

Toxicidade renal do cisplatinum

YTA YOFFE DE QUIRÓZ¹,
MARINEIDE PRUDENCIO DE CARVALHO LEITE¹,
LAVOISIER FRAGOSO DE ALBUQUERQUE¹

Unitermos: Toxicidade renal — Cisplatinum

Key words: Cisplatinum — Nephrotoxicity

RESUMO — Os autores apresentam a experiência do Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo na utilização do cisplatinum, enfatizando os aspectos da toxicidade renal da droga.

Neste estudo foram incluídos 31 pacientes portadores de tumores malignos com *clearance* de creatinina dentro dos valores normais. A droga foi administrada em 4 casos como monoquimioterapia, e nos demais casos integrando o esquema de poliquimioterapia. Todos os pacientes foram submetidos a um regime de hidratação prévia à administração da droga e em seguida à diurese forçada pela furosemida e manitol.

Dois fatores mostraram-se importantes como indicador da nefrotoxicidade: o *clearance* de creatinina e a diurese durante a infusão do cisplatinum. Todos os pacientes que durante a administração da droga apresentaram diurese inferior a 75ml/h evoluíram com redução do *clearance* de creatinina. O mesmo ocorreu com 5 dos 13 pacientes que apresentavam *clearance* de creatinina inferior a 100 ml/min à admissão. Sete de 20 pacientes que receberam dose cumulativa de cisplatinum de 350mg/m² apresentaram diminuição do *clearance* de creatinina sem aumento significativo dos níveis de creatinina.

INTRODUÇÃO

Fazendo experiências sobre o comportamento de cepas de *E. coli* submetidas à corrente elétrica alternada de baixa frequência, Rosenberg e col., em 1965, observaram a inibição da divisão bacteriana⁽³⁷⁾.

Estes investigadores descobriram que o fenômeno não era devido à presença da corrente elétrica e, sim, à presença no meio de cultura de compostos derivados dos eletrodos de platina. Os estudos posteriores mostraram

que estes compostos apresentavam ação antitumoral e, destes derivados inorgânicos, o cisplatinum era o mais potente. Este é composto de um átomo de platina ligado a dois átomos de cloro e dois radicais de amônio na posição cis do plano horizontal (cis-diaminodicloroplatinum, cisplatinum ou CDDP)⁽³⁸⁾.

Este composto mostrou ser útil em tumores experimentais⁽³⁰⁾ e no homem⁽⁴⁰⁾.

Seu mecanismo de ação ainda é discutido; há autores que afirmam que ele é um agente alquilante, enquanto que outros, como Rosenberg⁽³⁹⁾, propuseram a hipótese de que ele agiria unindo-se ao ADN que se encontra nas membranas, aumentando a antigenicidade dos tumores e melhorando a capacidade do sistema imune em controlar o crescimento tumoral.

Múltiplos esforços estão sendo realizados para entender a farmacologia, farmacodinâmica e a índole do efeito tóxico da droga. Estudos farmacocinéticos mostraram que, uma vez injetada a droga, ela se distribui amplamente em todo o organismo, à exceção do sistema nervoso central⁽³³⁾. O *clearance* plasmático é bifásico com T_{1/2} inicial de aproximadamente 30 min e T_{1/2} final de 58 a 73 horas. A droga deposita-se nos tecidos, principalmente em rim, fígado e intestinos, e esses depósitos podem ser comprovados após vários meses de sua administração⁽³⁰⁾. Vinte a 75% da droga administrada é excretada pela urina 24 horas após a infusão; o restante representa a droga ligada aos tecidos ou proteínas plasmáticas.

Trabalho recebido em 14.8.85. Aprovado para publicação em 4.10.85.

1. Ex-Residente do Hosp. A.C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

Desde os estudos preliminares, tanto em modelos animais⁽²⁸⁾, como em estudos fase I no ser humano, ficou evidente a toxicidade renal. A ototoxicidade, neurotoxicidade, gastrointestinal hepática e mielodepressão foram observadas à medida que a droga foi sendo usada mais amplamente; no entanto esses efeitos são bem menos severos⁽³⁰⁾.

