

私立中山醫學院醫學研究所碩士論文

Master Thesis, Institute of Medicine,

Chung Shan Dental and Medical College

實 測 法 與 估 算法 肌 氨 酸 廓 清 率

鉑(cisplatin)為主的化學治療之比較

**Measured Versus Estimated Creatinine Clearance in Patients
with Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Cisplatin-based
Chemotherapy**

**指導老師： 林隆堯 博士(Long-Yau Lin, MD,
MPH, ScD.)**

研究生： 張基晟 (Gee-Chen Chang)

中華民國九十年六月

July, 2001

實測法與估算法肌氨酸廓清率

順鉑(cisplatin)為主的化學治療之比較

Measured Versus Estimated Creatinine Clearance in Patients
with Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Cisplatin-based
Chemotherapy

壹. 中文摘要-----	6
貳. 英文摘要-----	10
參. 文獻引言-----	14
肆. 研究方法-----	18
(1)病人資料	
(2)尿液收集	
(3)統計分析	
伍. 結果-----	20
陸. 討論-----	22
柒. 參考文獻-----	27
捌. 表格-----	31

壹. 中文摘要---Abstract in Chinese

研究背景及目的:以順鉑(cisplatin)為主的化學治療在非小細胞肺癌有效,但是也引起相當大的腎臟毒性。經由收集 24 小時尿液測定肌 氨 酞清率還是相當廣用,雖然其要花較多時間及較不方便。而用 Cockcroft 及 Gault(C-G)的估算方法則較簡單方便,而且有少部份外國學者建議其可用來替代 24 小時尿液測定肌 氨 酞清率。這次實驗的主要目的是來比較這兩種方法在我們的非小細胞肺癌病人接受以順鉑(cisplatin) 為主的化學治療,治療前及過程中其肌 氨 酞清率改變相對狀況。另外也可來看 C-G 的估算方法,是否能夠準確預測化學藥物劑量?

研究方法:從民國 88 年 1 月至民國 90 年 1 月我們有 92 位非小細胞肺癌病人(58 位男性,34 位女性)完成 6 次以順鉑(cisplatin)為主的化學治療。治療前所有病人其 24 小時尿液測定肌 氨 酞清率都大於每分鐘 60 毫升。順鉑(cisplatin)化學藥物劑量為每 28 天一期,每次劑量為每平方公尺體表面積 100 毫克。為了排除干擾,我們移除了有全身性嚴重疾病及有服用藥物會干擾肌 氨 酞量的病人。每次化學治療前我們會測量病人的身高及體重。同時我們會請病房護士記錄及收集 24 小時尿流量。當 24 小時尿液收集完畢,我們會同時抽血與尿液一起送檢,測量肌氨 酸。每個病人每次化學治療前都會作測量,總共 6 次。如果其肌 氨 酞清率大於每分鐘 60 毫升,每次劑量為平方公尺體表面積 100 毫克。如果其肌 氨 酞清率每分鐘 60 至 30 毫升之間,每次劑量為平方公尺體表面積 50 毫克。另一方面我們也用 C-G 的估算方法來看是否與 24 小時尿液測定肌 氨 酞清率值相當?

研究結果:病人男性平均年齡為 63.8 歲,女性平均年齡為 58.2 歲。男性平均年齡有意義的高於女性。如果以 65 歲為老年人來界定,男性有 37 人大於或等於 65 歲。女性有 12 人大於或等於 65 歲。全部病人實際測量肌 氨 酞清率平均為每分鐘 85.2 毫升。明顯有意義的高於用 C-G 的估算方法算出之值有每分鐘 25.7 毫升。若是以測量方法來看,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都是估算方法得到值來得低。而對男女性而言,實際測量肌 氨 酞清率並無有意義的差別。但是若用估算方法得到的肌 氨 酞清率,則是女性明顯有意義的高於男性。若是以年齡來看,不論是何種測量方法,都是 65 歲以下病人,肌 氨 酞清率值來得高。不論是何種測量方法,肌 氨 酞清率值會隨著逐次化學治療而降低。而且 65 歲以上病人,65 歲以下病人,兩組間並無有意義的差別(15.1 與 19.9 毫升)。但是若是以肌 氨 酞清率平均為每分鐘 60 毫升當作分界來看,則 65 歲以上病人實際測量肌 氨 酞清率,有比較高的比率會小於每分鐘 60 毫升以下。實際測量肌氨 酸 酞清率值在化學治療中之前三次值,分別與第六次化學治療之前實際測量肌 氨 酸 酞清率值來比較,顯示有意義的差別。而用 C-G 的估算方法肌氨 酸 酞清率值,只有第一次與第六次化學治療之前估算方法肌 氨 酞清率值來比較,顯示有意義的差別。

若是以肌 氨 酞清率平均為每分鐘 60 毫升當作分界來看,實際測量肌 氨 酞清率值與用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值,都同時在每分鐘 60 毫升以上或是同時在每分鐘 60 毫升以下,而來選擇一樣藥物劑量,全部病人有 51% 一樣。 65 歲以下病人有 77.9% 一樣。而 65 歲以上病人,只有 26.6% 一樣。

