



Rein et cancer

Kidney and cancer

W. DAILAMI*, I. HOUEM, L. BENAMAR

* wissal.dai@gmail.com

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale, CHU Ibn Sina-Rabat, Université Mohammed V, Rabat. Maroc

Résumé

L'atteinte rénale est une complication fréquente au cours du cancer. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic avec diminution du taux de survie. Il existe différents mécanismes d'atteinte rénale. Celle-ci peut être primitive par cancer rénal ou secondaire : métastase, infiltration néoplasique ou syndrome paranéoplasique. Ce dernier regroupe des atteintes glomérulaires, tubulaires et vasculaires. L'atteinte rénale peut également être due à une toxicité aux anticancéreux ou à des troubles hydro-électrolytiques de la maladie cancéreuse. Elle est souvent sous-estimée vu la pauvreté de la symptomatologie clinique, d'où l'intérêt de son dépistage par une évaluation de la fonction rénale et l'imagerie au cours du diagnostic et du suivi du cancer. Une prise en charge multidisciplinaire néphrologique, oncologique et radiologique permet un traitement précoce et adapté afin d'améliorer le pronostic du patient aussi bien rénal que général. Notre article vient mettre le point sur les différentes atteintes rénales au cours des cancers, leurs mécanismes physiopathologiques et leur démarche diagnostique.

Mots-clés : Cancer ; rein ; néphrotoxicité ; métastase ; syndrome paranéoplasique

Abstract

Renal impairment is a frequent complication among cancer patients. It's a major prognosis factor that lowers the survival rate. We distinguish different mechanisms of renal damage. The injury can be primary due to kidney cancer or secondary: metastasis, neoplastic infiltration, paraneoplastic syndrome. This syndrome includes glomerular, tubular and vascular injuries. Kidney damage can also be secondary to drug toxicity and hydroelectrolytic disorders. It's usually underestimated due to the discrete clinical symptoms. Therefore, the screening for kidney involvement is primordial by assessing kidney function and imaging during cancer diagnosis and follow up. A multidisciplinary care including oncologists, nephrologists and radiologists enables an adapted and quick treatment that improves the general and renal prognosis. Our work aims to sum up the different renal injuries among cancer patients, their different physiopathological mechanisms and their diagnostic approach.

Keywords: Cancer; kidney; nephrotoxicity; metastasis; paraneoplastic syndrome

Introduction

L'atteinte rénale au cours du cancer est fréquente [1]. Elle peut être primitive par cancer rénal ou secondaire : métastase ou syndrome paranéoplasique. Par ailleurs, elle peut aussi être dûe à une toxicité aux anticancéreux ou à des troubles hydro-électrolytiques de la maladie cancéreuse.

L'atteinte rénale au cours du cancer est un facteur de mauvais pronostic avec diminution du taux de survie [2].

Notre article vient mettre le point sur les différentes atteintes rénales au cours des cancers, leurs mécanismes physiopathologiques et leur démarche diagnostique.

Atteintes rénales primitives : cancer du rein

Le cancer du rein est la 13^{ème} néoplasie en terme de fréquence dans le monde [3]. Son incidence est de 1,3 % au Maroc [4].

Plusieurs facteurs de risque y sont impliqués : le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance rénale chronique [3, 5]. Il existe par ailleurs différentes maladies héréditaires prédisposant au cancer rénal. On distingue, parmi elles, la maladie de Von Hippel Lindau, le cancer papillaire héréditaire, la léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé et la sclérose tubéreuse de Bourneville [6].

Sur le plan histologique, les cancers les plus fréquents sont les carcinomes rénaux à cellules claires (80-90 %), suivis par les carcinomes tubulopapillaires (10 %) et les carcinomes chromophobes (5 %). Les tumeurs kystiques du rein ont un risque de malignité, souvent évalué par la classification de Bosniak. Ainsi, un Bosniak IV ou V a un risque accru de malignité [7].

Cliniquement, le cancer rénal est souvent asymptomatique (65 % des cas). Il peut se manifester par une hématurie isolée ou associée à des lombalgies

et une masse au niveau du flanc formant ainsi la triade classique. L'altération de la fonction rénale est fréquente [7].

L'examen de référence pour faire le diagnostic et le bilan d'extension des cancers du rein est le scanner thoraco-abdominal injecté. L'IRM et l'échographie de contraste sont indiquées dans certains cas particuliers [7].