Os estudos histológicos dos rins dos pacientes com nefrotoxicidade mostraram necrose focal, que afetava os túbulos contorcidos distais e coletores, e dilatação dos mesmos com formação de cilindros. O epitélio dos túbulos coletores apresentava-se achatado e com atipias celulares. Na fase aguda existia congestão no córtex e na medula⁽³⁾. Nesse estudo anatômico a alteração principal encontrava-se ao nível dos túbulos⁽²⁴⁾.

Fleming e col.⁽²¹⁾ dosaram a creatinina (C) e a beta-microglobulina (B) no plasma e na urina, a IgG e a albumina (A) na urina de pacientes submetidos à droga; observaram que a B, A e IgG urinárias aumentaram nos 5 dias posteriores ao tratamento, voltando aos níveis iniciais em duas semanas. O aumento da excreção de B é indicativo de *dano tubular*, porém o aumento na excreção de A e IgG reflete alterações na *filtração glomerular*.

Além da espoliação dos elementos acima citados, esses pacientes apresentam perda renal de magnésio, potássio e cálcio^(22,29,41,44).

O dano renal constituiu inicialmente uma limitação da dose a ser empregada e um obstáculo importante para o uso do CDDP; mas com o uso da hiper-hidratação prévia à administração da droga e do manitol para induzir a diurese, foi possível contornar esta dificuldade^(17,27,32,42).

Numerosas publicações analisam a efetividade do CDDP em diversos tumores. A efetividade do CDDP nos tumores não seminomatosos do testículo tem revolucionado seu tratamento. Essas neoplasias tinham prognóstico sombrio até pouco tempo atrás, e estão sendo atualmente controladas, falando-se até mesmo em cura^(9,17,18,23,35). Outro avanço importante obteve-se no tratamento do sarcoma osteogênico. Atualmente o uso do CDDP nestes casos, tanto em infusão intra-arterial como endovenosa, tem contribuído para aumentar o intervalo livre de doença e diminuir o aparecimento de metástases^(19,20). A droga mostra-se útil também nos casos de carcinoma de ovário⁽¹⁶⁾, carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço^(1,3,5,13,14), colo do útero⁽¹⁰⁾ e pênis⁽⁴³⁾. Sua ação antilástica está sendo avaliada nos casos de carcinoma de próstata⁽²⁾, bexiga⁽⁷⁾, pulmão não-*out-cell*⁽⁸⁾ e melanoma^(11,31).

Apesar de já estar bem estabelecido o papel do CDDP no tratamento de diversos tumores, observa-se que seu manuseio por equipes inexperientes tem promovido desastres terapêuticos que puseram os pacientes em risco de vi-

da por insuficiência renal aguda. O objetivo deste trabalho é mostrar nossa experiência na utilização da droga.

MATERIAL E MÉTODO

Vinte e seis pacientes do sexo masculino e cinco do feminino com idades compreendidas entre 19 e 68 anos, com média de 41 anos e mediana de 42 anos, foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram admitidos no Serviço de Clínica Médica entre fevereiro de 1981 e julho de 1982.

Na tabela 1 detalhamos os diagnósticos dos pacientes e os regimes de quimioterapia utilizados. Quatro pacientes foram submetidos à monoquimioterapia com CDDP em virtude de apresentarem contra-indicação para o uso da adriblastina; três eram portadores de sarcoma osteogênico e o quarto era portador de carcinoma metastático com tumor primário desconhecido.

Todos os pacientes foram submetidos a exames físico e laboratorial, que consistia de hemograma completo, dosagem de uréia e creatinina sanguíneas, urina tipo 1, *clearance* de creatinina (CC) corrigido para a superfície corporal, além dos exames necessários para o estadiamento da neoplasia e controle das demais drogas empregadas.

