

CHEMOTHERAPY IN HEMODIALYSIS: WHAT DOSE AND WHEN?

M. Layachi^{1*}, S. Baldé², M. L. Sow³, A. Bahadi⁴, D. Kabbaj⁴ and S. Lkhoyaali⁵¹Service d'Oncologie Médicale, Centre d'oncologie d'Al Hoceima, Al Hoceima.²Institut Juliot Curie, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar.³Centre d'Oncologie de Nouakchott, Nouakchott.⁴Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale, HMIMV, Rabat.⁵Service d'Oncologie Médicale, Institut National d'Oncologie Moulay Abdellah, Rabat.

*Corresponding Author: M. Layachi

Service d'Oncologie Médicale, Centre d'oncologie d'Al Hoceima, Al Hoceima.

Article Received on 23/03/2022

Article Revised on 13/04/2022

Article Accepted on 03/05/2022

ABSTRACT

Resume: Alors que les taux de survie des patients cancéreux se sont améliorés au cours des dernières décennies, un nombre croissant de ces patients ont ou vont développer une maladie rénale liée au cancer ou à son traitement. Plusieurs complications rénales peuvent survenir et notamment l'insuffisance rénale terminale. De ce fait les oncologues et les néphrologues sont de plus en plus amenés à prendre en charge des patients hémodialysés atteints de cancer. Les agents anticancéreux sont de plus en plus nombreux et efficaces mais ces médicaments sont souvent métabolisés et/ou éliminés par le rein ce qui perturbe leur pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale. Malheureusement, cette population est souvent exclue des essais cliniques et les données pharmacocinétiques en hémodialyse sont rarement disponibles. Ainsi les cliniciens se basent souvent sur des cas cliniques rapportés dans la littérature et des données pharmacologiques pour adapter leurs prescriptions. Nous avons essayé, à travers cette revue de la littérature, de revoir la prescription des molécules les plus utilisées chez cette population particulière de patients pour garantir l'efficacité du traitement anticancéreux et réduire les effets secondaires parfois fatals.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale terminale constitue un problème majeur de santé publique au Maroc. Son incidence est en augmentation selon le registre MAGREDIAL « Maroc Greffe Dialyse ». ^[1] Elle était de 162 nouveaux patients par million d'habitants (ppmh) en 2005. ^[2] et va probablement atteindre 500 ppmh dans vingt ans. ^[3] De plus, le progrès des techniques de suppléance a permis une amélioration significative de la survie des patients en insuffisance rénale terminale. Pour ces raisons, les néphrologues sont de plus en plus confrontés à d'autres pathologies chroniques y compris le cancer. En France, selon les études IRMA 1 et 2 incluant respectivement 4684 et 4945 patients cancéreux, l'insuffisance rénale a été retrouvée chez 12% des patients, ^[4,5] des taux similaires ont été rapportés dans d'autres études observationnelles. ^[6,7]

La gestion de la maladie cancéreuse chez l'hémodialysé rencontre de nombreuses problématiques: le dépistage est beaucoup plus complexe et le diagnostic est souvent tardif mais c'est surtout le traitement qui reste controversé quant à la posologie et le moment d'administration. La pharmacocinétique des traitements anticancéreux est largement modifiée par l'insuffisance rénale à laquelle s'ajoute la clairance en dialyse qui varie en fonction du mode d'épuration et le filtre utilisé.

À travers cette revue de la littérature nous avons essayé de répondre à ces nombreuses questions.

Pharmacocinétique des médicaments chez l'hémodialysé:

Le devenir du médicament est contrôlé essentiellement par deux organes: le rein et le foie. Une insuffisance rénale établie induit des modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. ^[8] Toute atteinte de la fonction rénale, même débutante, modifie l'élimination rénale du médicament; néanmoins, d'autres étapes pharmacocinétiques peuvent être altérées:

