



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research article

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11

### Onconephrology: Renal cancer

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### Citation:

Kolesnyk M. Onconephrology: Renal cancer. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78): 100-106. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11.

**Abstract.** *Renal cancer (RC) ranks eighth among the most prevalent oncopathologies, making it one of the most widespread types of cancer. Over the last decade, there has been an average annual increase in morbidity of 2 percent. RC is a collective term that encompasses parenchymal tumors and pelvis tumors with distinct histologic characteristics.*

*Renal cancer can appear in intact kidneys and cause additional damage except for the actual tumor process, or in patients with previously affected kidneys.*

*The main treatment option for renal cell carcinoma (RCC) is surgery, which can be performed through various approaches, including open-access surgery, laparoscopic surgery, and robotic-assisted surgery. These surgical techniques enable the performance of radical nephrectomy, partial nephrectomy, and cytoreductive nephrectomy. The selection of the surgical method and the extent of the intervention fall within the expertise of oncurologists.*

*Anti-angiogenic drugs, including tyrosine kinase inhibitors, humanized monoclonal antibodies, and immune checkpoint inhibitors, as well as mTOR inhibitors, are commonly utilized in the treatment of advanced-stage RCC (II-IV) or its relapse. However, it is important to note that these drugs possess considerable nephrotoxicity. Therefore, kidney status plays a crucial role in determining the appropriate treatment options, the dosage of antitumor drugs, and the potential nephrotoxicity associated with them, thereby becoming the main limiting factor affecting the quality and duration of life for RCC patients.*

*The present review focuses on the analysis of recent data concerning the issues mentioned above, primarily in relation to RCC, and provides recommendations for the investigation and treatment of this specific category of patients.*

**Key words:** *renal cancer, clear-cell renal cancer, chronic kidney disease, glomerulonephritis, tyrosine-kinase inhibitors, immune-checkpoint inhibitors*

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

© M. Kolesnyk, 2023.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: [director@inephrology.kiev.ua](mailto:director@inephrology.kiev.ua)



© Колесник М. О., 2023

УДК: 616.61-006

М. Колесник

**Онконефрологія: рак нирки**

ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

**Резюме.** Рак нирки (РН) одна з найпоширеніших пухлин (8 місце) серед усіх онкопатологій. Протягом останнього десятиріччя прискіп захворюваності становив, у середньому, 2% щорічно. Рак нирки – це збірний термін, який включає пухлини паренхіми та ниркової миски з різними гістологічними характеристиками.

РН може виникати в інтактних нирках і, окрім власне пухлинного процесу, викликати їх додаткові ураження або ж діагностуватись у хворих з раніше ураженими нирками.

Основним методом лікування хворих на нирково-клітинний рак (НКР) є хірургічний: відкритим доступом, лапароскопічно, з використанням робота і т.д., застосовуючи які здійснюють радикальну нефректомію, парціальну нефректомію, циторедуктивну нефректомію. Вибір методу та об'єм оперативного втручання є компетенцією онкоурологів.

Для лікування пацієнтів з II-IV стадією НКР також застосовують інгібітори тирозин кінрази, антирецепторні, гуманізовані, моноклональні антитіла, імунно- check point інгібітори, m-TOR інгібітори, які мають значний негативний нефротропний потенціал.

Виходячи з цього, стан нирок є визначальним для вибору методу лікування, дозування протипухлинних лікарських засобів, їх нефротоксичності і, таким чином, є лімітуючим фактором якості та тривалості життя хворих на НКР.

Ця робота присвячена аналізу останніх даних щодо вище перелічених проблем за наявності нирково-клітинного раку, найпоширенішої форми РН, та рекомендації стосовно обстеження і лікування таких пацієнтів.

**Ключові слова:** рак нирки, світлоклітинний рак нирки, хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, інгібітори тирозин кінрази, імунно-check point інгібітори.

Захворюваність на рак нирки (РН) щорічно збільшується і сьогодні він займає 8 місце серед усіх онкопроцесів [1].

Вплив РН загалом і нирково-клітинного раку (НКР) зокрема та методів їх лікування на стан нирок є складним і багатостороннім [2]. НКР нирки може виникнути в інтактній нирці або ж у нирках, які вже уражені (наприклад, ХХН обумовлена різними причинами). Більше того, чим вища ступінь ХХН, тим вища вираженість НКР [1]. Окрім цього, всі нині застосовувані методи лікування, як правило, негативно впливають на функціональний стан нирок.