La biopsie rénale (BR) n'est pas systématique. Le diagnostic histologique se fait par une biopsie extemporanée et/ou une néphrectomie. Selon les nouvelles recommandations de l'Association française d'Urologie, la BR est indiquée avant tout traitement systémique en absence de preuve histologique (tumeur non extirpable ou situation métastatique pour laquelle une néphrectomie n'est pas envisagée) [8].

La prise en charge thérapeutique dépend de l'extension de la tumeur et de son type histologique. Ainsi, on distingue le traitement chirurgical, le traitement par radiofréquence ou cryothérapie et les traitements anti-angiogéniques [8].

Atteintes rénales secondaires

Ces atteintes rénales sont secondaires à des métastases ou des infiltrations rénales par des cancers extra-rénaux ou encore à un syndrome paranéoplasique.

Métastases intra-rénales

Malgré l'importance du flux sanguin, les métastases intra-rénales sont relativement rares [9]. Elles sont associées aux mélanomes et tumeurs solides (poumon, sein, estomac, tumeurs gynécologiques, intestin et pancréas). Leur développement survient à un stade tardif de l'évolution du cancer primitif. Sur le plan clinique, elles peuvent rester longtemps asymptomatiques. De rares cas de compression de l'artère rénale avec HTA ou de la veine rénale avec thrombose sont décrits comme signes révélateurs [10].

Infiltration néoplasique du parenchyme rénal

L'infiltration survient au cours des hémopathies malignes à type de leucémie aigüe, lymphome de haut grade, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde. Il s'agit d'une infiltration spécifique du parenchyme rénal par les cellules malignes. Elle peut être nodulaire ou diffuse, uni- ou bilatérale. Le diagnostic est difficile quand elle est asymptomatique. Cependant, il est suspecté en cas d'insuffisance rénale avec de gros reins à l'imagerie, et confirmé par la biopsie rénale qui objective une infiltration diffuse et monomorphe du tissu interstitiel par les cellules malignes [10].

Syndrome paranéoplasique

Les manifestations rénales peuvent être secondaires à une sécrétion de produits dérivés des cellules tumorales dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique. Il regroupe les atteintes glomérulaires, tubulaires ou vasculaires.

Les glomérulopathies paranéoplasiques

La glomérulopathie paranéoplasique peut être concomitante à la découverte du cancer (52 % de cas) ou survenir au cours de son évolution, six à 12 mois après son diagnostic. Son évolution suit celle du cancer, avec disparition lors de la rémission et réapparition en cas de rechute tumorale [11].

Chaque type de cancer peut être associé à une glomérulopathie avec des pourcentages variables. Les figures 1 et 2 représentent respectivement les différentes associations des glomérulopathies avec les tumeurs solides et les hémopathies malignes. Le diagnostic repose sur l'histologie rénale [11].

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est la plus fréquemment associée aux cancers solides, alors que la glomérulopathie à lésions glomérulaires minimales est associée plus fréquemment aux lymphomes [11]. Parmi les autres glomérulopathies paranéoplasiques, on retrouve la néphropathie à IgA,

la glomérulonéphrite rapidement progressive qui peut s'associer à une vascularite à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles). La glomérulonéphrite membranoproliférative peut être observée en cas de gammopathie monoclonale, de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et d'une leucémie lymphoïde chronique [10].

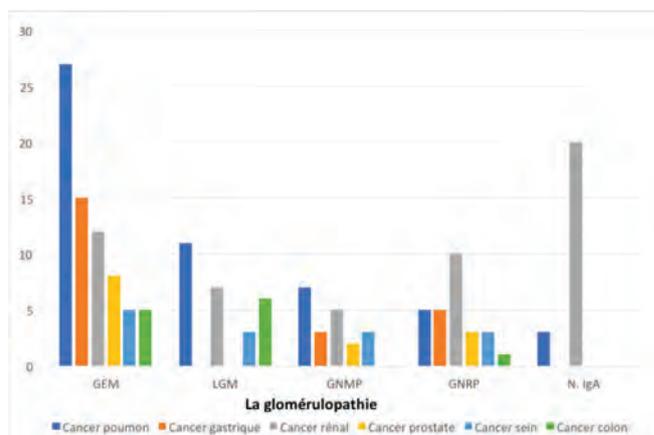


Figure 1 : Glomérulopathie paranéoplasique associée aux tumeurs solides [11]

