

SLCO1B1 c.388A>G variant is determinant of increased atorvastatin response [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(9): 5815-5827.

- [5] China Registered Cooperative Group of Rosuvastatin Clinical Trail. Randomized double blind multicenter clinical trail of rosuvastatin's efficacy and safety in Chinese patients with hypercholesterolemia [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2007, 35(3): 207-211.

[6] TAKANE H, MIYATA M, BURIOOKA N, et al. Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy [J]. *J Hum Genet*, 2006(51): 822-826.

[7] CHEN X J, CHENG L, CHU J J, et al. Rosuvastatin escape in a Chinese elderly with hyperlipidemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(18): 3578-3579.

收稿日期: 2013-11-14

“隐性肾损”对卡培他滨治疗晚期结直肠癌安全性和有效性的影响

李晴宇¹, 陈建², 王刚¹ (1. 杭州市第一人民医院, 杭州 310006; 2. 浙江大学附属第一医院, 杭州 310003)

摘要: 目的 考察“隐性肾损”(肿瘤患者血清肌酐值正常, 但肌酐清除率明显下降的现象)对卡培他滨治疗晚期结直肠癌安全性和有效性的影响。方法 回顾性抽取 2010 年 8 月—2012 年 8 月杭州市第一人民医院血清肌酐正常、以卡培他滨治疗的晚期结直肠癌患者资料, 以 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率(CrCL), 分为“隐性肾损”组(CrCL \leq 60 mL \cdot min⁻¹)和对照组(CrCL $>$ 60 mL \cdot min⁻¹), 比较 2 组不良反应和疗效指标。结果 共 143 例患者纳入研究, 34.9% 患者发生“隐性肾损”。“隐性肾损”组较对照组 1~2 度骨髓抑制、腹泻、口腔炎和手足综合征发生较高, 化疗反应率和疾病进展时间较小 ($P<0.05$), 生存时间差异无统计学意义。结论 “隐性肾损”影响卡培他滨治疗晚期结直肠癌的安全性和有效性, 临床上应以肌酐清除率对患者进行肾功能筛查及必要剂量调整。

关键词: 隐性肾损; 卡培他滨; 结直肠癌

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)06-0748-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.028

Impact of Unrecognized Renal Insufficiency on the Safety and Efficacy of Capecitabine for Metastatic Colorectal Cancer Patients

LI Qingyu¹, CHEN Jian², WANG Gang¹ (1. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China; 2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the impact of unrecognized renal insufficiency(URI) on safety and efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC). **METHODS** Medical records of mCRC patients with normal SCr started on capecitabine plus oxaliplatin(XELOX) were retrospectively reviewed. CrCL was estimated using the Cockcroft-Gault formula. The patients were divided into URI group and control group, and the toxicities and effectiveness of therapy were compared between the two groups. **RESULTS** A total of 143 patients were enrolled, in which 34.9% experienced URI. The URI group developed significantly more grade 1-2 toxicities including myelosuppression, diarrhea, stomatitis and hand-foot syndrome. The response rate and TTP were significantly lower in URI group, whereas the OS was similar in two groups. **CONCLUSION** URI can increase the toxicity and decrease the survival of XELOX-treated mCRC patients. Renal function screening via CrCL estimation is required for all mCRC patients before initial chemotherapy.

KEY WORDS: unrecognized renal insufficiency; capecitabine; colorectal cancer

肾功能不全在肿瘤中经常发生, 其产生机制可能与免疫学介导、肿瘤直接侵犯等相关^[1-2]。虽然肌酐值是临床最常用的判断肾功能的指标, 但肿瘤患者的肌酐水平受到营养、体质等各种因素影响, 很多肿瘤患者血清肌酐正常, 但肌酐清除

率已明显下降^[3-4], 即“隐性肾损”。然而, 临床现仍多习惯以血清肌酐值评估肾功能, 致忽略“隐性肾损”, 影响药物治疗安全性和有效性。

卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)已被推荐用于晚期结直肠癌患者的一线治疗^[5-6]。卡培他滨体