- **L'absorption digestive:** La modification du pH gastrique observée en cas d'insuffisance rénale chronique altère l'état d'ionisation de certains médicaments. Par contre, l'atteinte de l'intégrité intestinale et l'inflammation chronique entraîneraient une augmentation de l'absorption de ces médicaments. ^[9,10]
- **L'effet de premier passage hépatique:** Il semble que l'insuffisance rénale diminue l'ampleur de ce processus ^[11] par une baisse de l'activité/vitesse des enzymes hépatiques et éventuellement par une baisse de l'activité/vitesse des cytochromes intestinaux. ^[8,12]
- **La fixation aux protéines plasmatiques:** La dénutrition et l'hyper-catabolisme protidique

s'accompagnent d'une hypoprotidémie. Cette baisse de la concentration des protéines plasmatiques augmente la fraction libre du médicament présent dans le plasma avec un risque de toxicité pour les médicaments fortement liés aux protéines.^[13]

- **La distribution:** L'augmentation du compartiment extracellulaire par la rétention hydrique accompagnant l'insuffisance rénale est susceptible de modifier la distribution. De plus, les toxines urémiques entrent en compétition avec les médicaments au niveau des sites de fixation aux protéines.^[14]
- **L'élimination rénale:** Les conséquences d'une insuffisance rénale concernent les médicaments essentiellement éliminés par le rein sous leur forme inchangée active (ou sous forme de métabolite actif ou toxique). Ainsi l'adaptation posologique est nécessaire et peut être réalisée selon 3 méthodes :
 - Méthode de la dose : diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle entre deux cures de chimiothérapie ;
 - Méthode de l'intervalle : augmenter l'intervalle en conservant la même dose unitaire ;
 - Méthode mixte : modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire.

Les hémodialysés constituent un groupe particulier des patients en insuffisance rénale et qui posent un problème du choix du moment d'administration des cytotoxiques par rapport aux séances de dialyse: le risque est le passage du médicament dans le dialysat, et donc une épuration précoce de la dose administrée et une inefficacité du traitement. Par contre, le retard d'élimination peut être à l'origine d'une accumulation du médicament entre deux séances d'hémodialyse, et d'une potentielle toxicité liée à l'exposition prolongée. Ainsi, il sera nécessaire, chez le patient hémodialysé, de connaître la proportion du médicament éliminée lors d'une séance d'épuration extra-rénale afin de déterminer le moment de prise du médicament.

En hémodialyse, la clairance des médicaments se fait essentiellement par diffusion et dépend de la durée et de la fréquence des séances, du débit sanguin et du dialysat, des propriétés physico-chimiques de la membrane utilisée et des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament en particulier sa liposolubilité et son degré de liaison protéique. La détermination de cette clairance est théoriquement possible grâce au dosage du médicament à l'entrée (Ca) et à la sortie du dialyseur (Cv) en se basant sur le débit sanguin (DPS) mais elle reste peu utilisée en pratique clinique :

Clairance du médicament en ml/min = [(Ca-Cv) x DPS]/ Ca

Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées en oncologie:

➤ Les sels de platine:

- Cisplatine

La toxicité rénale du cisplatine est une complication fréquente, contre-indiquant son utilisation en cas d'insuffisance rénale. Le stade de l'insuffisance rénale terminale n'expose plus à cette toxicité mais il favorise les autres atteintes notamment hématologiques et neurologiques. Le cisplatine a été utilisé chez l'hémodialysé à dose réduite de 50% dans la plupart des cas cliniques retrouvés dans la littérature relativement ancienne^[15,16] mais les études pharmacocinétiques ont pu démontrer que l'utilisation de la dose habituelle avant la séance d'hémodialyse est sans risque avec une toxicité comparable aux patients à fonction rénale normale.^[17,18] Malgré ces données, le cisplatine doit être administré après la séance d'hémodialyse avec une réduction de dose de 50% selon des recommandations plus récentes.^[19]

- Carboplatine:

Le carboplatine est un médicament à élimination principalement rénale (95% de la dose administrée). Les études pharmacologiques ont démontré que sa concentration dans les premières 24 heures après l'administration chez l'insuffisant rénal est comparable aux patients à fonction rénale normale mais après, le risque de surdosage est plus important d'où l'intérêt de l'épuration par dialyse.^[20,21] Pour ces raisons, de nombreuses études ont suggéré la perfusion de carboplatine 24 heures avant la séance d'hémodialyse pour réduire la toxicité surtout hématologique.^[22] La formule de Calvert est la plus utilisée pour le calcul de dose et de nombreux calculateurs sont disponibles en ligne.^[23] D'autres auteurs recommandent une dose totale (en mg) de 25 x AUC et que la dose soit administrée après l'hémodialyse.^[19]