GEM : Glomérulonéphrite Extra Membraneuse ; LGM : Lésion Glomérulaire Minimale ; GNMP : Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative ; GNRP : Glomérulonéphrite Rapidement Progressive ; N-IgA : Néphropathie à Immunoglobuline

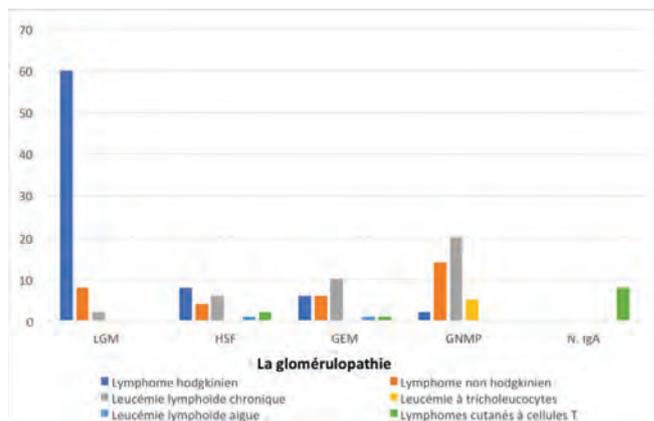


Figure 2 : Glomérulopathie paranéoplasique associée aux hémopathies [11]

LGM : Lésion Glomérulaire Minimale ; HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale ; GEM : Glomérulonéphrite ExtraMembraneuse ; GNMP : Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative ; N-IgA : Néphropathie à Immunoglobuline A

D'autres glomérulopathies liées aux immunoglobulines monoclonales sécrétées peuvent s'associer aux hémopathies. Selon le caractère et l'organisation

des dépôts on distingue les amyloses (AL et AH), les glomérulonéphrites fibrillaires non amyloïdes, la cryoglobulinémie, la glomérulonéphrite immuno-tactaïde et les maladies des chaînes légères, des chaînes lourdes ou des chaînes légères et lourdes [10].

Les tubulopathies paranéoplasiques

L'atteinte tubulaire est décrite en association avec des cancers solides ou des hémopathies malignes. Elle est secondaire à des précipitations intra-tubulaires dont le caractère et la localisation définissent trois entités :

- La tubulopathie myélomateuse, associée au myélome multiple, est secondaire à une précipitation de cylindres formés par l'interaction des chaînes légères monoclonales avec la protéine de Tamm-Horsfall dans la lumière du tubule distal. Elle doit être suspectée devant un patient suivi pour un myélome multiple ou devant une insuffisance rénale aigue du sujet âgé avec ou sans hypercalcémie [12].
- Le syndrome de Fanconi résulte de dépôts de chaînes léger kappa dans le compartiment endo-lysosomal du tube contourné proximal. Il est à rechercher en cas d'hémopathie à chaînes légères ou évoqué devant des signes biologiques de dysfonction tubulaire proximale [12].
- Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est la conséquence d'une destruction massive des cellules néoplasiques conduisant au relargage dans la circulation des composés intracellulaires. Cette destruction est souvent une conséquence de la chimiothérapie mais peut également survenir spontanément en particulier au cours des lymphomes peu différenciés ou des leucémies aiguës lymphoblastiques [13]. Ce processus est à l'origine de trouble métabolique exposant à une insuffisance rénale aigue (par précipitation de cristaux phosphocalciques ou par néphropathie uratique), des arythmies cardiaques, des convulsions ou une mort subite [14]. Ainsi, on distingue les SLT biologiques ou cliniques définis par les critères de Cairo et Bishop (Tableau I) permettant une classification avec six niveaux de gravité du grade 0 au grade 5 (Tableau II) [15]. L'incidence et la sévérité du syndrome de lyse tumorale dépendent de la masse tumorale, de la chimio-sensibilité et

du temps de dédoublement tumoral ainsi qu'une insuffisance rénale préalable qui limite la clairance spontanée des métabolites impliqués [14].