作者简介: 李晴宇, 女, 副主任药师 Tel: 13429665858
13588811307 E-mail: 88485534@163.com

E-mail: lqy2899@sohu.com *通信作者: 王刚, 男, 主任药师 Tel:

内主要经过肝脏代谢成 5'-DFCR, 5'-DFUR 和 5-FU, 99.5%经过肾脏排泄, 其血药水平受肾功能影响较大, 因此肾功能不全极可能会影响卡培他滨治疗疗效和安全性。

因此, 笔者回顾性抽取杭州市第一人民医院既往治疗前肌酐正常的晚期结直肠癌患者资料, 评估“隐性肾损”发生率及其对晚期结直肠癌患者使用卡培他滨安全性和有效性的影响。

1 材料和方法

1.1 患者人群

回顾性抽取了 2010 年 8 月—2012 年 8 月杭州市第一人民医院就诊的结直肠癌患者病历, 入组标准: ①诊断为转移性结直肠癌, 治疗前血清肌酐值正常; ②一线接受 XELOX 方案治疗: 卡培他滨起始剂量 $1\ 250\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$, $2\ \text{次}\cdot\text{d}^{-1}$, 口服, 第 1~14 天, 每 3 周重复, 服用至疾病进展或不可耐受; 奥沙利铂 $85\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 静脉注射, 第 1 天, 使用 4 周期; 先前若有其他方案术后辅助治疗, 距末次治疗间隔须 >6 个月; ③有足够资料可以用于计算肌酐清除率(CrCL), 采用 Cockcroft-Gault 公式计算: $\text{CrCL}(\text{mL}\cdot\text{min}^{-1})=[(140-\text{年龄}\times\text{体重})]/[72\times\text{血清肌酐}](\times 0.85\ \text{若为女性})^{[7]}$ 。根据 CrCL 值将患者分为“隐性肾损”组($\text{CrCL}\leq 60\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)和对照组($\text{CrCL}>60\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)。

1.2 资料收集

通过病历回顾进行资料数据采集, 包括①患者基线特征: 年龄、性别、身高、体重、血清肌酐值等; ②不良反应指标: 骨髓抑制、恶心或呕吐、口腔炎、手足综合症、神经毒性等, 根据国家癌症研究所不良事件常用标准 3.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0)进行不良反应分级; ③不良事件: 治疗过程中因药物不良反应致治疗延迟、剂量调整, 或被迫中止治疗的事件数; ④疗效指标: 化疗反应率, 计算方式: (完全缓解+部分缓解)/总人数, 第 4 周期结束时根据实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1 判断疾病进展时间(time to progression, TTP)、生存期(overall survival, OS)。OS 通过随访获得, 随访截止时间为 2013 年 3 月。

1.3 统计分析

非正态分布剂量资料以中位数表示, 如血清肌酐值、肌酐清除率等。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 如年龄、体重等。计数资料以发生数

及百分率表示, 如不良反应指标、化疗反应等。疗效指标 TTP 和 OS 以 Kaplan-Meier 生存曲线表示, 并以 Log-rank test 检验^[8]。一般计量资料分析采用 *t* 检验, 一般计数资料分析采用 χ^2 检验。所有统计采用 SPSS 12.0 分析操作, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线

本研究共纳入 143 例有效病例, 所有患者血清肌酐值均正常。经 Cockcroft-Gault 公式计算后, 发现有 50 例肌酐清除率 $\leq 60\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 即“隐性肾损”, 占 35.0%, 分布见图 1。“隐性肾损”组中位年龄为 69 岁; 对照组 93 例, 占 65.0%, 中位年龄 56 岁。截至到随访结束, 肾功能不全组仍有 6 例未进展, 3 例未死亡, 2 例失访。对照组仍有 9 例未进展, 15 例未死亡, 4 例失访, 见表 1。