我們若是以簡單線性迴歸方法來看,實際測量肌 氨 酞清率值與用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都是有意義的。(亦既是當實際測量肌 氨 酞清率值降低時,用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值也隨著降低。)但是實際測量肌 氨 酞清率值約大於用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值每分鐘 25 毫升以上。

結論:在我們的非小細胞肺癌病人接受以順鉑(cisplatin)為主的化學治療,經由收集 24 小時尿液測定肌 氨 酞率還是相當有用。雖然其要花較多時間及較不方便。用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值往往低估當實際測量肌 氨 酞清率值。其值大約差每分鐘 25 毫升。肌 氨 酞清率會隨著年齡變老而降低,因此老年人的肌 氨 酞清率會比年輕人低。肌 氨 酞清率值會隨著逐次化學治療而降低。而且年老病人比年輕病人肌 氨 酞清率下降,兩組間並無有意義的差別。若是以肌 氨 酞清率平均為每分鐘 60 毫升當作分界來看,因為年老病人其原本肌 氨 酞清率比較低,所以有比較高的比率會小於每分鐘 60 毫升以下。但是若用 C-G 的方法估算肌 氨 酞清率值,則有更大比率會小於每分鐘 60 毫升以下,造成化學藥物劑量使用不足。尤其是年老病人。

雖然實際測量肌 氨 酞清率值與用 C-G 的方法估算肌 氨 酞清率值,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都有正相關,但是用 C-G 的估算法,往往低估,會造成化學藥物劑量使用不足。影響效果。

但是從另外一個角度來看,可以先用 C-G 的估算法來算算看。因其往往低估,如果肌 氨 酞清率值大於每分鐘 60 毫升以上,那麼我們的非小細胞肺癌病人接受以順鉑(cisplatin)為主的化學治療,就不需要收集 24 小時尿液,可以直接作化學治療。針對 65 歲以上病人,其用 C-G 的估算法肌 氨 酞清率值小於每分鐘 60 毫升以下,最好需要收集 24 小時尿液實際測量肌 氨 酞清率值,如此才可選擇適當化學藥物劑量。

貳. 英文摘要---Abstract in English

Background and purpose: Cisplatin (CDDP)-based chemotherapy (C/T) is effective but causes nephrotoxicity in patients with Non-Small-Cell lung cancer (NSCLC). Measured creatinine clearance (CCr) with 24-hour urine collection is used popularly although it takes much time and causes much inconvenience. Estimated CCr with Cockcroft and Gault's (C-G) method is useful, easy to use, and suggested as a good tool for the CCr measurement by some authors. We try to compare the CCr values by the measured and C-G's estimated methods in the courses of CDDP-based C/T in our NSCLC patients. Could the C-G's method predict the appropriate renal classification and drug dosage in our patients?

Methods: We studied 92 patients (58 men, 34 women) with advanced NSCLC receiving CDDP-based C/T for 6 cycles from 1999, January to 2001, January. Before C/T all these patients had measured CCr no less than () 60 ml/min. The dose of CDDP per cycle was 100 mg/m² every 28 days. Interferences were excluded such as severe systemic diseases, or medication known to disturb the creatinine measurement. Their body weight and height were measured each time before each cycle of C/T. To obtain the measured CCr value, urine was collected for 24 hours with start and finish times recorded by the nurses. When urine collection was finished, serum and urine creatinine levels were measured simultaneously in all patients before C/T. Totally there were six measurements for each patient before every C/T. If measured CCr 60 ml/min, CDDP 100 mg/m² would be given. If measured CCr decreased to 30 to 60 ml/min, dose of CDDP was reduced by 50%. We also calculate estimated CCr each time before C/T for comparison with measured CCr.

Results: The mean ages were 63.8 ± 10.3 years old (y/o) for male, 58.2 ± 10.4 y/o for female patients ($p < 0.01$). Within the 58 male patients, 21 were less than (<) 65 y/o and 37 were ≥ 65 y/o. Of the 34 female patients 22 were <65 y/o. The mean value of measured CCr was 85.2 ml/min and is higher significantly from the mean estimated CCr with the difference 25.7 ml/min. From the viewpoints of methods, the values of CCr were significantly lower over the estimated methods in all the patients, and both groups patients either <65 y/o or ≥ 65 y/o. The values of measured CCr of male and female patients were not different significantly. But the values of estimated CCr were higher significantly in female patients. From the viewpoints of age, the values of CCr over the patients < 65 y/o were significant higher than patients ≥ 65 y/o in both methods. The CCr values reduced significantly during the six cycles of C/T in both the measured and estimated methods. It was not different significantly in patients <65 y/o or ≥ 65 y/o (19.9 ml vs 15.1 ml, $p=0.07$). But 13.4% of the patients ≥ 65 y/o and only 5.4% of the patients <65 y/o had the measured CCr down to <60

ml/min. ($p < 0.01$).

The values of the first three of the measured method and the first one of the estimated method differed significantly from the CCr values of both methods before the 6th cycle of chemotherapy.