Tableau I : Définition du SLT biologique selon Cairo et Bishop [15]

| SLT biologique (entre J-3 et J+7 de la chimiothérapie) avec au moins 2 signes biologiques suivants apparus dans la même période de 24h | |
|--|--|
| Uricémie | ≥ 476 µmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur initiale |
| Kaliémie | ≥ 6 mmol/l ou augmentée de 25% par rapport à la valeur initiale |
| Phosphorémie | ≥ 1,45 mmol/l (adulte) ou 2,1 mmol/l (enfant) ou augmentée de 25% par rapport à la valeur initiale |
| Calcémie corrigée | Calcémie corrigée ≤ 1,75 mmol/l ou diminuée de 25% par rapport à la valeur initiale |
| SLT clinique = SLT biologique + au moins une complication clinique | |

Tableau II : Classification du SLT selon Cairo et Bishop [15]

| | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--------------------|-----------|-------------------|--|---|---|---------|
| SLT biologique | Absent | Présent | Présent | Présent | Présent | Présent |
| Créatininémie | ≤ 1,5 LNS | 1,5 LNS | > 1,5 à 3 LNS | > 3 à 6 LNS | > 6 LNS | Décès |
| Arythmie cardiaque | Aucune | Sans intervention | Intervention nécessaire mais non urgente | Symptomatique et non contrôlée médicalement ou technique-ment | Mise en jeu du pronostic vital | Décès |
| Convulsions | Aucune | Aucune | Brève, généralisée Contrôlée par des anti-épileptiques | Avec altération de la conscience, généralisée. Non contrôlée par les antiépileptiques | Prolongée, répétée ou difficile à contrôler : état de mal | Décès |

LNS = Limite Normale Supérieure

L'atteinte tubulaire peut être également due à une entité très rare qui est l'ostéomalacie oncogénique. Elle résulte d'une sécrétion tumorale, essentiellement par les tumeurs mésenchymateuses, du FGF23. Elle doit être évoquée devant une hypophosphatémie sévère, une hyperphosphaturie, une concentration sanguine effondrée en 1,25-(OH) vitamine D. Le traitement repose sur la prise en charge tumorale [16].

Les atteintes vasculaires

La micro-angiopathie thrombotique est une complication des cancers à un stade avancé, mais peut être également secondaire aux traitements anticancéreux (exemples : gemcitabine, anti-VEGF, ...). L'atteinte rénale est souvent prédominante, se



manifestant comme un syndrome hémolytique et urémique. La maladie peut se présenter de façon aiguë, brutale, ou retardée (des mois après le début d'un protocole de chimiothérapie). La biopsie rénale objective une thrombose des capillaires glomérulaires voire des artéioles. Le traitement peut comporter, en plus du traitement de la maladie causale, une corticothérapie avec des échanges plasmatiques [17].

Autres atteintes rénales

La néphrotoxicité médicamenteuse

La chimiothérapie classique, l'immunothérapie et les thérapies ciblées prolongent la vie des patients cancéreux. Cependant, ils ne sont pas dénués de complications rénales. Les mécanismes d'atteinte rénale sont divers avec des manifestations cliniques différentes (insuffisance rénale aiguë, troubles électrolytiques, acidobasiques, anomalie du sédiment urinaire, ...). Les différents médicaments couramment utilisés et les présentations cliniques et histologiques de leurs complications sont résumés dans le Tableau III [12].

La néphrotoxicité médicamenteuse est un facteur de mauvais pronostic, vu la nécessité d'interrompre ou de modifier le traitement ou de retarder les cures. Ainsi, tout facteur de risque sous-jacent, lié au patient (âge, sexe féminin, insuffisance rénale préexistante, comorbidité, troubles volémiques, transplantation rénale) ou aux médicaments (dose, durée, néphrotoxicité intrinsèque, prise simultanée de traitement néphrotoxique, ...) doit être pris en considération avant la prescription médicamenteuse [17].

Insuffisance rénale aiguë pré-rénale

L'insuffisance rénale fonctionnelle est multifactorielle chez les cancéreux. Ces patients développent souvent une hypovolémie secondaire à des déplétions volémiques, par pertes digestives ou un déficit d'apport oral (mucite), ou secondaire à un 3^{ème} secteur. L'insuffisance rénale peut être également due à un sepsis ou être d'origine médicamenteuse [18].