Foram admitidos para tratamento com CDDP apenas pacientes com valores de CC dentro da normalidade. Antes de cada ciclo de CDDP era repetido o CC, e se este se encontrava abaixo do valor normal não era administrada a droga.

Regime de hidratação — A pré-hidratação era iniciada 16 horas antes da infusão da droga. Inicialmente infundia-se durante 8 horas 1 litro de solução glicosada a 5% com 20ml de KCl 19,1% e 20ml de NaCl 20%, ao qual se seguia 1 litro de solução de NaCl 0,9% com 10ml de sulfato de magnésio a 10%.

Administração do cisplatino — A droga era infundida durante 6 horas em solução de NaCl 0,9% com 40mg de metoclopramida e 25mg de fenotiazina para minimizar os vômitos induzidos pelo CDDP⁽²⁵⁾. As doses de cisplatino usadas variaram entre 90mg/m² e 120mg/m² por dose a cada 21 dias.

Diurese e monitorização — A diurese era forçada com o emprego de 20mg de furosemida por via endovenosa após iniciada a infusão do CDDP. Terminada a administração do CDDP, o paciente recebia 250ml de manitol 20% por via endovenosa durante 2 horas. Durante as 24 horas seguintes eram infundidos 4 litros de solução glicosada 5% com KCl 19,1% e NaCl 20%. O paciente era monitorizado durante todo o período, com controle horário de diurese, pulso e pressão arterial.

RESULTADOS

Nove de 31 pacientes desenvolveram alterações dos valores do *clearance* de creatinina (CC). Em um caso houve elevação dos níveis de uréia e creatinina, fato que coincidiu com progressão do tumor e queda do estado geral da paciente (tabela 2).

Idade — A idade do paciente não teve influência no aparecimento da nefrotoxicidade.

Dose por ciclo — Três dos cinco pacientes que fizeram doses menores ou iguais a $100\text{mg}/\text{m}^2$ apresentaram diminuição dos valores do CC. Seis dos 26 pacientes que fizeram doses mais altas apresentaram toxicidade renal.

Dose cumulativa — Sete de 20 pacientes apresentaram diminuição do CC com dose cumulativa menor ou igual a $350\text{mg}/\text{m}^2$ (fig. 1).

TABELA 1
Diagnóstico e esquemas de quimioterapia

Diagnóstico	Nº de casos	Quimioterápico	Nº subtotal de casos
Testículo	9	VAcCB	10
Linfoepitelioma	1	CDDP	
Carcinoma da cabeça e pescoço	14	CBA	15
Fibrossarcoma	1	CDDP	
Sarcoma	4	A	4
Osteogênico		CDDP	
Carcinoma metastático	1	CDDP	1
Carcinoma de ovário	1	CA	1
		CDDP	

V (vinblastina), Ac (actinomicina D), C (ciclofosfamida), B (bleomicina), A (adriamicina), CDDP (cisplatino).

TABELA 2
Comportamento da função renal após CDDP
9/31 pacientes

Paciente	Nº ciclos	"Clearance" de creatinina* Prévio/Após (ml/min)	Creatininemia Prévia/Após (mg%)	Creatininúria Prévia/Após (mg%)
1	1	72	1,1 / 1,8	74
2	3	70/48	0,6/1,7	60/47
3	3	102/51	1/0,7	52/50
4	5	147/38	0,6/1,8	64/48
5	4	86/35	1,1/1,6	74/108
6	1	91/57	0,7/0,7	26/53
7	1	100/64	0,6/1	105/92
8	1	105/55	1,2/1,1	74/114
9	1	91/43	1,2/1,2	147/70

*"clearance" de creatinina corrigido para a superfície corpórea.

"Clearance" de creatinina — O valor do CC prévio ao tratamento foi maior que $100\text{ml}/\text{min}$ em 18 pacientes; destes, apenas três apresentaram redução dos níveis do CC durante o tratamento (16,6%). Dos 13 pacientes com CC igual ou inferior a $100\text{ml}/\text{min}$, 46,1% apresentaram nefrotoxicidade (figura 2).