Таким чином, виникає замкнене коло: НКР сам по собі може викликати додаткове ураження нирок (табл.3), навіть якщо вони були інтактними, додаткове ураження обмежує вибір оптимального методу лікування і як наслідок знижує його ефективність, що викликає прогресування НКР [1].

Рак нирки – збірне поняття, яке об'єднує пухлини паренхіми та пухлини ниркової миски.

**Класифікація РН**

1. Пухлини паренхіми
  - 1.1. Нирково-клітинний рак, фібро-, міо-, ліпо-, ангіосаркома, змішана пухлина Вільмса
  - 1.2. Вторинна (метастатична) пухлина нирки
2. Пухлини ниркової миски
  - Перехідно-клітинний рак, плоскоклітинний рак, слизово-гландулярний рак, саркома

За гістологічними характеристиками виділяють світлоклітинний 60–85%, папілярний 10–15%, хромофільний 7–14%, хромофобний 4–10%, онкоцитарний 2–5% та протоковий –2% НКР.

Окрім цього, НКР класифікується за розмірами пухлини, її розповсюдженістю та локалізацією метастазів.

T – первинна пухлина

T<sub>x</sub> – первинна пухлина не може бути оцінена

T 0 – нема ознак первинної пухлини

T 1 – пухлина < 7 см обмежена ниркою

T 1a – пухлина < 4 см

T 1b – пухлина > 4 см < 7 см

T 2 – пухлина > 7 см обмежена ниркою

T 2a – пухлина > 7 см ≤ 10 см

T 2b – пухлина > 10 см обмежена ниркою

T 3 – пухлина розповсюджена на крупні вени або за межі капсули нирки, але у межах фасції Герота

T 3a – розповсюджується на наднирник або паранефрій, але у межах фасції Герота

**Колесник Микола Олексійович****director@inephrology.kiev.ua**

T 3в – розповсюджується в ниркову або порожнисту вену нижче діафрагми

T 3с – розповсюджується в ниркову або порожнисту вену вище діафрагми

T 4 – пухлина виходить за межі фасції Герота з проростанням в наднирник

N – регіонарні лімфовузли

Nx – збільшені лімфовузли (л.в.) не можуть бути оцінені

N 0 – немає метастазування в регіонарні л.в.

N 1 – метастаз в 1 або декілька л.в.

M – віддалені метастази (в.м.)

M 0 – в.м. не визначаються

M 1 – визначаються в.м.

Залежно від розмірів пухлини (T), наявності метастазів у регіонарні лімфовузли (N) та віддалених метастазів визначають стадії раку нирки (табл. 1).

Таблиця 1

## Стадії РН

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3 T1; T2	Nx, N0, N1 N1	M0 M0
Стадія IV	T4	Будь-яка N	M0 M1

Дані кожного пацієнта з підозрою або встановленим РН, перед вибором методу лікування, необ-

хідно проаналізувати щодо наявності маркерів патологічних змін сечової системи (табл. 2).

Таблиця 2

## Маркери патологічних змін сечової системи (KDIGO 2012, адаптовано)

№	Маркер	Примітки
1	Протеїнурія/Альбумінурія	Протеїнурія >150мг/доб, альбумінурія >30 мг/доб, відношення альбумін/креатинін сечі (ВАК) $\geq 30$ мг/г; $\geq 3$ мг/ммоль
2	Зміни осаду сечі	Еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Патологічні зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги.
4	Патогістологічні зміни	Ознаки ізольованих пошкоджень клубочків, каналців, інтерстицію або їх поєднання
5	Структурні зміни, встановлені методами візуалізації нирок та сечових шляхів	Камені, гідронефроз, кісти, пухлини, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок, ретроперитонеальний фіброз і т.д.
6	Підвищення креатинемії більше верхньої межі норми або зниження рШКФ <60 мл/хв./1.73 м <sup>2</sup>	Поєднане з маркерами патологічних змін сечової системи або без них

Наявність хоча б одного з маркерів патологічних змін сечової системи вимагає визначення їх причин [3].