Using a cutoff value of measured CCr ≥ 60 or < 60 ml/min, agreement of the dosage of chemotherapy agents between the measured and estimated methods were 51% for all patients, 77.9% for patients < 65 y/o and only 26.6% for patients ≥ 65 y/o. Simple linear regression method was used to examine the association between the measured and estimated methods with significant correlation for all patients, those < 65 y/o or ≥ 65 y/o ($r = 0.684, 0.636, 0.553$, separately), but with the difference of CCr value about 25 ml/min (measured CCr – estimated CCr).

Conclusions: Measured CCr with 24-hour urine collection is still useful for CDDP-based C/T in our NSCLC patients although it takes much time and causes much inconvenience. C-G's formula usually underestimates the measured CCr for about 25 ml/min. The values of CCr are different significantly between the older and younger patients as the aging process. The CDDP-based C/T does reduce the value of CCr, but without significant difference between the older and younger patients. But as the older patients have lower baseline CCr values, it would be easier for them to be down to < 60 ml/min. But the estimated method would cause much more under dose problems significantly, especially for patients ≥ 65 y/o. Although the C-G's method does have significant correlation with the measured method, it has limited clinical use especially for the proper dose of C/T agents. In another way of thinking, as C-G's method usually underestimates measured CCr, it may be used as a screen for all our NSCLC patients receiving CDDP-based C/T. If the estimated values are ≥ 60 ml/min, then no more 24-hour urine collection is needed. For the patients ≥ 65 y/o, it is better to collect 24-hour urine for measured CCr before and during CDDP-based C/T if the estimated CCr is < 60 ml/min. This would prescribe appropriate doses for these patients.

參.文獻引言---Introduction

自從有了順鉑(cisplatin)製劑用來作為抗癌藥物後，腎臟毒性一直是大家所關心的問題。在早期臨床試驗中，嚴重的副作用包括有噁心、嘔吐、神經毒性、耳毒性，其最嚴重的是腎臟毒性。在早期臨床試驗中大約有4分之1的病人，接受單一劑量後有1-2星期的可逆性腎臟毒性(1).而不可逆腎臟毒性造成腎臟衰竭需要到洗腎的地步,而這大多數是在用了較大劑量或是經過幾個療程。單獨一個劑量 2 mg/kg 或 75 mg/m² 大約有3分之1的病人有腎臟毒性 (2)。鉑製劑引起腎臟毒性經動物及人體實驗得知與使用劑量與累積劑量有關(3)。在大多數不同動物實驗得知其會造成近端腎小管壞死(4)。而在人體的傷害主要是在近端腎小管的末端或是在遠側腎原(5)。在老鼠動物實驗中長期每週注射會引起皮質腎原、腎小管萎縮、皮質內側或是質囊狀擴大。甚至有因為間性腎臟衰竭(6)。

Levi 等人報導在老鼠腎臟衰竭前，老鼠腎臟內某些與蛋白質接合的硫氫基群的量會下降。在體外實驗鉑並沒有直接與硫氫基群相互影響。鉑濃度在髓質較高，但是硫氫基群的下降則是皮質與外側髓質差不多。有證據顯示較高劑量的鉑的會有比較大的效用 (9)。但是相對的也容易引起腎臟毒性。因為腎臟為其主要排除器官。這樣的問題在有胚細胞腫瘤的病人身上特別重要。因為這類的病人都相當萬年輕，相當高的治癒率，及治療前腎臟功能正常。

在大多數的急性腎臟衰竭中，血管及腎小管因素都有可能造成這個病因。一直到最近之前血管因素都被認為是造成急性腎臟衰竭比較重要的原因。而腎小管因素則被認為是延續急性腎臟衰竭的原因。而Offerman 等人報導出類似報告,他們指出在接受鉑製劑用來作為抗癌藥物後，有效腎血漿流速(effective renal plasma flow)會比腎絲球過濾率 (GFR)更早下降。於是這些學者提出在接受鉑製劑用來作為抗癌藥物後產生的腎臟毒性,由於腎臟血流動力的改變佔有相當重要的角色。然而當時使用碘馬尿酸廓清率來測量有效腎血漿流速。

最新研究清楚地指出，在接受順鉑作為抗癌藥物後產生的腎臟毒性,並不是由於腎臟血流動力的改變所造成。在剛注射完順鉑，經電磁流速計量表測出腎臟血流量及腎絲球過濾率並沒有明顯的改變。然而使用鉀廓清率測試法則可以看出液體排出近端腎小管及腎元直管明顯的增加 (11)。這些觀察顯示順鉑產生的腎臟毒性是由近端腎小管受損所引起。

在老鼠的動物實驗中,腎臟血流量的降低也可以是由於血管的阻力增加所造成。由於順鉑在遠端腎小管造成對於鈉離子及水分子不僅是絕對量也是相對量再吸收下降。因而造成尿液及鈉離子排出明顯的增加。這一再顯示順鉑也可以造成慢性遠端腎小管受損。而這些組織學的變化在狗的腎臟也與人類的腎臟所觀察的結果相當類似。在近端及遠端腎小管有塊狀壞死 (5)。