Diurese durante a quimioterapia — A diurese horária variou entre 55ml e 300ml nos diferentes pacientes. Analisando a figura 3, vemos que aqueles pacientes que apresentaram diurese menor que $75\text{ml}/\text{h}$ desenvolveram nefrotoxicidade.

Nefrograma isotópico — Este estudo não foi realizado rotineiramente em nossos pacientes; apenas nove pacientes o realizaram, quatro deles antes de iniciado o tratamento e cinco após vários ciclos de quimioterapia.

Os nefrogramas realizados antes do tratamento com CDDP mostraram-se normais em dois casos e com curva de exclusão funcional unilateral nos outros dois. Estes últimos eram portadores de extensas massas tumorais abdominais. Dos quatro exames solicitados após o aparecimento da nefrotoxicidade, três mostraram alterações na concentração e eliminação do contraste bilateral.

DISCUSSÃO

O trabalho de Rossof, publicado em 1972, tinha o objetivo de determinar quais doses de CDDP eram nefrotóxicas e como se expressava esta nefrotoxicidade na espécie humana, já que os trabalhos experimentais com animais demonstraram que a droga induzia insuficiência renal, coma e óbito por uremia⁽²⁸⁾. Rossof usou nove dosagens diferentes da droga, desde $7,5\text{mg}/\text{m}^2$ até $200\text{mg}/\text{m}^2$, concluindo que a nefrotoxicidade surgiu com dose igual a $50\text{mg}/\text{m}^2$; 24% dos pacientes apresentaram dano renal com aquela dosagem, 61% com dose de $100\text{mg}/\text{m}^2$ e o paciente que recebeu $200\text{mg}/\text{m}^2$ necessitou de diálise⁽⁴⁰⁾.

Estudos foram desenvolvidos a fim de diminuir o dano renal. Em 1975, Piel relatou que o uso da hidratação endovenosa pré e pós-administração do CDDP tornava a nefrotoxicidade menos severa⁽³⁰⁾. Desde então diversos centros médicos adotaram o método de hidratação e passaram a induzir a diurese com manitol endovenoso^(17,27,30). Pesquisa feita em ratos mostrou que a furosemida também era eficaz em diminuir a toxicidade renal⁽⁴²⁾. Todos estes procedimentos foram úteis e, atualmente, o papel do CDDP no tratamento das diversas neoplasias está definido; no entanto, o risco de induzir toxicidade renal permanece, já que as doses usadas são, em média, de 100 a $120\text{mg}/\text{m}^2$ ^(6,13,18,31,32,34).

A seleção dos pacientes para o tratamento não se baseia apenas no fato de ele ser portador da neoplasia; é ne-