Для встановлення причин виявлених змін слід використовувати:

- дані анамнезу та клінічні прояви хвороби;
- визначення рівнів добової протеїнурії, альбумінурії, відношення альбуміну сечі до креатиніну сечі, еритроцитурії, лейкоцитурії;
- визначення концентрації креатиніну крові, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ, за показаннями, – екскреції креатиніну з сечею;

- виконання УЗД органів сечової системи, а за наявності показань оглядової рентгенографії нирок, екскреторної урографії, ретроградної пієлографії, цистографії, КТ, МРТ, магнітно-резонансної ангіографії (МРА), радіонуклідних досліджень;
- визначення концентрації електролітів сечі, крові, їх осмолярності, порушень кислотно-лужної рівноваги, рН сечі;
- за наявності показань, – черезшкірна, напіввідкрита або відкрита пункційна біопсія нирки, підшкірної клітковини, слизової оболонки ротової порожнини, прямої кишки.

Якщо з більшістю складових обстеження щодо маркерів ураження сечової системи лікарі знайомі, то відносно черезшкірної біопсії нирки, – інформованість недостатня.

Виконання біопсії нирки, включаючи зону пухлини, повинно розглядатись у разі появи або збільшення передіснюючої протеїнурії більше 1 гр/доб або раптового погіршення функції нирок, за неможливості верифікувати діагноз іншими способами та за умови, що це змінить об'єм лікування хворого [4, 6].

Окрім цього, повторна біопсія може бути корисною для оцінки довготривалих наслідків системної терапії або радіаційно індукованої нефротоксичності [4, 7].

У пацієнтів після успішного лікування і позитивним прогнозом, показання до біопсії нирки такі ж як у загальній популяції [4].

Аналіз попередніх даних та результатів виконання вище переліченого об'єму обстеження, поперше, відповідь на питання, РН виник у інтактній нирці чи на фоні передіснюючого їх ураження; по-друге, встановлені маркери патологічних змін сечової системи, обумовлені власне РН (включаючи додаткові ураження, які він здатен викликати (табл. 3) чи передуючими хворобами нирок; по-третє, якій стадії гострого пошкодження нирок (ГПН), гострої хвороби нирок (ГХН) або хронічної хвороби нирок (ХХН) відповідає наявний рівень креатиніну чи ШКФ.

Таблиця 3

### Гломерулярні ураження нирок, які викликає НКР [5]

1.	Хвороба мінімальних змін
2.	Мембрано-проліферативний гломерулонефрит
3.	Мезангіо-проліферативний гломерулонефрит
4.	IgA нефропатія
5.	Фокальний сегментарний гломерулосклероз
6.	Гломерулонефрит з напівмісяцями
7.	А амілоїдоз

Усе перелічене є важливим підґрунтям для вибору методу лікування конкретного хворого. Основним методом лікування хворих на нирково-клітинний рак (НКР) є хірургічний: відкритим доступом, лапароскопічно, з використанням робота

і т.д., здійснюють радикальну нефректомію (РН), парціальну нефректомію (ПН) або циторедуктивну нефректомію (ЦН). Вибір методу та його виконання є компетенцією онкоурологів (табл. 4).

Таблиця 4

### Лікування НКР

Стадія I	ПН нефректомія є методом вибору (відкрита, лапароскопічна, з використанням робота) [8]
Стадія II або III	РН або ПН Пембролізумаб у разі високого ризику рецидиву [9]
Стадія IV	ЦРН перед системною терапією
Стадія IV рецидив, наявність низького або середнього ризiku прогресування	Сунітініб, сурафеніб, пазопаніб, пембролізумаб, ніволумаб поєднаний з кабозантінібом [10, 16]
Стадія IV з високим ризиком прогресування	Темсіролімус, ніволумаб поєднаний з іпілімумабом [12]

ПН – парціальна нефректомія  
РН – радикальна нефректомія  
ЦРН – циторедуктивна нефректомія

Однак, хірургічне втручання у таких пацієнтів пов'язане з ризиком виникнення ГПН, його трансформації у ХХН, формування ГПН на фоні ХХН або прогресуванням останньої; частота залежить від наявності факторів ризику та адекватного

ведення хворого у до- інтра та післяопераційному періодах. Визначальними складовими уникнення таких ускладнень є мінімізація реалізації факторів ризику ГПН та здійснення максимально нефронозберігаючого втручання (табл. 5) [13-15].

