunun %95 kadarı böbrek yoluyla olur. Renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlanması kreatinin klirensine göre yapılmalıdır (15). Normal renal fonksiyonlu hastalara göre bu hasta grubunda area under curve (AUC) değerlerine düşük dozlarda ulaşılır. Hemodiyalizle uzaklaştırıldığı bilindiğinden, karboplatin HD seansı sonrasında verilmelidir. Diyalizle atılımı dolayısı ile ilacın hasta tarafından toleransı daha iyi olabilir. Önerilen en pratik uygulama, karboplatinin diyaliz olmayan gün hastaya verilmesi ve kürü takiben 12-24 saat sonra HD yapılmasıdır (16,17).

Sisplatin

Sisplatin %90 oranında böbrek yoluyla elimine edilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında nefrotoksisite sorun olmaktan çıkar, fakat hasta, doza bağlı potansiyel yan etkiler açısından (anemi, nöropati) risk altındadır. Bu nedenle sisplatin dozu HD hastalarında azaltılmalıdır. Bu hastalarda sisplatin klirensi, 30 mg tek doz sisplatin uygulamasını takiben değerlendirildiğinde normal renal fonksiyonlu hastalarla benzer bulunmuştur (18). Bununla beraber, bir HD hastasında sisplatin serbest formu klirensinde belirgin düşüş olduğu saptanmıştır.

HD hastalarında cisplatin dozu %50 azaltılmalıdır, önerilen uygulama 25-50 mg/m² olacak şekilde 3-6 hafta arayla verilmesidir. Sisplatin plazma proteinlerine yüksek oranda ve geri dönüşsüz olarak bağlanır, serbest sisplatin ise diyalizlerden yüksek oranda kaybedilir ve serbest formdaki bu kayıp proteine bağlı sisplatin tarafından kompanse edilmez, dolayısıyla sisplatin HD sonrası veya HD yapılmayan bir günde hastaya verilmelidir (19).

Siklofosfamid

Uygulanan siklofosfamidin %70-80 kadarı hepatik enzimlerle metabolitlerine ayrılmaktadır. İlacın en az 6 metaboliti vardır ve her biri değişik farmakokinetiğe sahiptir. Siklofosfamid ve metabolitlerinin %30-60 kadarı böbrekler tarafından elimine edilir (20). Siklofosfamidin sitotoksik etkileri aktif metabolitleri aracılığıyla olur, fakat bu metabolitlerin çoğunluğunun kısa sürede inaktive edilmesi gereklidir. Siklofosfamid ve metabolitlerinin farmakokinetik profili böbrek yetmezliğinde değişikliğe uğramaktadır. Sonuçta siklofosfamid AUC değeri HD hastalarında artmaktadır. Bu nedenle HD hastalarında doz %25 azaltılmalı ve diyalizle atıldığından dolayı uygulama HD sonrasında yapılmalıdır (21).

Dosetaksel

Dosetaksel böbrekten çok az miktarda elimine edilir, uygulanan dozun sadece %6 kadarı değişmemiş olarak idrarla atılır. HD hastalarında dosetaksel kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Olgu sunumlarında doz azaltımı yapılarak hastalara uygulanması bildirilmiştir (22). Dosetaksel HD ile uzaklaştırılmadığından diyaliz öncesi ve sonrası verilmesi arasında bir fark yoktur (23).

Doksorubisin

Doksorubisin birinci kuşak antrasiklin olup, böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiği hakkında yeterli verimiz bulunmamaktadır. Doksorubisin ve onun esas aktif metaboliti olan doxorubicinol temel olarak renal yoldan elimine edilmemektedir ve teorik olarak bu hasta grubunda doz azaltılması düşünülmaz. Fakat ilacın ve metabolitinin AUC değerleri, renal yetmezlikli hastalarda normal böbrek fonksiyonlu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, doksorubisin ve doksorubisinölün yarı ömürleri her iki hasta grubunda da benzer bulunmuştur (24,25). Mevcut bilgilerimize göre doksorubisinin böbrek yetmezliği ve HD hastalarında dozunun azaltılmasına gerek yoktur, diyalizle uzaklaştırıldığına dair verimiz olmadığından ilacın HD sonrasında veya diyaliz olmayan günde verilmesi önerilir.