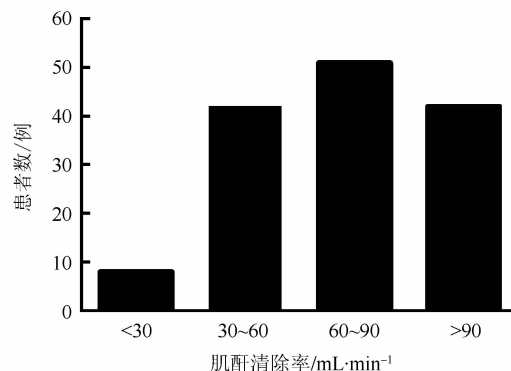


图 1 晚期结直肠癌患者“隐性肾损”分布

Fig 1 Unrecognized renal insufficiency distribution in mCRC patients with normal SCR

表 1 患者基线特征

Tab 1 Baseline characteristics of patients

特征因素	“隐性肾损”组 (n=50)	对照组 (n=93)
性别(男, 百分率)	37(74.0%)	79(84.9%)
中位年龄/岁	69(54~82)	56(38~70)
体质量/kg	60.4±10.8	73.0±15.7
KPS 评分 ≥ 80	43(86.0%)	83(89.4%)
中位肌酐值/ $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$	0.96(0.87~1.39)	0.81(0.51~1.37)
中位肌酐清除率/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	41.8(29~59)	91.7(63~103)

2.2 不良反应和不良事件

“隐性肾损”组的 1~2 度不良反应除恶心呕吐和神经毒性外, 发生率显著高于对照组: 骨髓抑制(76.0% vs 60.5%, $P<0.001$)、腹泻(34.0% vs 29.0%, $P<0.001$)、口腔炎(10.0% vs 6.45%, $P<0.001$)和手足综合症(18.0% vs 10.7%, $P=0.006$), 差异有

统计学意义。而 3~4 度不良反应“隐性肾损”组也比对照组略高，但除了腹泻和口腔炎，其他均无统计学意义。结果见表 2。

表 2 药物不良反应

不良反应指标	不良反应发生率/例(%)		P
	“隐性肾损”组 (n=50)	对照组 (n=93)	
骨髓抑制			
1~2 度	38(76.0)	56(60.5)	<0.001
3~4 度	11(22.0)	18(19.3)	0.323
腹泻			
1~2 度	17(34.0)	27(29.0)	<0.001
3~4 度	10(20.0)	10(10.8)	0.014
恶心呕吐			
1~2 度	11(22.0)	16(17.2)	0.157
3~4 度	3(6.0)	5(5.3)	0.097
口腔炎			
1~2 度	5(10.0)	6(6.45)	<0.001
3~4 度	3(6.0)	3(3.23)	0.025
手足综合征			
1~2 度	9(18.0)	10(10.7)	0.006
3~4 度	8(16.0)	11(11.8)	0.084
神经毒性			
1~2 度	15(30.0)	27(29.0)	0.414
3~4 度	6(12.0)	8(8.6)	0.086

较多的药物不良反应，也导致了“隐性肾损”组发生更多的不良事件。“隐性肾损”组的治疗中止率为 52.0%，对照组为 28.0%；“隐性肾损”组剂量调整率为 34.0%，对照组只有 13.9%，差异均有统计学意义($P<0.05$)。有记载的因严重不良反应而住院的“隐性肾损”组为 14.0%，对照组为 5.3%，见表 3。

表 3 不良反应相关不良事件

不良事件	不良事件发生率/例(%)		P 值
	“隐性肾损”组 (n=50)	对照组 (n=93)	
治疗中止	26(52.0)	24(25.8)	0.002
剂量调整	17(34.0)	13(13.9)	0.005
再次住院	7(14.0)	5(5.3)	0.075

2.3 疗效

“隐性肾损”组的化疗反应率明显低于对照组(28% vs 41%， $P=0.018$)；“隐性肾损”组的中位 TTP 为 4.5 月，对照组中位 TTP 为 5.5 月(Log-rank，

$P=0.029$)，见图 2A。但“隐性肾损”组和对照组的生存期没有明显差异：“隐性肾损”组中位 OS 为 18.0 月，对照组中位 OS 为 19.0 月(Log-rank， $P=0.869$)，见图 2B。