Insuffisance rénale aiguë obstructive

L'obstruction des voies excrétrices peut être intra-rénale par précipitation intratubulaire d'acide urique (dans le SLT) ou de médicaments (méthotrexate, aciclovir, ...). Mais le plus souvent, elle est extra-rénale secondaire à une compression des voies urinaires par la masse tumorale (vessie, utérus, rectum), soit par le biais d'adénopathies compressives dans le cadre d'un lymphome ou d'une fibrose rétropéritonéale. Le diagnostic repose sur l'imagerie. Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant une dérivation des urines avec prévention du syndrome de levée d'obstacle. Le pronostic dépend de la sévérité de l'atteinte rénale et de la durée de l'obstacle [2, 19].

Maladie rénale chronique et cancer

La maladie rénale chronique est liée de plusieurs façons au cancer dans les deux sens (Figure 3). Elle peut être la conséquence de l'évolution progressive des atteintes rénales cancéreuses (primitives ou secondaires), ou de la prise en charge tardive des complications (IRA obstructive, IRA fonctionnelle, trouble hydroélectrolytique, néphrotoxicité). A l'inverse, elle peut être un facteur de risque de cancer dont l'incidence augmente après les traitements de substitution (dialyse, transplantation rénale). Par ailleurs, les deux peuvent être associés en raison des facteurs de risque communs, en particulier des traitements toxiques [20].

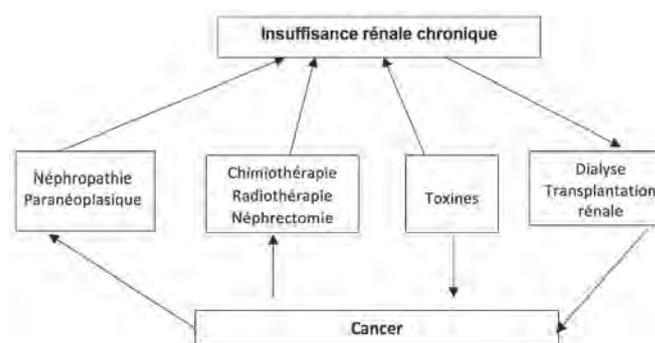


Figure 3 : Diverses voies reliant maladie rénale chronique et cancer [20]

Tableau III : Les différents médicaments couramment utilisés, les présentations cliniques et histologiques de leurs complications [19]

| Médicaments | Syndrome rénal clinique | Histologie rénale |
|---|--|---|
| Composés de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) | Chimiothérapie conventionnelle | |
| | - IRA - Hypomagnésémie - DIN - Tubulopathie proximale - Perte de sel | - NTA - MAT |
| Ifosfamide | - IRA - DIN - Tubulopathie proximale | - NTA |
| Méthotrexate | - IRA | - Néphropathie cristalline - NTA |
| Gemcitabine | - IRA - Hématurie/ protéinurie - HTA | - MAT |
| Mitomycine C | - IRA - Hématurie/ protéinurie - HTA | - MAT |
| Pemetrexed | - IRA - Tubulopathie proximale - DIN | - NTA - NIC |
| Nitrosureas | - IRC | NTIC |
| Anti VEGF (afibercept, bevacizumab) | Agents cancéreux ciblés | |
| | - IRA - HTA - Protéinurie | - NTA - MAT |
| Inhibiteur de la tyrosine kinase (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib) | - IRA - HTA - Protéinurie | - HSF - MAT - NTIA - NTA |
| Inhibiteur BRAF (dabrafenib, vemurafenib) | - IRA - Troubles électrolytiques | - NTIA - NTA |
| Inhibiteurs ALK (crizotinib) | - IRA - Trouble électrolytique - Microkystes rénaux acquis | - NTIA - NTA |
| Inhibiteur EGFR (cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab) | - Hypomagnésémie - Hypokaliémie et hypocalcémie due à l'hypomagnésémie | - rien |
| Inhibiteur Bcr-abl tyrosine kinase (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib) | - IRA - IRC | - NTA |
| Rituximab | - IRA - SLT | - NTA - Néphropathie urique |
| Interféron (α , β , γ) | Immunothérapie | |
| | - IRA - Protéinurie néphrotique | - HSF - MAT |
| Interleukine 2 | - IRA - Syndrome de fuite capillaire | - Hémodynamique - NTA |
| lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) | - Syndrome de fuite capillaire - IRA - SLT - Troubles électrolytiques | - Hémodynamique - NTA - Néphropathie urique? |
| Inhibiteur CTLA-4 (ipifmunib, tremelimumab) | - IRA - Protéinurie | - NTIA - NTA - Glomérulonéphrite lupus-like - LGM - Glomérulonéphrite nérosante et vascularite - MAT |
| Inhibiteur PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) | - IRA - Protéinurie | - NTIA - NTA - LGM - HSF - Néphropathie à IgA - Glomérulonéphrite - nérosante et vascularite - Amylose AA - Anomalies électrolytiques |
| Inhibiteurs PD-L1 (atezolizumab, avelumab, duvalumab) | - IRA | - NTIA |
| Biphosphonates (pamidronate, zoledronate) | autres | |
| | - IRA - Syndrome néphrotique | - NTA - HSF - LGM |
| Sirolimus | - IRA - Protéinurie | - HSF |