- Oxaliplatine:

Comme les autres sels de platine, l'oxaliplatine est éliminé majoritairement par le rein ce qui perturbe sa pharmacocinétique en cas d'altération de la fonction rénale. Son efficacité et son innocuité n'ont été rapportées que rarement dans la littérature. Certains experts recommandent une réduction de la dose de 30% en cas d'hémodialyse,^[19] bien que d'autres suggèrent que cela n'est pas nécessaire si le médicament est administré juste avant la séance d'hémodialyse avec un intervalle de trois semaines entre deux cures de chimiothérapie.^[24]

➤ Les taxanes:

- Docétaxel

Le docétaxel est un agent anti-microtubules, métabolisé principalement par le foie et éliminé dans la bile avec une élimination rénale de moins de 7%. Sur le plan théorique, son utilisation est donc possible à dose habituelle chez les patients en insuffisance rénale. Cependant, on ne retrouve que de rares cas dans la littérature utilisant cette molécule chez les patients

hémodialysés.^[25,26] Le docétaxel a été utilisé avec succès chez un patient suivi pour un cancer bronchique ayant développé une insuffisance rénale terminale après deux cures de gemcitabine – cisplatine. A dose habituelle de 65mg/m², la concentration plasmatique du médicament baisse après injection à une vitesse comparable aux patients à fonction rénale normale.^[25]

- Paclitaxel

L'élimination du paclitaxel est principalement fécale et le rein ne participe qu'à 10% de sa clairance.^[27] Son utilisation chez l'hémodialysé a été rapportée dans deux cas d'adénocarcinome de l'ovaire.^[28,29] et un seul cas de cancer gastrique^[30] et qui ont conclu que la pharmacocinétique du paclitaxel n'est pas altérée par l'insuffisance rénale. Comme le docétaxel, le paclitaxel n'est pas dialysable et on peut donc l'utiliser, à doses standards, avant ou après la séance.^[31]

➤ Les antimétabolites:

- 5-fluorouracile (5FU):

Le 5FU est éliminé principalement par le foie et est sécrété dans la bile.^[32] Selon certains auteurs, aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez l'hémodialysé.^[33] D'après un cas clinique intéressant, les investigateurs ont suivi la concentration plasmatique du 5FU avant et après la séance d'hémodialyse chez un patient de 58 ans suivi pour un adénocarcinome rectal métastatique [34]. Le patient a reçu dans le cadre du protocole FOLFOX, un bolus de 200mg/m² (soit 347mg dose totale) puis 1200mg/m² (2080mg) en perfusion continue sur 46 heures, les auteurs ont retrouvé que la concentration du 5FU baisse rapidement pour devenir indétectable après 72 heures. Aucun effet indésirable n'a été détecté même après augmentation de la dose de 80%. Le même constat a été rapporté par d'autres auteurs, ce qui confirme que le 5FU peut être utilisé après la séance d'hémodialyse.^[35,36]

- Capécitabine:

La capécitabine, une drogue appartenant à la famille des fluoropyrimidines, est métabolisée, après absorption digestive, par le foie et éliminée par les urines à 95,5%. En se basant sur une étude de phase II incluant 4 patients atteints d'insuffisance rénale sévère, le laboratoire producteur a contre-indiqué l'utilisation de la capécitabine chez ces patients vu la fréquence élevée des toxicités de grade 3 et 4.^[37]

Cependant, Jhaveri et al ont évalué l'utilisation de ce médicament chez 12 patients avec une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min (dont deux patients hémodialysés) à dose réduite de 50% avec une bonne tolérance.^[38] Avec une surveillance étroite et une adaptation de la posologie en fonction de l'incidence et la gravité des effets secondaires, certains suggèrent que la capécitabine peut être administrée en toute sécurité aux patients présentant une insuffisance rénale sévère, s'il n'y a pas d'autres alternatives à son utilisation y compris ceux sous hémodialyse.