Epirubisin

Epirubisin ikinci kuşak antrasiklin olup doksorubisin ile aynı ailedendir. Böbrekten eliminasyonu oldukça az olup %9 kadarı renal yoldan atılır (26). Halen, epirubicinin SDBY hastalarında kullanımına ait çok az veri vardır ve HD hastalarındaki farmakokinetiğine ait hiç veri yoktur. HD hastalarında doz azaltılmasına gerek yoktur, ancak diyalizle atılımı bilinmediğinden epirubisin HD sonrası veya diyaliz olmayan bir günde uygulanmalıdır.

Etoposid

Etoposid yaklaşık %40 oranında böbrekten atılır. HD hastalarında etoposidin farmakokinetiği ve toksisite profili bir çok çalışmada araştırılmıştır ve farmakokinetik parametrelerin normal böbrek fonksiyonlu hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir (27). Etoposidin renal yetmezlikli hastalarda kullanılırken özellikle hematolojik toksisitesini azaltmak amacıyla dozunun azaltılması önerilmelidir (28,29). Etoposid dozu %50 azaltılarak 25-75 mg/m²/gün verilmelidir. HD ile uzaklaştırılmadığından diyaliz öncesi veya sonrası verilebilir (30).

Gemsitabin

Gemsitabin uygulamadan hemen sonra hızla inaktif metaboliti olan 2',2'-difluorodeoxycytidine (dFdU) dönüşür. Gemsitabin için renal eliminasyon <%10 ve metaboliti için %90 bulunmuştur. HD hastalarında gemsitabin kullanımı güvenlidir. HD'e giren pankreatik veya CRC hastalarında 1000 mg/m² dozunda diyaliz olmayan günde uygulanmış ve farmakokinetik parametrelerin değişmediği görülmüştür. Bununla birlikte metaboliti olan dFdU'nun yarı ömrü 5-10 kat artmış ve AUC değerleri yüksek bulunmuştur (31). Gemsitabinin HD ile eliminasyonu çalışılmamıştır ancak dFdU HD ile atılmaktadır. Bu nedenle HD seansı gemsitabin uygulanmasından 6-12 saat sonra yapılmalı ve bu uygulama ile dFdU potansiyel yan etkileri de azaltılmalıdır (32,33).

İrinotecan

Uygulama sonrası irinotecan karboksiesterazlarla aktif metaboliti olan SN-38'e dönüştürülür. Uygulanan dozun <%20 kadarı idrarla atılır. İrinotecan HD hastalarında haftalık 50 mg/m² azaltılmış dozuyla verilmeli, tercihan HD sonrasında uygulanmalıdır (34,35).

Metotreksat

Metotreksat, antifolat bir ilaç olup, böbrek yoluyla elimine edilir ve uygulanan dozun %60-90'ı değişmemiş şekilde idrarda bulunur. Hemodiyaliz hastalarında düşük dozlar da bile ciddi ve fatal sonuçlar doğurduğundan metotreksat kullanımı romatoloji otoritelerince kontrendike kabul

edilmektedir. Bu nedenlerle, ilacın kullanımı kanserli hastalarda zorunlu ise %75 doz azaltılarak ve yakın monitörizasyon ile verilmelidir. Metotreksat, HD ile özellikle yüksek geçirgen membranlarla uzaklaştırılmaktadır (36). İlacın uygulaması HD sonrası yapılmalıdır.

Oksaliplatin

Oksaliplatin esas olarak böbrek yoluyla elimine edilir ve renal yetmezlikli hastalarda farmakokinetik profili değişmektedir. Elimizdeki sınırlı verilerle Oksaliplatin HD hastalarında uygulanabilirliğini veya optimal dozunu belirtmek zor görünmektedir. Diyalizle ilacın atılımı %80 olup, kullanılacaksa da diyaliz sonrası veya diyaliz olmayan günde verilmesi uygundur (36). HD hastalarında tercih edilmekle birlikte, kullanımı zorunlu ise dozu %30 azaltılarak verilmeli, etkinliği ve güvenilirliğinin gösterilemediği akıldatutulmalıdır (37).