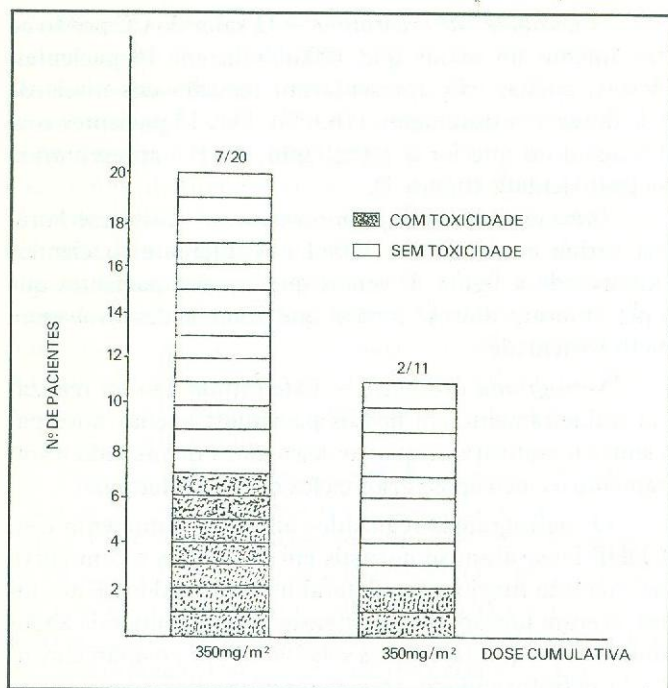


Fig. 1 — Toxicidade em relação à dose cumulativa

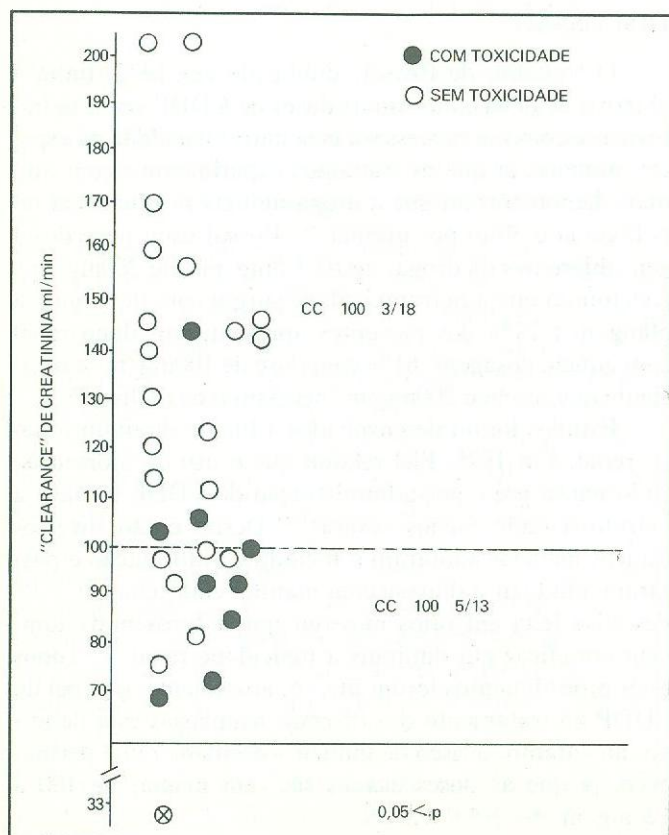


Fig. 2 — Toxicidade renal do CDDP — Correlação com o "clearance" de creatinina prévio ao tratamento.

cessário que ele tenha condições renais para suportar a agressão da droga. O paciente poderá ser portador de lesão renal sem que os exames laboratoriais detectem. Hardaker relatou o caso de um paciente portador de hipertensão arterial, com níveis de uréia, creatinina, *clearance* de creatinina (CC) normais e que desenvolveu insuficiência renal aguda após a administração de 0,25mg/kg/d/5d de CDDP⁽²⁶⁾. São necessários, pois, exames laboratoriais que expressem mais fielmente a função renal na admissão e durante o tratamento. A dosagem urinária da beta-microglobulina está sendo preconizada para a detecção precoce da lesão renal induzida pelo CDDP, mas nós não dispomos desse exame rotineiramente⁽¹²⁾.

O CC tem sido utilizado por todos os autores para a seleção e seguimento desses pacientes por ser o que até o momento melhor reflete o estado funcional do rim; e este foi o exame que nós utilizamos.

Nossos dados confirmam que o paciente pode apresentar redução acentuada nos níveis de CC, apesar de manter níveis sanguíneos de creatinina normais^(6,15,30) (tabela 2). Nesses casos o CC foi um detector precoce da lesão renal.