- Gemcitabine:

La gemcitabine est éliminée à moins de 10% par le rein. Par contre, son métabolite par déamination, le difluorodeoxycytidine l'est à 90%. L'élimination par hémodialyse de la gemcitabine est minime selon Masumori et al.^[39] De ce fait l'utilisation de cette drogue est possible en hémodialyse à la dose de 1000 mg/m² à condition de la prescrire 6 à 12 heures avant la séance pour minimiser les effets potentiellement toxiques de ses métabolites.^[19,40]

- Méthotrexate:

Le méthotrexate, éliminé principalement par le rein, est particulièrement reconnu par sa néphrotoxicité. Il ne doit pas être administré en cas d'insuffisance rénale quand la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min et son utilisation même à très faible dose peut être fatale comme l'ont rapporté certains auteurs.^[41] À cause de la forte liaison aux protéines plasmatique, l'élimination du médicament par hémodialyse est incomplète.^[42]

La plupart des auteurs contre-indiquent donc l'administration du méthotrexate à haute dose en cas d'insuffisance rénale terminale. Pour les patients recevant du méthotrexate à faible dose par voie orale, certains recommandent une réduction de la dose de 50 à 75% après la séance en utilisant des membranes de haute perméabilité.^[19,43,44]

➤ Les alkylants:

- Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est indiqué comme immunosuppresseur dans les formes graves des maladies inflammatoires d'où son utilisation fréquente en oncologie. C'est un médicament à métabolisme hépatique et élimination principalement rénale nécessitant une adaptation posologique en plus d'une prévention à forte dose contre la cystite hémorragique.^[45] Etant éliminé par hémodialyse, le cyclophosphamide devrait être administré après la séance d'hémodialyse avec une dose réduite de 25%.^[19,46] L'utilisation du mesna n'a pas d'intérêt chez l'hémodialysé anurique car ce médicament est métabolisé par le rein et rapidement éliminé dans les urines sous forme active.

➤ Les antitopoisomérases II :

- Etoposide:

L'étoposide est éliminé à 40% par le rein^[47] d'où la nécessité théorique de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale. Cependant, plusieurs études ont démontré que la pharmacocinétique de cette molécule est la même chez les patients hémodialysés que chez les patients à fonction rénale normale.^[17,48] D'autres ont retrouvé que la demi-vie du médicament était prolongée en cas d'insuffisance rénale avec une augmentation de la toxicité hématologique.^[49,50] Ainsi, on recommande de réduire la dose d'étoposide de 50% chez les patients en hémodialyse avant ou après la séance puisque ce médicament n'est pas dialysable.^[19,51]

- Doxorubicine et epirubicine:

Les données pharmacocinétiques des anthracyclines sont très limitées chez l'hémodialysé. Sur le plan théorique, ces molécules à élimination essentiellement fécale ne nécessitent aucune adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale. En absence d'études, certains auteurs proposent de perfuser les anthracyclines après la séance d'hémodialyse.^[19,51]

➤ Les antitopoisomérases I:

- Irinotécan

Le rein joue un rôle primordial dans l'élimination des métabolites de l'irinotécan. Son administration en cas d'insuffisance rénale terminale avec les mêmes doses que chez les patients à fonction rénale normale donne des effets secondaires fatals.^[52] Selon les recommandations nord-américaines, il est contre-indiqué de prescrire l'irinotécan chez les patients hémodialysés. Cependant, une revue des cas publiés suggère que des doses hebdomadaires de 50 à 80mg/m² sont généralement bien tolérées, alors que l'administration de doses standards supérieures à 125mg/m² est associée à des effets secondaires graves.^[53] Ainsi, certains auteurs suggèrent que les hémodialysés peuvent recevoir des doses initiales de 50 mg/m²/semaine, de préférence après ou en dehors des séances d'hémodialyse.^[19]