許多研究指出血清肌 氨 酸縱使在使用高劑量順鉑也不會有太大變化(9,12)。然而使用 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 來算腎絲球過濾率則有明顯下降 (13)。而最近有些研究指出使用 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 來算廓清率與血清肌氨酸值並無太大關係。不管是在治療前或是治療完成後三個月。在治療完成後三個月血清肌氨酸值會上升而肌氨酸廓清率值並不會下降。有許多理由可以來解釋,病人若是相當嚴重的營養不良,製造肌 氨 酸 ,讓血清肌 氨 酸 值及尿素氮腎絲球過濾率明顯降低。所以在肌肉萎縮病人血清肌 氨 酸 值 與腎絲球過濾率之指標。

在接受高劑量 CDDP 病人,用 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 廓清率與肌氨酸廓清率來比較,二者之間似乎可以有不錯的相關。特別是在治療前及治療完後 3 個月。有些研究在用 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 與菊素(inulin)來算腎絲球過濾率,二者之間有相當良好的相關(14)。

因為順鉑引起的腎臟毒性是跟單次劑量及累積劑量有關。因此提早知道腎臟是否已受損是相當重要,而且也可以提早預防及更安全地來使用這藥物。有研究指出當肌氨酸廓清率大於50毫升/每分鐘,則比較不會發生腎臟毒性(15)。雖然收集24小時尿液相當不方便及有可能會收集不完全,甚而在腎臟功能不佳病人以肌氨酸廓清率來當標準還缺乏相關文獻報導(16)。目前以順鉑為主的臨床實驗,大部份會以經由收集治療前24小時尿液測定肌 氨 酸廓清率當作標準。

而有些學者建議在作順鉑治療前,用 Cockcroft 及 Gault 方法(C-G) (17)來作預估,有相當好的準確性,重覆性,及比收集 24 小時尿液花費更少成本(18)。

我們這次研究的目的是在非小細胞肺癌病人接受以順鉑為主的化學治療,治療前及過程中其肌 氨 酸廓清率改變相對狀況。用實際測量 24 小時尿液算肌氨酸廓清率值與 C-G 估算法算肌 氨 酸廓清率來比較。

如果 C-G 估算法算肌 氨 酸廓清率沒有辦法與用實際測量 24 小時尿液算肌氨酸廓清率值完全相同,那是否可以跟用實際測量 24 小時尿液算肌 氨 酸廓清率值一樣歸類於同一用藥劑量範圍?

肆. 研究方法---Patients and Methods

(1)病人資料

(2)尿液收集

(3)統計分析

(1)病人資料

從民國 88 年 1 月至民國 90 年 1 月在臺中榮總。我們總共收集的 92 個病人，其中 58 個是男性，34 個是女性。他們都是屬於晚期非小細胞肺癌的病人。他們每個人都接受 6 次的化學治療。治療前所有病人其 24 小時尿液測定肌 氨 酞清率都大於每分鐘 60 毫升。順鉑化學藥物劑量為每 28 天一期,每次劑量為每平方公尺體表面積 100 毫克。

(2)收集

為了排除干擾,我們排除了有全身性嚴重疾病,有服用利尿劑者及有服用藥物會干擾肌 氨 酞量的病人,例如 cimetidine, trimethoprim, co-trimoxazole, androgens, ascorbic acid, cephalothin, cefoxitin, levodopa, methyl dopa, 或是高劑量 penicillin. 每次化學治療前我們會測量病人的身高及體重。

同時我們會請病房護士記錄及收集 24 小時尿液量.當 24 小時尿液收集完畢,我們會同時抽血與尿液一起送檢,測量肌 氨 酞.每個病人每次化學治療前都會作測量,總共 6 次.如果其肌 氨 酞清率大於等於每分鐘 60 毫升,每次劑量為平方公尺體表面積 100 毫克.如果其肌 氨 酞清率每分鐘 60 至 30 毫升之間,每次劑量為平方公尺體表面積 50 毫克.

(3) 統計分析---Statistical analysis:

統計我們使用 Statistical Package for Social Sciences statistical software (SPSS standard version 8.0; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). 我們用 paired t-test 來比較估算法與實測法在全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人的差異.用 student's t-test 來比較男女性肌 氨 酞清率的差異.用 McNemar² test 來比較估算法與實測法以肌 氨 酞清率大於等於每分鐘 60 毫升或小於每分鐘 60 毫升來看二方法是否使用同一藥劑量在全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人的差異. 用 ANOVA test with repeated measures 來看第一次至第六次化學治療之前肌 氨 酞清率值分別在估算法與實測法是否有意義的差別. 若是有意義的差別,我們用 Scheffe method for post hoc comparison. 用 p 值小於 0.05 為有意義的差別. 我們用 simple linear regression method 來看估算法與實測法是否有相關。

伍. 結果---Results

病人男性平均年齡為 63.8 歲,女性平均年齡為 58.2 歲。男性平均年齡有意義的高於女性。如果以 65 歲為老年人來界定,男性有 37 人大於或等於 65 歲。女性有 12 人大於或等於 65 歲。實測法之肌 氨 廓清率值在男女並無明顯差別。而用 C-G 的估算法則是女性高於男性(表格一)。