Paklitaksel

Paklitaksel esas olarak hepatik sitokrom p-450 enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve safra yoluyla atılır, %10'dan az bir kısmı ise böbrekten atılır. Bir çok farmakokinetik çalışma ile paklitakselin hemodiyaliz hastalarındaki farmakokinetiğinin normal böbrek fonksiyonlu hastalarla aynı olduğu gösterilmiştir ve böbrek yetmezlikli hastalarda ilaç toleransında gayet iyi olduğu bildirilmiştir (38). Paklitaksel diyaliz ile uzaklaştırılmadığından HD öncesi veya sonrası verilmesinde fark yoktur (39,40).

Vinorelbin

Vinorelbin esas olarak karaciğer yoluyla atılırken sadece %8 kadarı değişmeden idrarla atılır. Hemodiyaliz hastalarında vinorelbin kullanımına dair veriler oldukça sınırlıdır. Hemodiyaliz hastalarında vinorelbinin oral yolla

kullanımına ait verimiz halen yoktur. Vinorelbinin HD ile atılımı bilinmediğinden, uygulamanın diyaliz sonrasında veya diyaliz olmayan günde yapılması önerilir (41).

Tartışma

Renal replasman tedavilerindeki olumlu gelişmeler sonrasında son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaşam sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır. Bununla birlikte, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz nedeniyle hastaların sürekli olarak kronik oksidatif stres durumunda kalmaları kanser riskinde artışa neden olabilir. Bu popülasyonda, kanser tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımları, normal böbrek fonksiyonlu hastalara göre oldukça dikkat ve özen gerektirmektedir. Bu hasta grubunda uygun olmayan dozda kemoterapi verilmesi veya hemodiyalize göre zamanlama yapılması, hem ilaç etkinliği ve tedavi cevabı yönünden hem de ilaç toksisitesi yönünden önemli ayrıntılardır.

Birçok sitotoksik ilacın önemli oranda idrar yoluyla atılması, renal klirensin azalması ile birlikte ilacın aktif veya değişmemiş metabolitlerinin kanda birikmesine ve fatal toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu yazıda sık kullanılan sitotoksik ilaçların böbrek yetmezliğinde kullanımı tartışılmıştır. Daha az kullanılan Mitomisin C gibi ilaçların kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı bilgi vardır. Böbrek yetmezliğinde sitotoksik ilacın dozunun azaltılması ile nefrotoksitenin birbirinden ayrı değerlendirilmesi önemlidir. Kemoterapiye bağlı gelişen nefrotoksosite ayrı bir konudur. Hemodiyaliz hastalarında nefrotoksosite artık önemli olmakla birlikte, bu hastalar doza bağlı yan etkiler açısından belirgin risk taşır. Bu nedenle HD hastalarında dikkatli doz ayarması ve optimal dozun uygulanması, sitotoksik ilaçların yan etkilerini azaltması açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Lin HF, Li YH, Wang CH, Chou CL, Kuo DJ, Fang TC. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1585-90.
2. Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol* 2002;33:121-6.
3. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-31.
4. Rowland M, Tozer T. editors. *Dialysis in Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.p.245-8
5. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. *Pharmacokinetic and therapeutic considerations*. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:362-79.
6. Launay-Vacher V, Izzedine H, Baumelou A, Deray G. FHD: an index to evaluate drug elimination by hemodialysis. *Am J Nephrol* 2005;25:342-51.
7. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376-84.
8. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34.
9. Launay-Vacher V, Karie S, Deray G. *GPR Anticancéreux*. 4th edition. Paris, France: MEDITIONS International; 2009.
10. Iyer L, Ratain MJ. 5-fluorouracil pharmacokinetics: causes for variability and strategies for modulation in cancer chemotherapy. *Cancer Invest* 1999;17:543-4.