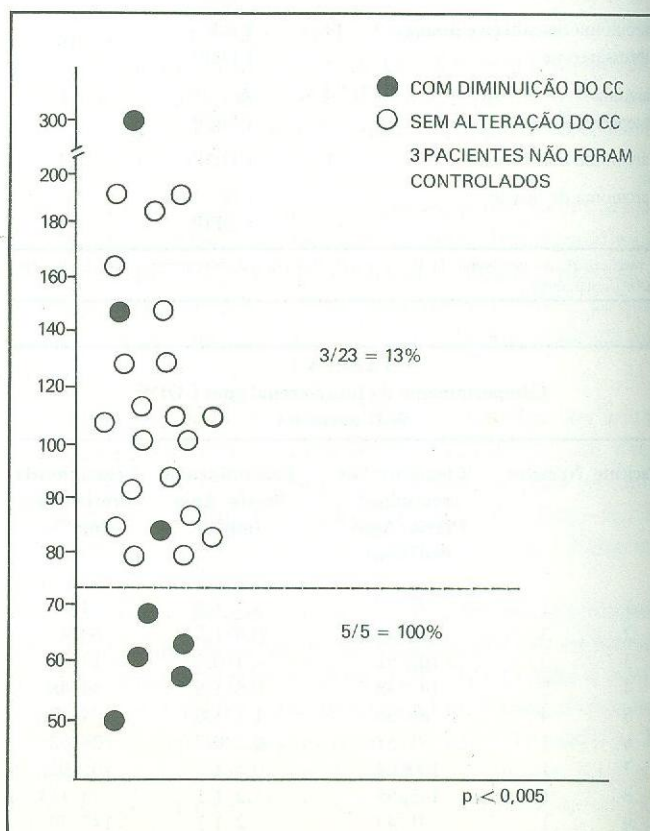


Fig. 3 — Relação entre a diurese horária durante a quimioterapia e a diminuição do "clearance" de creatinina

O CC também serviu como fator de risco para o desenvolvimento da nefrotoxicidade. Seis de 13 pacientes (46,1%) com CC menor ou igual a 100ml/min apresentaram nefrotoxicidade, contra 3 de 18 pacientes (16,6%) com CC maior que 100ml/min ($p < 0,05$).

Com o uso da hidratação endovenosa e a indução da diurese com manitol e furosemida, a dose por ciclo e a dose cumulativa não influenciaram no aparecimento de nefrotoxicidade em nossos pacientes.

É interessante salientar outro aspecto dos nossos dados: os pacientes que apresentaram, durante o tratamento, diurese inferior a 75ml/h desenvolveram redução dos valores do CC, enquanto apenas 13% dos que apresentaram diurese superior a 75ml/h mostraram lesão (fig. 3) ($p < 0,005$). Sendo assim, a monitorização da diurese deve ser rigorosa e, se o paciente apresentar volume inferior a 75ml/h, faz-se necessário aumentar a hidratação e reforçar a indução da diurese administrando furosemida e manitol.

Os pacientes submetidos a este tratamento apresentam perda urinária significativa de eletrólitos, cálcio e magnésio secundária ao dano renal, aos vômitos e à poliúria induzida; no entanto, com o uso profilático de eletrólitos e magnésio, não registramos nenhum caso de tetania ou convulsão, como outros autores já registraram⁽²⁹⁾.

Apenas 4 pacientes realizaram nefrograma isotópico após o aparecimento da nefrotoxicidade; destes, três evidenciaram alterações, dois dos quais apresentaram curva nefrográfica com dificuldade de concentração e eliminação bilateral e o terceiro mostrava curva compatível com função tubular bilateral diminuída. Nossa experiência com esse exame foi escassa e acreditamos que se deva pesquisar seu valor, comparando-o com o CC.

Tivemos o cuidado de não associar, durante o tratamento, fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade, como o uso de antibióticos aminoglicosídeos e outros quimioterápicos nefrotóxicos, tais como o metotrexato⁽²⁸⁾.

CONCLUSÕES

1) O *clearance* de creatinina prévio ao tratamento foi indicador importante para o desenvolvimento da nefrotoxicidade por CDDP.

2) A diurese deve ser mantida com valor superior a 75ml/h durante o uso da droga.

3) O esquema de hidratação com diurese forçada diminuiu o risco de toxicidade dose-dependente.

4) O uso do magnésio deve ser rotineiro nos pacientes submetidos ao CDDP.