若是以年齡來看,不論是何種測量方法,都是 65 歲以下病人,肌 氨 廓清率值來得高 (表格二)。

全部病人實際測量肌 氨 廓清率平均為每分鐘 85.2 毫升。明顯有意義的高於用 C-G 的估算方法算出之值有每分鐘 25.7 毫升。若是以測量方法來看,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都是估算方法得到值來得低(表格三)。

不論是何種測量方法,肌 氨 廓清率值會隨著逐次化學治療而降低,而且第一次至第六次之間肌 氨 廓清率值呈現有意義的差異(表格四)。實際測量肌 氨 廓清率值在化學治療中之前三次值,分別與第六次化學治療之前實際測量肌 氨 廓清率值來比較,顯示有意義的差別。而用 C-G 的估算方法肌 氨 廓清率值,只有第一次與第六次化學治療之前估算方法肌 氨 廓清率值來比較,顯示有意義的差別(表格五)。

若是以肌 氨 廓清率平均為每分鐘 60 毫升當作分界來看,實際測量肌 氨 廓清率值與用 C-G 的估算方法肌 氨 廓清率值,都同時在每分鐘 60 毫升以上或是同時在每分鐘 60 毫升以下,而來選擇一樣藥物劑量,治療前全部病人有 66.3% 一樣。65 歲以下病人有 93% 一樣。而 65 歲以上病人,只有 40.8% 一樣(表格六)。治療過程,全部病人有 51% 一樣。65 歲以下病人有 77.9% 一樣。而 65 歲以上病人,只有 26.6% 一樣(表格七)。

我們若是以簡單線性迴歸方法來看,實際測量肌 氨 廓清率值與用 C-G 的估算方法肌 氨 廓清率值,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都是有意義的。(亦既是當實際測量肌 氨 廓清率值降低時,用 C-G 的估算方法肌 氨 廓清率值也隨著降低。)但是實際測量肌 氨 廓清率值約大於用 C-G 的估算方法肌 氨 廓清率值每分鐘 25 毫升以上(表格八)。

陸. 討論---Discussion

如果在以順鉑為主的化學治療在評估病人時,用 C-G法估算肌 氨 廓清率值每分鐘大於等於 60 毫升當作標準來看,則有 59.2% 大於等於 65 歲以上病人無法進入臨床藥物試驗,縱使他們可以完成六次化學治療而只有輕微或無腎臟毒性.而對於大於等於 65 歲以上病人,在治療期間化學治療劑量估算法只有 26.6%的與實測法相同.通常估算法會低估實測法肌 氨 廓清率值,這樣往往會造成化學治療劑量不足.

這次研究男女性別比與我們之前的非小細胞肺癌的病人差不多,大約為 2:1.而女性平均年齡約為 57 歲,男性平均年齡約為 65 歲.當然肌 氨 廓清率值無法每一非小細胞肺癌的病人都收滿六次,因大約有一半的病人因為病情惡化,順鉑引起的胃腸副作用,或是順鉑引起的腎臟毒性.

實測法之 肌 氨廓清率值在男女並無明顯差別。肌 氨 廓清率會隨著年齡變老而降低.大約從 30 歲開始 每增加 10 歲肌 氨 廓清率值會下降 10 毫升每分鐘.我們的資料也有類似的結果。許多研究指出血清肌 氨 酸 縱使在使用高劑量順鉑,腎絲球過濾率有明顯下降也不會有太大變化。特別是病人若是相當嚴重的營養不良,製造肌 氨 酸 血清肌 氨 酸 值及 尿 素 氮使其腎絲球過濾率明顯降低。順鉑引起腎臟毒性與使用單次劑量與累積劑量有關(16)。甚少有相關文獻報告順鉑引起腎臟毒性與年紀的關係。Hrushesky 等人報告在 29 到 77 歲病人使用順鉑 60 mg/m²,平均每人 6.9 劑後,實測法之肌氨酸廓清率在 50 歲以下病人下降 29 ml/min, 在 50 歲到 60 歲病人下降 19 ml/min, 在 60 歲到 70 歲病人下降 21 ml/min, 在 70 歲以上病人下降 16 ml/min。似乎順鉑引起腎臟毒性並不會隨著年紀的增加而增加。而且似乎有隨著年紀的增加而略有保護作用(19)。在 Thyss 等人報告 35 位在 80 歲以上病人使用順鉑化學治療,其平均實測法之 肌 氨廓清率只有下降 9.6 ml/min(20)。而我們的研究在 65 歲以上病人肌 氨 廓清率下降 15.1ml/min, 在 65 歲以下病人肌 氨 廓清率下降 19.9 ml/min.二者並無顯著性差異。