➤ Les vinca-alcaloïdes

Etant donné que les vinca-alcaloïdes ne sont éliminées qu'en faible partie par voie rénale,^[54] une réduction de la dose ne se justifie pas sur le plan pharmacocinétique chez les patients en insuffisance rénale. Les données cliniques restent rares malgré quelques cas publiés dans la littérature.^[55] D'après certains auteurs, la vinorelbine est bien tolérée par voie intraveineuse à la dose de 20 mg/m²/semaine après la séance d'hémodialyse.^[56]

CONCLUSION

L'administration des cytotoxiques chez les hémodialysés reste compliquée puisque le rein joue un rôle primordial dans le métabolisme et/ou l'élimination de la plupart de ces molécules. Ainsi leur pharmacocinétique est fortement perturbée en cas d'insuffisance rénale. Heureusement, grâce aux études pharmacologiques et la publication des cas cliniques, on comprend de plus en plus l'influence de cette insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la plupart de ces agents anticancéreux (tableau). Cette évolution permet de traiter le patient en hémodialyse de façon efficace tout en évitant les effets indésirables de ces médicaments parfois redoutables.

Tableau: Ajustement de la dose des cytotoxiques chez l'hémodialysé (adapté d'après^[19,57,58]).

médicament	Type	Dose	Timing
5FU	I.V	Dose standard	Après HD
Capécitabine	Oral	Pas de données, à éviter de préférence	Après HD (pas de données)
Carboplatine	I.V	Dose = AUC x (25 + 0)	Après HD
Cisplatine	I.V	Réduction de 50-75% mais carboplatine préférable	Après HD
Cyclophosphamide	Oral ou I.V	Réduction de 25%	Après HD
Docetaxel	I.V	65 mg/m ²	Avant ou après HD
Doxorubicine	I.V	Dose standard	Après HD
Epirubicine	I.V	Dose standard	Après HD
Etoposide	Oral ou IV	Réduction de 50%	Avant ou après HD
Gemcitabine	I.V	Dose standard	6 à 12h avant HD
Irinotécan	I.V	Pas de données (Protocole hebdomadaire ?)	Après HD
Methotrexate	Oral ou I.V	Réduction de 75% voire contre-indiqué	Après HD
Oxaplatine	I.V	Réduction de 30% voire contre-indiqué	Après HD
Paclitaxel	I.V	Dose standard	Avant ou après HD
vinorelbine	I.V	Réduction de 20 à 33%	Après HD
Melphalan	Oral	0,075 à 0,125 mg/kg/j pendant 4 jours	Après HD
	I.V	20 à 100 mg/m ² ou 1,25 à 2,5 mg/kg pendant 2 à 3 jours	Après HD
Ifosfamide	intermittent	1,13 à 2,25 g/m ² par jour et 3,75 à 7,5 g/m ² par cure	Après HD
	continu	3,75 à 6 g/m ²	
Fludarabine	I.V	15 mg/m ² /jour	Après HD
Cytarabine	I.V	Même dose sans dépasser 1g/m ² /j	Après HD

Hydroxyurée	I.V	2,5 à 25 mg/kg selon l'indication	Après HD
Raltitrexed	I.V	Contre-indiqué	-
Topotecan	I.V	Pas de données	-
Bléomycine	I.V	5 à 10 mg/m ²	Après HD