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein-4; EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ; PD-1 : Programmed Death-1; PD-L1 : Programmed Death Ligand-1; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; IRA : Insuffisance Rénale Aigue ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique ; SLT : Syndrome de Lyse Tumorale ; DIN : Diabète Insipide Néphrogénique ; HTA : Hypertension Artérielle ; NTA : Nécrose Tubulaire Aigue ; MAT : Microangiopathie Thrombotique ; NIC : Néphrite Interstitielle Chronique ; NTIC : Néphrite Tubulo-Interstitielle Chronique ; NTIA : Néphrite Tubulo-Interstitielle Aigue ; HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale ; LGM : Lésion Glomérulaire Minimale



Conclusion

L'atteinte rénale secondaire au cancer ou au traitement anticancéreux est fréquente mais sous-estimée car souvent asymptomatique. Il est donc capital de la dépister par une évaluation de la fonction rénale et l'imagerie au cours du diagnostic et du suivi du cancer. Une prise en charge multidisciplinaire néphrologique, oncologique et radiologique permet un traitement précoce et adapté afin d'améliorer le pronostic du patient aussi bien rénal que général.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Launay-Vacher V, Porta C, Cosmai L. Introduction to the Journal of Onco-Nephrology. *Journal of Onco-Nephrology*. 2017;1(1):1-4.
- 2- Lam AQ, Humphreys BD. Onco-Nephrology: AKI in the Cancer Patient. *CJASN*. 2012;7(10):1692-700.
- 3- Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2011;60(4):615-21.
- 4- GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Morocco in 2020. 2020. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
- 5- Hunt JD, Van der Hel OL, McMillan GP et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114(1):101-8.
- 6- Patard JJ, Baumert H, Corréas JM et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein. *Progrès en Urologie*. 2010;20:S319-39.
- 7- Cerantola Y, Valerio M. Prise en charge des masses rénales. *Forum Médical Suisse*. 2017;17(41):878-85.
- 8- Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU. Actualisation 2018-2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie*. 2018;28(12):S3-31.
- 9- Lameire N. The kidney in oncology. *Acta Clinica Belgica*. 2007;62(3):141-54.
- 10- Thariat J, Vendrely B, Roca S et al. Renal involvement in cancer and renal paraneoplastic syndromes. *Bulletin du Cancer*. 2012;99(3):263-75.
- 11- Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):85-95.
- 12- Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1770-81.
- 13- Bouattar T, Flayou K, Byahia R et al. Néphrotoxicité des anticancéreux. Dans : *Cancer, données générales, diagnostic et traitement*. Sauramps médical. 2016;II :92.
- 14- Inauen R, Taverna C, Benz R. Syndrome de lyse tumorale. *Forum Med Suisse*. 2013;13(34):648-51.
- 15- Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome : new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol*. 2004;127(1):3-11.
- 16- Van der Rest C, Cavalier E, Colson L et al. Hypophosphatémie et ostéomalacie oncogénique. *Rev Med Suisse*. 2011;7:1630-3.
- 17- Rodrigues B, Anchisi S, Petignat PA et al. Néphrotoxicité des thérapies oncologiques. *Rev Med Suisse*. 2017;13:1055-8
- 18- Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2014;21(1):64-71.
- 19- Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA et al. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *Cancer J Clin*. 2021;71:47-77.
- 20- Stengel B. Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. *J Nephrol*. 2010;23(3):253-62.