Таблиця 5

**Складові скринінгу ХХН, факторів ризику ГПН та можливості їх корекції у хворих на РН перед оперативним втручанням**

Преоперативні складові	Встановлення наявності маркерів ураження сечо-вої системи (табл.2) та визначення стадії ХХН. Оцінка коморбідності: – передіснуюча ХХН – гіпертензія – цукровий діабет I або II типу – ожиріння	Лікування ХХН АГ <130/80 Hb1Ac ≤ 7% ВМІ 18,5-25
Інтраопераційні складові	Приоритезація застосування нефрон зберігаючих методик втручання, резекція нирки з пухлиною; абляція. Мінімізація теплової ішемії у разі ПН.	Привенція гіпотензії Не застосування нефротоксичних ЛЗ
Постоперативні складові	Визначення стадії ХХН та її прогресування або наявності ГПН (ізолю-ваної або на тлі ХХН). Морфологічна оцінка позапухлинних тканин нирки.	Лікування ХХН та/або ГПН АГ <130/80 Hb1Ac ≤ 7% ВМІ 18,5-25

Американська урологічна асоціація в 2009 році і Європейська асоціація урологів у 2010 році оприлюднили положення про те, що ПН слід розглядати як метод вибору для всіх пухлин нирок менше 7 см [4, 16].

Якщо це технічно можливо, то краще вдаватися до ПН, оскільки після неї частота ГПН є суттєво нижчою, ніж після РН, і є кращим хірургічним варіантом для збереження нефронної маси у хворих на НКР [17].

Що стосується ХХН, то після ПН 39% пацієнтів мали рШКФ нижче 60 мл/хв, що суттєво менше, ніж після РН [4].

У зв'язку зі значним збільшення у популяції кількості пацієнтів похилого віку з гіпертензією та цукровим діабетом, які у них є як основними при-

чинами ХХН (а вона, – незалежний фактор розвитку НКР), так і ризик-факторами злоякісного ураження нирок, вірогідність виникнення НКР суттєво збільшується [2, 5].

Вибір лікарського засобу (ЛЗ) для лікування пацієнтів з світлоклітинним нирково-клітинним раком нирки визначається переважно стадією хвороби та прогнозом [13].

За останнє десятиріччя для лікування НКР II-IV стадії або рецидиву були запропоновані антиангіогенні ЛЗ, мішенню яких є васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), до них відносяться інгібітори рецепторів тирозин кінази (VEGF-TKI) та антирецепторні гуманізовані моноклональні антитіла (Anti VEGF mab) (табл. 6) [18, 19].

Таблиця 6

**ЛЗ для лікування НКР II-IV стадії**

VEGF-TKI інгібітори	Ренальні прояви	Превенція і лікування
Sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib	ФСГС, ХМЗ ТМА, ↓ШКФ, ГПН	Зниження дози або відміна іАПФ, БКК
<b>Mab проти VEGFR,</b> Bevacisumab	ТМА, IgA ANCA ГН ФСГС/ХМЗ МН	зниження дози або відміна іАПФ, БКК
<b>Ab ICI PD-1B</b> Nivolumab <b>CTLA-4Bab</b> Ipilimumab <b>PD-L1Ab</b> Avelunab, atezolisumab	ГТН, ГТН, ХМЗ, ФСГС, анти ГБМГН, IgA ГН, МПА, люпус-подібний ГН, СЗГН	Відміна  Глюкокортикоїди
<b>m-TOR1</b> Everolimus, temsirolimus	ФСГС, МПГН,	іАПФ, якщо протеїнурія А1-2 ПФ та відповідна терапія, якщо ФСГС, МПГН

A – рівень альбумінурії

Анти ГБМ ГН – антитіла до гломерулярної базальної мембрани

ББК – блокатори кальцієвих каналів

ГПН – гостре пошкодження нирок

ГТН – гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит

ГТН – гострий тубулярний некроз

іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

IgA ГН – IgA гломерулонефрит

МН – мембранозна нефропатія

МПА – мікроскопічний поліангіїт

МПГН – мезангіо-проліферативний гломерулонефрит

ПФ – плазмаферез

ТМА – тромбоцитарна мікроангіопатія

ХМЗ – хвороба мінімальних змін

ФСГС – фокальний сегментарний гломерулосклероз

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Ab ICI PD-1B – immuno check point антитіла проти PDI

VEGF – ендотеліальний фактор росту

СЗГН – СЗ гломерулонефрит

CTLA-4Ab – антитіла до протеїна 4 асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами

Mab – антирецепторні моноклональні антитіла

PD-L1Ab – антитіла проти протеїна програмуючого смерть клітин

TKI – інгібітори тирозин кінази

m-TOR1 – інгібітор m-TOR

Вище перелічені Anti VEGF ЛЗ складають основу таргентної терапії пацієнтів з метастатичним НКР [2, 13, 19, 20].