11. Akiyama S, Nakayama H, Takami H, Gotoh H, Gotoh Y. Pharmacodynamic study of the Saltz regimen for metastatic colorectal cancer in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy* 2007;53:418-21.
12. Ohnishi T, Kanoh T, Shiozaki K, Kimura Y, Iwazawa T, Tono T, et al. [FOLFOX 4 in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34:1299-302.
13. Dhillon S, Scott LJ. Capecitabine: in advanced gastric or oesophagogastric cancer. *Drugs* 2007;67:601-10.
14. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:225-34.
15. Hiraike M, Hiraki Y, Misumi N, Hanada K, Tsuji Y, Kamimura H, et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a hemodialysis patient with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:845-8.
16. Li YF, Fu S, Hu W, Liu JH, Finkel KW, Gershenson DM, et al. Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:739-63.
17. Chatelut E, Rostaing L, Gualano V, Vissac T, De Forni M, Ton-That H, et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron* 1994;66:157-61.
18. Tanabe N, Goto M, Morita H, Gotu T, Inagaki J, Yamanaki N, et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-dichlor-platin in a hemodialysis patient. *Cancer Invest* 1991;9:629-35.
19. Watanabe R, Takiguchi Y, Moriya T, Oda S, Kurosu K, Tanabe N, et al. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88:25-30.
20. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1135-64.
21. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61:1495-501.
22. Mencoboni M, Olivieri R, Vannozzi MO, Schettini G, Viazzi F, Ghio R. Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy* 2006;52:147-50.
23. Hochegger K, Lhotta K, Mayer G, Czejka M, Hilbe W. Pharmacokinetic analysis of docetaxel during haemodialysis in a patient with locally advanced non-small cell lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:289-90.
24. Gabizon A, Catane R, Uziely B, Kaufman B, Safra T, Cohen R, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994;54:987-92.
25. Yoshida H, Goto M, Honda A, Nabeshima T, Kumazawa T, Inagaki J, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and its active metabolite in patients with normal renal function and in patients on hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:450-4.
26. Weenen H, Lankelma J, Penders PG, McVie JG, ten Bokkel Huinink WW, de Planque MM, et al. Pharmacokinetics of 4'-epi-doxorubicin in man. *Invest New Drugs* 1983;1:59-64.
27. Holthuis JJ, Van de Vyver FL, van Oort WJ, Verleun H, Bakaert AB, De Broe ME. Pharmacokinetic evaluation of increasing dosages of etoposide in a chronic hemodialysis patient. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1279-82.
28. Inoue A, Saijo Y, Kikuchi T, Gomi K, Suzuki T, Maemondo M, et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* 2004;15:51-4.
29. D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M, Urso R, Cavalli F, Mangioni C, et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res* 1986;46:2566-71.
30. Suzuki S, Koide M, Sakamoto S, Matsuo T. Pharmacokinetics of carboplatin and etoposide in a haemodialysis patient with Merkel-cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:137-40.
31. Masumori N, Kunishima Y, Hirobe M, Takeuchi M, Takayanagi A, Tsukamoto T, et al. Measurement of plasma concentration of gemcitabine and its metabolite dFdU in hemodialysis patients with advanced urothelial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:182-5.
32. Kiani A, Köhne CH, Franz T, Passauer J, Haufe T, Gross P, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:266-70.
33. Ide H, Satou A, Hoshino K, Yasumizu Y, Uchida Y, Tasaka Y, et al. Successful management of metastatic urothelial carcinoma with gemcitabine and Paclitaxel chemotherapy in a hemodialysis patient. *Urol Int* 2011;87:245-7.
34. Stemmler J, Weise A, Hacker U, Heinemann V, Schalhorn A. Weekly irinotecan in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure. *Onkologie* 2002;25:60-3.
35. Fujita K, Sunakawa Y, Miwa K, Akiyama Y, Sugiyama M, Kawara K, et al. Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab Dispos* 2011;39:161-4.
36. Gauthier E, Gimonet JF, Piedbois P, Rostoker G, Buisson C, Ben Maadi A, et al. (Effectiveness of hemodialysis in a case of acute methotrexate poisoning). *Presse Med* 1990;19:2023-5.
37. Ohnishi T, Kanoh T, Shiozaki K, Kimura Y, Iwazawa T, Tono T, et al. [FOLFOX 4 in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34:1299-302.
38. N. Janus, J. Thariat, H. Boulanger, G. Deray, V. Launay-Vacher. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Annals of Oncology* 2010;21:1395-403.
39. Baur M, Fazeny-Doerner B, Olsen SJ, Dittrich C. High dose single-agent paclitaxel in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer: a case report with pharmacokinetic analysis and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:564-70.
40. Mori M, Takeda E, Sakai K, Nishida Y, Tamura K, Akedo I, et al. [A case of non-small cell lung carcinoma successfully treated with carboplatin and weekly paclitaxel under renal dysfunction]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:2061-4.
41. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:450-62.