有幾個假說來解釋為何順鉑引起腎臟毒性並不會隨著年紀的增加而增加。

第一點: 就解剖學的眼光來看,年紀增加其腎臟功能與總重量會下降,主要位置為腎原.但是與順鉑引起腎臟毒性位置並不相同.因為有功能的腎原數目下降使得血流相對分佈改變,往腎原血流量相對減少,而往腎小管血流量相對增加(21)。

因為有功能的腎原數目下降,就單一腎原而言其同一時間通過的血流量相對增加。因為順鉑主要為腎小管毒性,而順鉑引起腎臟毒性會隨著血流量相對增加而

降低順鉑的停留時間及與腎小管上皮接觸時間。

第二點：年紀增加其腎臟濃縮的能力會下降，因而順鉑在腎臟的濃度會下降，而毒性也會下降。Hrushesky 等人在只有單一腎臟病人也有類似發現，其對順鉑腎臟濃縮的能力會下降，而且有比較低的毒性。

第三點：年紀增加髓質外側部分相對保留比皮質部分好(22)。而順鉑最大濃度是在髓質外側部分，因此有保護效果。

第四點：由於在使用順鉑時，會給予大量水份，如此一來可以大大降低毒性(23)。

相反地，在 Hargis 等人報告指出在 450 位大於 60 歲病人使用順鉑化學治療，他們得到的結論認為年齡為引起腎臟毒性重要因素，不管是用實測法或估算法測肌 氨 酞清率值，而且會隨著年紀的增加而增加(24)。而我們的病人並沒有嚴重腎臟毒性，這或許是由於我們在肌 氨 酞清率值小於 60 ml/min 時會降低劑量一半。不過確實大於 65 歲病人有比較高的機會要降低劑量。

由以上的討論可知，雖然他們的肌 氨 酞清率下降值不比年紀輕者大，但或許是年紀大病人其治療前肌 氨 酞清率值就比較低。因而大於 65 歲病人有比較高的機會要降低劑量來避免嚴重腎臟毒性。當然劑量的調整必須視病人的生理年齡、臨床狀況，及病人的意願等來作改變。

當年Cockcroft及Gault用估算的方法算肌 氨 酞清率值是由年齡在18到92歲的249位男性病人所歸納推算出此一公式，其平均體重為72公斤。考量因素包括有年齡、體重及血清肌 氨 酸。此一公式可以得到與實測肌 氨 酞清率值有0.83的相關。而在做順鉑為主之化學治療的病人也有其他的作者有類似的報導(18,25)。而在 Davila 及 Gardner等人的報導，其在19位連續接受順鉑為主之化學治療的病人所作的研究，發現估算法與實測法有相當良好的相關，可以達到 $r=0.992$ ，而且估算法相對於實測法相當精準。

而在 Hargis 等人的報導，847 位非小細胞肺癌病人接受以順鉑為主的化學治療，而這些人之腎臟毒性為中到高度危險性(24)。估算法無法提供正確藥物劑量達一半左右，特別是對於肌 氨 酞清率值小於 75ml/min，有較高危險性腎臟毒性之病人。因此 Hargis 等人認為實測法在接受順鉑化學治療病人仍然是有其用處。

如果 C-G 估算法算肌 氨 酞廓清率沒有辦法與用實際測量 24 小時尿液算肌氨 酞廓清率值完全相同，最重要的是估算法是否可以跟用實際測量 24 小時尿液算肌 氨 酞清率值一樣歸類於同一用藥劑量範圍？如果可以達到此目的則估算法雖然不是數目上相當精準，但是至少臨床上可用。

實測法主要的問題是 24 小時尿液收集無法準確，特別是老年人。而抽血時間也會影響到血清肌氨 酞而影響肌 氨 酞廓清率值。血清肌 氨 酸 質早晚

有差別,為了減少誤差,抽血最好是在早上。

當然對於不同方法的比較,最好是用其預測值,而不是用迴歸法。不夠大部分的研究都是用迴歸法。

在我們的非小細胞肺癌病人接受以順鉑為主的化學治療,經由收集 24 小時尿液測定肌 氨 酞率還是相當有用.雖然其要花較多時間及較不方便。

用 C-G 的估算方法肌 氨 酞清率值往往低估當實際測量肌 氨 酞清率值。其值大約差每分鐘 25 毫升。肌 氨 酞清率會隨著年齡變老而降低.因此老年人的肌 氨 酞清率會比年輕人低。肌 氨 酞清率值會隨著逐次化學治療而降低。而且年老病人比年輕病人肌 氨 酞清率下降,兩組間並無有意義的差別。若是以肌 氨 酞清率平均為每分鐘 60 毫升當作分界來看,因為年老病人其原本肌 氨 酞清率比較低,所以有比較高的比率會小於每分鐘 60 毫升以下。但是若用 C-G 的方法估算肌 氨 酞清率值,則有更大比率會小於每分鐘 60 毫升以下.造成化學藥物劑量使用不足。尤其是年老病人。

雖然實際測量肌 氨 酞清率值與用 C-G 的方法估算肌 氨 酞清率值,不論全部病人,65 歲以上病人,65 歲以下病人,都有正相關,但是用 C-G 的估算法,往往低估,會造成化學藥物劑量使用不足.影響效果。