Також широко застосовуються імунні check point інгібітори та рідше mToг інгібітори [19, 20].

Останнім часом перевагу віддають комбінації двох або навіть трьох ЛЗ. Схваленим FDA є комбіноване застосування PD-1B пембролізумабу та TKI ленватинібу, яке продемонструвало виживання без прогресування (PFS-progression free survival) 23,9 місяців порівняно з 14,7 місяців у разі поєднання ленватинібу – еверолімусу [1].

Поєднане застосування кабозантінібу, ніволумабу та іпіліумабу продемонструвало вищу ефективність та кращий профіль безпеки, ніж ніволумаб та іпіліумаб [21].

Таким чином, для поліпшення результатів лікування хворих на РН ідеальною є тристороння взаємодія онкоуролога, патоморфолога і онконефролога. Онкоуролог та онконефролог відповідають за вибір адекватної методики лікування, онконефролог оцінює наявність або ризику виникнення ГПН чи прогресування ХХН, визначає та контролює заходи з їх мінімізації залежно від обраного методу лікування на усіх його етапах, а патоморфолог аналізує неопластичну та позапухлинні тканини нирок отриманих інтраопераційно чи методом черезшкірної біопсії нирки [4].

З урахуванням даних останнього, онконефролог та онкоуролог визначають об'єм післяопераційного лікування, склад, частоту та тривалість моніторингу хворого у подальшому, дотримуючись діючих рекомендацій [4].

## Література (References):

1. Sharon Worcester. FDA Oks Pembo Plus Lenvatinib For First-Line in Kidney Cancer. Medscape [Internet]. Aug 12, 2021. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/956526> (Last accessed: 13.05.2023).
2. Bonilla M, Gudsoorkar P, Wanchoo R, Herrmann S, Jhaveri K. Onconephrology 2022: An Update. *Kidney* 360. 2023;4(2):258-271. doi: 10.34067/KID.0001582022.
3. Klasyfikatsiia khvorob sechovoi systemy. *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*. [Internet]. 2018; №1(57):4-24. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35/1-57-2018-pdf> (Last accessed: 13.05.2023). [In Ukrainian].
4. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The Intersections Between the Kidney and Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:47-77. doi: 10.3322/caac.21636.
5. Schmid M, Abd-El-Barr AE, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K Jr, Ruhotina N, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32:1259-1266. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.05.002.
6. Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology*. 2010;76(3):631-7. doi: 10.1016/j.urology.2009.11.087.
7. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391.
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al, for the KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursolon MT, Zurawski B, et al; CheckMate 9ER

- Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
10. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al.* Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219.
  11. *Smith ZL.* Current Status of Minimally Invasive Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2016;17:43. doi: 10.1007/s11934-016-0599-x.
  12. *Sachdeva K.* Renal Cell Carcinoma Treatment Protocols. Medscape. [Internet]. – Feb 18, 2022. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2007277-overview> (Last accessed: 13.05.2023).
  13. *Susie L.Hu.* The Nephrologist's Management of Renal Cell Carcinoma After Kidney Surgery. *Semin Nephrol.* 2020;40(1):59-68. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.12.007.
  14. *Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, Capasso G.* Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):70-83. doi: 10.1093/ckj/sfaa127.
  15. *Chang A, Finelli A, Berns JS, Rosner M.* Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):91-5. doi:10.1053/j.askd.2013.09.003.
  16. *Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al.* Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J.Urol.*2012;188:51-57. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
  17. *Jaimes EA.* Renal Toxicity of Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Nephrology.* 2020;40(1):49-58. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.12.006.
  18. *García-Carro C, Draibe J, Soler MJ.* Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity. *Nephron.* 2023;147(2):65-77. doi: 10.1159/000525029.
  19. *Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A.* The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet.* 2020;396: 277-87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30540-7.
  20. *Choueiri TK, Powles T, Albiges L, Burotto M, Szczylik C, Zurawski BT, et al., for the COSMIC-313 Investigators.* Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:1767-1778. doi: 10.1056/NEJMoa2212851.
  21. *Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al.* Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):71-90. doi: 10.6004/jncn.2022.0001.