5) A equipe médica que vai empregar a droga tem que ter real consciência dos problemas que poderá enfrentar com o uso da mesma e como solucioná-los. Além disso, é imprescindível uma equipe de enfermagem qualificada para monitorizar os pacientes.

SUMMARY

The authors present the experience of the Internal Medicine Service of the Hospital A.C. Camargo, in using cisplatinum, emphasizing the aspects related to renal toxicity of this drug.

In this study 31 patients were included with malignant tumors with normal creatinine clearance. The drug was administered in 4 cases as monotherapy, and in others as polychemotherapy.

All patients were submitted to a regime of previous hydration followed by forced diuresis with furosemide and mannitol.

Two factors remained important as indicators of nephrotoxicity: creatinine clearance and diuresis during cisplatinum infusion. All patients that during drug administration presented diuresis inferior to 75ml/h presented reduction of creatinine clearance. The same occurred with 5 of the 13 patients that presented creatinine clearance inferior to 100ml/min. on admission. The majority of the patients presented clearance of creatinine decrease with cumulative doses or equal to 350mg/m², when creatinine did not reflect the renal damage.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUILERA, J. A phase II study of combined cis-platinum and bleomycin given over a 5/6 day period in 83 patients with measurable squamous cell carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 5 [Suppl.]: 1, 1980.
2. AL SARRAF, M. Combination of cytoxan, adriamycin and cis-platinum (CAP) in patients with advanced prostatic cancer. *Proc. AACR ASCO*, 21: 198 (794), 1980.
3. AMER, MH. Combination chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum oncovin and bleomycin in advanced head and neck cancer phase II. *Cancer*, 45: 217-223, 1980.
4. BITRAN, JD et al. Acute nephrotoxicity following cis-dichloro diammine-platinum. *Cancer*, 19: 1.784-1.788, 1982.
5. BODY, JJ. Methotrexate, cisplatin, bleomycin, vincristine in advanced head and neck cancer. *Clin. Res.* 28: 650A, 1980.