5-FU : 5-fluorouracile

HD: Hémodialyse

REFERENCES

1. Direction des Hôpitaux et des Soins Ambulatoires. Ministère de la Santé. Lettre Magredial n°, 2005; 2. <http://www.nephromaroc.ma>.
2. Benganem Gharbi M. Renal replacement therapies for end-stage renal disease in North Africa. *Clinical Nephrology*, 2010 ; 74(1) : S17-S19.
3. Belghiti Alaoui A. Les maladies non transmissibles : quels défis pour le Maroc ? 8ème Congrès National de Néphrologie, 2010 ; 18-20.
4. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. 2007; 15, 110(6): 1376-84.
5. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *SeminNephrol*, 2010; 30: 548-556.
6. Na SY. Chronic kidney disease in cancer patients: an independent predictor of cancer-specific mortality. *Am J Nephrol*, 2011; 33(2): 121-30.
7. Königsbrügge O. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res*, 2014; 134(1): 44-9.
8. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic changes in renal failure. *Presse Med*, 2001; 30: 597-604.
9. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep*, 1999; 1: 410-6.
10. Ryss ES, Lutoshkin MB. Changes in the large intestine in patients with chronic kidney failure. *Ter Arkh*, 1996; 68: 33-7.
11. Leblond FA, Petrucci M, Dubé P, et al. Downregulation of intestinal cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 1579-85.
12. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009; 65(8): 757-73.
13. V. Launay-Vacher, S. Karie, G. Deray. Maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique : focus sur les médicaments cardiovasculaires. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2008; 20, n° 5: 253-67.
14. Bowmer CJ, Lindup WE. Decreased drug binding in uraemia : effect of indoxylsulphate and other endogenous substances on the binding of drugs and dyes to human albumin. *BiochemPharmacol*, 1982; 31: 319-23.
15. Ono S, Miyazaki T, Nishikawa K, Watanabe K, Hisanaga S Etoposide and cisplatin combination chemotherapy in a patient with small cell lung carcinoma under artificial haemodialysis (in Japanese, English abstract). *Jpn J Cancer Chemother*, 1992; 19: 115 – 118.
16. Yanagawa H, Takishita Y, Bando H, Sumitani H, Okada S Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing haemodialysis. *Anticancer Res*, 1996; 16: 533 – 535.
17. R Watanabe1, Y Takiguchi*, 1, T Moriya1, S Oda2, K Kurosul, N Tanabe1, K Tatsumi1, K Nagao3 and T Kuriyama. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *British Journal of Cancer*, 2003; 88: 25 – 30.
18. Kurisu A, Hata T, Owada A. Full-dose chemotherapy for esophageal cancer patient under hemodialysis. *Nephron*, 2002; 92: 960.
19. 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: 1395-1403.
20. Shige-yuki O, Sakakibara T, Mase H et al. Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *J ClinPharmacol*, 1988; 28: 208-215.
21. Chatelut E, Rostaing L, Gualano V et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysisdependent renal insufficiency. *Nephron*, 1994; 66: 157-161.
22. A. Inoue, Y. Saijo, T. Kikuchi, K. Gomi, T. Suzuki, M. Maemondo, M. Miki, T. Sato, T. Nukiwa. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Annals of Oncology*, 2004; 15: 51-54.
23. MadhuMazumdar, Alex Smith, William P. Tong and Robert J. Motzer. Calvert's Formula for Dosing Carboplatin: Overview and Concerns of Applicability in High-Dose Setting *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92(17): 1434-1436.
24. Horimatsu T, Miyamoto S, Morita S, Mashimo Y, Ezo Y, Muto M, Chiba T Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011; 68(1): 263-266.