但是從另外一個角度來看,可以先用 C-G 的估算法來算算看.因其往往低估。如果肌 氨 酞清率值大於每分鐘 60 毫升以上,那麼我們的非小細胞肺癌病人接受以順鉑為主的化學治療,就不需要收集 24 小時尿液,可以直接作化學治療。針對 65 歲以上病人,其用 C-G 的估算法肌 氨 酞清率值小於每分鐘 60 毫升以下,最好需要收集 24 小時尿液實際測量肌 氨 酞清率值,如此才可選擇適當化學藥物劑量。

柒. 參考文獻--- References

- 1.W. T. Hardaker, Jr., R. A. Stone, and R. McCoy. Platinum nephrotoxicity. *Cancer* 34:1030-1032, 1974.
- 2.J. M. Ward, D. M. Young, K. A. Fauvie, M. K. Wolpert, R. Davis, and A. M. Guarino. Comparative nephrotoxicity of platinum cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Treat.Rep.* 60:1675-1678, 1976.
- 3.N. E. Madias and J. T. Harrington. Platinum nephrotoxicity. *Am.J.Med.* 65:307-314, 1978.
- 4.J. S. Phelps, A. J. Gandolfi, K. Brendel, and R. T. Dorr. Cisplatin nephrotoxicity: in vitro studies with precision-cut rabbit renal cortical slices. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 90:501-512, 1987.
- 5.J. C. Gonzales-Vitale, D. M. Hayes, E. Cvitkovic, and S. S. Sternberg. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 39:1362-1371, 1977.
- 6.J. M. Ward, D. M. Young, K. A. Fauvie, M. K. Wolpert, R. Davis, and A. M. Guarino. Comparative nephrotoxicity of platinum cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Treat.Rep.* 60:1675-1678, 1976.
7. I. J. Piel and C. P. Perlia. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in combination with cyclophosphamide (NSC-26271) in the treatment of human malignancies. *Cancer Chemother.Rep.* 59:995-999, 1975.
8. J. Levi, C. Jacobs, S. M. Kalman, M. McTigue, and M. W. Weiner. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: I. Effects of sulfhydryl groups in rat kidneys. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 213:545-550, 1980.
- 9.R. F. Ozols, Y. Ostchega, G. Curt, and R. C. Young. High-dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J.Clin.Oncol.* 5:197-201, 1987.
- 10.J. J. Offerman, N. H. Mulder, D. T. Sleijfer, S. Meijer, H. S. Koops, A. J. Donker, and G. K. van der Hem. Influence of captopril on cis-diamminedichloroplatinum-induced renal toxicity. *Am.J.Nephrol.* 5:433-436, 1985.
- 11.G. Daugaard, N. H. Holstein-Rathlou, and P. P. Leyssac. Effect of cisplatin on proximal convoluted and straight segments of the rat kidney. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 244:1081-1085, 1988.
- 12.S. S. Legha and I. W. Dimery. High-dose cisplatin administration without

- hypertonic saline: observation of disabling neurotoxicity. *J.Clin.Oncol.* 3 :1373-1378, 1985.
- 13.S. Groth, H. Nielsen, J. B. Sorensen, A. B. Christensen, A. G. Pedersen, and M. Rorth. Acute and long-term nephrotoxicity of cis-platinum in man. *Cancer Chemother.Pharmacol.* 17:191-196, 1986.
 - 14.J. Brochner-Mortensen, K. Rohbrandt, and R. B. Lauritzen. Precision of single injection (⁵¹Cr)EDTA plasma clearance and endogenous creatinine clearance determinations in children. *Scand.J.Clin.Lab Invest* 37:625-629, 1977.
 15. H.D. Humes, I.M. Weinberg. Toxic nephropathies. In: Brenner BM, Rector FC(eds) *The Kidney*, 3rd edn. W.B. Saunders. Philadelphia, p1491.
 16. J. D. Blachley and J. B. Hill. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann.Intern.Med.* 95:628-632, 1981.
 17. D. W. Cockcroft and M. H. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
 18. E. Davila and L. B. Gardner. Clinical value of the creatinine clearance before the administration of chemotherapy with cisplatin. *Cancer* 60:161-164, 1987.
 19. W. J. Hrushesky, W. Shimp, and B. J. Kennedy. Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. *Am.J.Med.* 76:579-584, 1984.
 20. A. Thyss, L. Saudes, J. Otto, A. Creisson, M.H. Gaspard, O.Dassonville, and M. Schneider. Renal tolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. *J Clin. Oncol.* 12:2121-2125, 1994
 21. L.B. Sourander. The genitourinary system—the aging kidney. In: Brocklehurst JC, ed. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 2nd edn. New York: Churchill Livingstone, 1978; 291-306.
 22. I. Ishikawa, Z. Onouchi, Y. Zaito. Renal cortex visualization and analysis of dynamic CT curves of the kidney. *J Comput. Assist. Tomogr.* 5:695-701, 1981
 23. C.L. Litterst, A.F. Leroy, A.M. Guarino. Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II) to animals. *Cancer Treat. Rep.* 63:1485-1492, 1979
 24. J.B. Hargis, J.R. Anderson, K.J. Propert, M.R. Green, D.A. Van Echo, and R.B. Weiss. Predicting genitourinary toxicity in patients receiving cisplatin-based combination chemotherapy: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 30:291-296, 1992

25. J. T. Chambers, S. K. Chambers, and P. E. Schwartz. Correlation between measured creatinine clearance and calculated creatinine clearance in ovarian cancer patients. *Gynecol.Oncol.* 36:66-68, 1990.