6. BRUNO, S Parameters of nephrotoxicity in relation to the administration of CIS-DDP. *Proc. AACR ASCO*, 21: 150 (599), 1980.
7. BUSH, M et al Chemotherapy in the management of invasive bladder cancer: a review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 3: 87-96, 1979.
8. CASPER, ES Phase II study of high dose cis-dichlorodiammine-platinum (II) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* 63: 2.107-2.109, 1979.
9. CAVALLI, F et al Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer. *Eur. J. Cancer*, 16: 1.367-1.372, 1980.
10. CHAUVERSGNE, J et al Chemotherapy of carcinomas of the uterine cervix: results of 267 palliative treatments and present trends. *Bull. Cancer (Paris)* 67: 78-89, 1980.
11. CLAVEL, M et al Vindesine-cis-platinum in advanced melanoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 5 [Suppl]: 9, 1980.
12. COHEN, ALL et al Abnormal beta-microglobulin excretion following CDDP (cis-platinum) therapy. *Proc. AACR ASCO*, 21: 137 (545), 1980.
13. CREAGAN, ET et al Cyclophosphamida, adriamycin, and cis-diamminedichloroplatinum (II) in the treatment of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer*, 47: 240-244, 1981.
14. DAVIS, S et al Randomized comparison of cis-diamminedichloroplatinum versus cis-diamminedichloroplatinum, methotrexate, and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 3: 57-59, 1979.
15. DENTINO, M & LUFT, FC Long term effect of cis-diammine dichloride platinum on renal function and structure in man. *Cancer*, 41: 1.274-1.281, 1978.
16. EHRLICH, CE & EINHORN, LH Response, "second-look" status and survival in stage III-IV epithelial ovarian cancer treated with cis-dichlorodiammineplatinum (II) (cis-platinum); adriamycin (ADR); and ciclophosphamide (CTX). *Proc. AACR ASCO*, 21: 423 (C-416), 1980.
17. EINHORN, LH et al Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* 87: 293-296, 1977.
18. EINHORN, LH & WILLIAMS, SD Chemotherapy of disseminated cancer: a random prospective study. *Cancer*, 46: 1.339-1.344, 1980.
19. ETTINGER, LJ et al Adriamycin (ADR) and cis-diamminedichloroplatinum (DDP) as adjuvant therapy in osteosarcoma of the extremities. *Proc. AACR ASCO*, 21: 392 (C-292), 1980.
20. ETTINGER, LJ et al Adjuvant adriamycin cis-diamminedichloroplatinum (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer*, 47: 248-254, 1981.
21. FLEMING, JJ; COLLIS, C; PECKERMAN, MD Renal damage after cis-platinum. *Lancet*, 2: 960, 1979.
22. FUMOLEAU, P et al Interest of the survey of serum magnesium level in patients receiving cisplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 5 [Suppl]: 17, 1980.
23. GOLBEY, RB Cisplatin in the management of testicular cancer. *Adv. Ther.* 1: 9-18, 1979.
24. GONZALE, JC & VITALE, MD The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II). *Cancer*, 39: 1.362-1.371, 1977.
25. GRALLA, RJ et al Phase I intravenous trial of the antiemetic metochlopramide in patients receiving cis-platinum (DDP). *Proc. AACR ASCO*, 21: 350-(C-122), 1980.
26. HARDAKER, WT et al Platinum nephrotoxicity. *Cancer*, 34: 1.030-1.032, 1974.
27. HAYES, DM & CVITKOVIC, MD High dose cis-platinum diamminedichloride amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*, 39: 1.357-1.361, 1977.
28. KOCIBA, RJ et al Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC 119875) in the male rat. *Cancer Chemother. Rep.* 55: 1-4, 1971.
29. LYMAN, NW et al Cisplatin-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *Arch. Intern. Med.* 140: 1.513-1.514, 1980.
30. MADIAS, NE & HARRINGTON, MD Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med.* 65: 307-314, 1980.
31. MUHYI, ALS Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant: melanoma a Southwest Oncology Group. *Cancer Treat. Rep.* 66: 31-35, 1982.
32. PICKERING, DG et al Cisplatin in obstructive nephropathy. *Lancet*, 2: 588-589, 1980.
33. PIROTT, CH & MAYES, A Pharmacokinetic evaluation of cisplatin in children with malignant solid tumors: a phase II study. *Cancer. Treat. Rep.* 65: 1.021-1.026, 1981.
34. PRESTAYKO, AW et al Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treat. Rev.* 6: 17-39, 1979.
35. RAFAT, M. et al Short and long term platinum (CDDP) nephrotoxicity in patients with testicular cancer. *Proc. AACR ASCO*, 19: 540, 1978.
36. ROGER, RR Ototoxicity in patients receiving cisplatin importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat. Rep.* 66: 19-23, 1982.
37. ROSENBERG, B et al Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-699, 1965.
38. ROSENBERG, B & VAN CAMPL Platinum compounds. *Nature*, 222: 385, 1969.
39. ROSENBERG, B *Cancer Chemother. Rep.* 59: 589, 1975.
40. ROSSOF, AH; SLAYTON, RE; PERLIA, CP Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer*, 30: 1.451-1.456, 1970.
41. SCHILSKY, RL Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy. *Semin. Oncol.* 9: 75, 1982.
42. WARD, JM Prevention of renal failure in rats receiving cis-diamminedichloroplatinum II by administration of furosemide. *Cancer Res.* 37: 1.238-1.240, 1977.
43. YAGODA, A Cisplatin regimens in the treatment of bladder and penile cancer. In: PRESTAYCO, AW; STANGLEY, TC; CARTER, SK *Cisplatin: current status and new developments*. New York, Academic Press, 1980. p. 361-374.
44. ZUMKLEY, HP et al Renal excretion of magnesium and trace elements during cisplatin treatment. *Clin. Nephrol.* 17: 254-257, 1982.