25. K Hochegger, K Lhotta, G Mayer, M Czejka, W Hilbe. Pharmacokinetic analysis of docetaxel during haemodialysis in a patient with locally advanced non-small cell lung cancer. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 290.
26. Mencoboni M, Olivieri R, Vannozzi MO et al. Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy*, 2006; 52: 147–150.
27. Longnecker SM, Donehower RC, Cates AE, Chen TL, Brundrett RB, Grochow LB, Ettinger DS, Colvin M. Highperformance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep*, 1987; 71: 53-59.
28. Tomita M, Kurata H, Aoki Y, Tanaka K, Kazama JJ. Pharmacokinetics of paclitaxel and cisplatin in a hemodialysis patient with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs*, 2001; 12: 485-487.
29. Jeyabalan N, Hirte HW, Moens F. Treatment of advanced ovarian carcinoma with carboplatin and paclitaxel in a patient with renal failure. *Int J Gynecol Cancer*, 2000; 10: 463-468.
30. Susumu Kawate, Izumi Takeyoshi, Yasuo Morishita. Pharmacokinetics of paclitaxel in a hemodialysis patient with advanced gastric cancer: A case report. *World J Gastroenterol*, 2006 ; 28; 12(32): 5237-5239.
31. Woo MH, Gregornik D, Shearer PD et al. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999; 43: 92–96.
32. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res*, 1987; 47: 2203–6.
33. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, Mani S, Ramanathan RK, Doroshow J, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J ClinOncol*, 2003; 21: 2664–72.
34. Yoshihisa Watayo, HidekazuKuramochi, Kazuhiko Hayashi*, Go Nakajima, HirotakaKamikozuru and Masakazu Yamamoto. Drug Monitoring During FOLFOX6 Therapy in a Rectal Cancer Patient on Chronic Hemodialysis. *Jpn J Clin Oncol*, 2010; 40(4) : 360–364.
35. Akiyama S, Nakayama H, Takami H et al. Pharmacodynamic study of the Saltz regimen for metastatic colorectal cancer in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy*, 2007; 53: 418–421.
36. Rebibou JM, Chauffert B, Dumas M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for esophageal carcinoma in a hemodialyzed patient. Long-term survival. *Nephron*, 1996; 74: 611–612.
37. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/xeloda_srh.pdf
38. Jhaveri KD, Flombaum C, Shah M, Latcha S. A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR <30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J Oncol Pharm Pract*, 2012; 18(1): 140-7.
39. Masumori N, Kunishima Y, Hirobe M 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: 182–185.
40. Matsuda M. Gemcitabine for patients with chronic renal failure on hemodialysis (abstract #15189). *J Clin Oncol*, 2007; 25: 15189.
41. Ellman MH, Ginsberg D. Low-dose methotrexate and severe neutropenia in patients undergoing renal dialysis. *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 1060–1061.
42. Liu WC, Chen HC, Chen JS. Clinical dilemma over low-dose methotrexate therapy in dialysis patients: a case report and review of literature. *Iran J Kidney Dis*, 2014; 8(1): 81.
43. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO et al. Effective removal of methotrexate by highflux hemodialysis. *Pediatr Nephrol*, 2002; 17: 825–829.
44. Golightly L, Teitelbaum I, Kizer TH, et al. (Eds), *Renal pharmacotherapy: Dosage adjustment of medications eliminated by the kidneys*. Springer, New York, 2013.
45. de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S et al. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet*, 2005; 44: 1135–1164.
46. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*, 2002; 61: 1495–1501.
47. Hande KR, Wedlund PJ, Noone RM et al. Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res*, 1984; 44: 379–382.
48. Ashizawa T, Iwahori T, Yokoyama T, Kihara Y, Konno O, Jyojima Y, Akashi I, Nakamura Y, Hama K, Iwamoto H, Segawa M, Takeuchi H, Hirano T, Nagao T. Irinotecanhydrochloride (CPT-11) in dialysis patients with gastrointestinal cancer, 2010; 64(1): 19-26.
49. Holthuis JJ, Van de Vyver FL, van Oort WJ et al. Pharmacokinetic evaluation of increasing dosages of etoposide in a chronic hemodialysis patient. *Cancer TreatRep*, 1985; 69: 1279–1282.
50. Joel SP, Shah R, Clark PI et al. Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 257–267.
51. Aronoff GM, Bennett WM, Berns JS, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*, 5th American College of Physicians, 2007.
52. Weenen H, Lankelma J, Penders PG et al. Pharmacokinetics of 4#-epidoxorubicin in man. *Invest New Drugs*, 1983; 1: 59–64.

53. Czock D, Rasche FM, Boesler B, Shipkova M, Keller F. Irinotecan in cancer patients with end-stage renal failure. *Ann Pharmacother*, 2009; 43(2): 363. Epub 2009 Feb 3.
54. Krikorian A, Rahmani R, Bromet M et al. Pharmacokinetics and metabolism of Navelbine. *Semin Oncol*, 1989; 16: 21–25.
55. Rollino C, Milongo R, Schaerer R, Cordonnier D. Vinorelbine therapy in a hemodialyzed patient. *Nephron*, 1992; 61(2): 232-3.
56. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*, 2009; 5: 450–462.
57. Lichtman SM, et al. 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.
58. Veronika Ballová, Mariano Provencio Pulla. *ESMO HANDBOOK OF CANCER TREATMENTS IN SPECIAL CLINICAL SITUATIONS*. ESMO Press, 2013.