捌. 表格---Tables

Table 1: mean age, values of measured and estimated CCr of male and female patients

	Male	Female	<i>p</i> value
Age (yr)	63.8 ± 10.3	58.2 ± 10.4	< 0.01
Measured CCr (ml/min)	86.7 ± 25.3	82.6 ± 24.2	0.06
Estimated CCr (ml/min)	55.1 ± 17.6	67.1 ± 16.7	< 0.01

Note: mean ± SD

Table 2: Differences in older and younger patients with respect to CCr

	65 y/o	< 65 y/o	<i>p</i> value
Measured CCr (ml/min)	75.8 ± 17.6	95.5 ± 27.7	< 0.01
Estimated CCr (ml/min)	48.4 ± 10.5	71.7 ± 17.2	< 0.01

Note: mean ± SD

Table 3: Differences in CCr of two methods with respect to patients

	Measured CCr (ml/min)	Estimated CCr (ml/min)	<i>p</i> value
All patients	85.2 ± 25.0	59.5 ± 18.2	< 0.01
65 y/o	75.8 ± 17.6	48.4 ± 10.5	< 0.01
< 65 y/o	95.5 ± 27.7	71.7 ± 17.2	< 0.01

Note: mean ± SD

Table 4: Differences among CCr from 1st to 6th cycles of CDDP-based C/T

C/T cycle	Measured CCr (ml/min)	Estimated CCr (ml/min)
1	92.5 ± 21.4	64.8 ± 18.3
2	87.4 ± 23.0	61.1 ± 17.3
3	89.1 ± 27.4	61.5 ± 18.2
4	85.0 ± 25.1	59.3 ± 18.1
5	82.0 ± 25.1	57.2 ± 17.5
6	75.1 ± 24.2	53.1 ± 18.3
<i>P</i>	<0.01	<0.01

ANOVA test, Note: mean ± SD

Table 5: Scheffe method for post hoc comparison

C/T cycle		Measured CCr (ml/min) Difference between means	Estimated CCr (ml/min) Difference between means
1	2	5.1	3.7
	3	3.5	3.3
	4	7.6	5.5
	5	10.5	7.6
	6	17.5*	11.7*
2	1	-5.1	-3.7
	3	-1.6	-0.4
	4	2.5	1.8
	5	5.4	3.9
	6	12.4*	8.0
3	1	-3.5	-3.3
	2	1.6	0.4
	4	4.1	2.3
	5	7.1	4.4
	6	14.0*	8.4
4	1	-7.6	- 5.5
	2	-2.5	- 1.8
	3	-4.1	- 2.2
	5	2.9	2.1
	6	9.9	6.2
5	1	-10.5	- 7.6
	2	-5.4	- 3.9
	3	-7.1	- 4.3
	4	-2.9	- 2.1
	6	6.9	4.1
6	1	-17.5*	-11.7
	2	-12.4*	-8.0
	3	-14.0*	-8.4
	4	-9.9	-6.2
	5	-6.9	-4.1*

*. p value < 0.05

Table 6: Prediction of estimated method to measured CCr /c a cutoff CCr 60 ml/min

	All patients		65 y/o		< 65 y/o	
(ml/min)	Estimated CCr		Estimated CCr		Estimated CCr	
	<60	60	<60	60	<60	60
Measured CCr 60	31 (33.7%)	61 (66.3%)	29 (59.2%)	20 (40.8%)	3 (7.0%)	40 (93.0%)
Correct dose	66.3%		40.8%		93.0%	

McNemar 2 test

Table 7: Correct dosage prediction of estimated method to measured CCr in all 6 cycles of C/T

	All patients	65 y/o	< 65 y/o	
(ml/min)	Estimated CCr		Estimated CCr	
	<60	60	<60	60
Measured CCr <60	51 (9.2%)	2 (0.4%)	38 (13.1%)	1 (0.3%)
Measured CCr 60	268 (48.6%)	231 (41.8%)	211 (73%)	39 (13.5%)
Correct dose	51%		26.6%	
<i>p</i>	<0.01		<0.01	

McNemar 2 test

Table 8: Association between the measured and estimated methods

Simple linear regression

$$Y = a + b X$$

Y: Measured CCr, X: Estimated CCr

For all patients

$$Y = 29.459 + 0.936 X \quad (r=0.684, p < 0.01)$$

For patients 65 y/o

$$Y = 30.760 + 0.930 X \quad (r=0.553, p < 0.01)$$

For patients < 65 y/o

$$Y = 21.921 + 1.026 X \quad (r=0.636, p < 0.01)$$