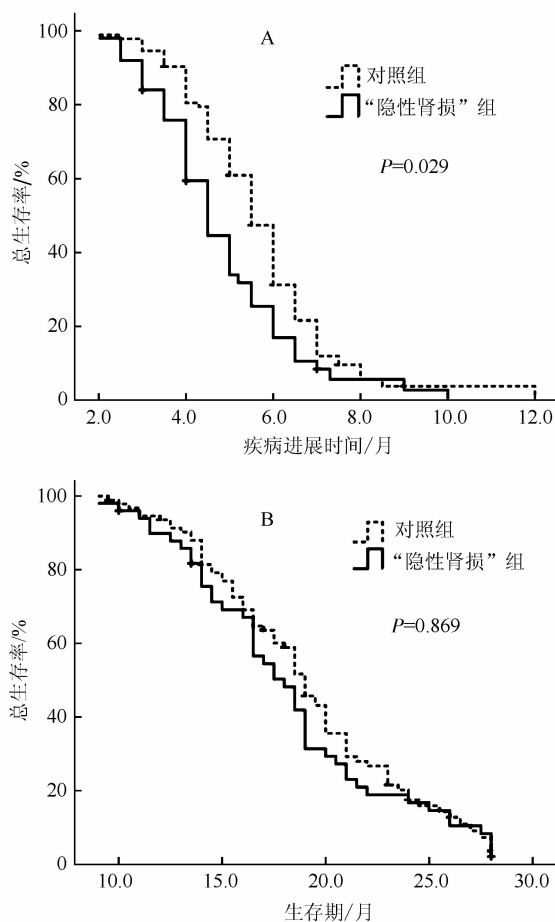


图 2 生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier curve

3 讨论

用肌酐清除率判定肾功能，决定药物剂量在许多治疗领域已非常普遍，但肿瘤药物治疗中仍更多用血清肌酐值来判断，因此肾功能评估不足在肿瘤治疗中非常常见^[9]。晚期肿瘤患者中有相当比例的患者有肾功能不全，但血清肌酐值却正常，即“隐性肾损”。2 项大样本^[1-2]调查显示，在肿瘤患者中肌酐清除率 $\leq 90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的发生率约 50%~60%，“隐性肾损”约有 45%；其中结直肠癌肌酐清除率 $\leq 90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的发生率达到约 60%，“隐性肾损”约有 30%。基于此，本研究旨在揭示“隐性肾损”对结直肠癌化疗安全性和有效性的影响。

本研究共纳入了 143 例患者，共有 35.1% 的患者发生“隐性肾损”。笔者统计了整个治疗过程中药物不良反应发生数，发现“隐性肾损”组 1~2

度不良反应显著高于对照组,包括骨髓抑制、腹泻、口腔炎和手足综合征,差异有统计学意义,而3~4度不良反应2组除了腹泻和口腔炎,差异均无统计学意义,这可能是由于发生不良反应的患者均及时进行了剂量调整和相应处理。从中止治疗和剂量调整的事件数统计来看,“隐性肾损”组明显高于对照组,这也许是导致肾功能不全组的TTP较对照组低的原因。OS 2组无统计学差异,这可能是由于作为卡培他滨发挥抗肿瘤效应的活性物代谢物5-FU浓度受肾功能影响较小^[10]。

本研究结果表明,“隐性肾损”与卡培他滨不良反应增多存在相关性,甚至会影响患者生存,提示对于晚期肿瘤患者须以肌酐清除率进行肾功能筛查,而不能仅凭血清肌酐值。但同时,本研究又提出了另一个问题:对于肾功能不全肿瘤患者,如何进行药物剂量调整,进行药物剂量调整是否能改善不良反应,影响生存,对该问题目前尚无明确解答。国际老年肿瘤学会对常见化疗药物进行剂量调整推荐^[11],但多依据小样本的药理学数据,缺乏剂量调整后患者临床结局的直接证据。

本研究有一定的局限性。首先,由于开展前瞻性研究可能会有伦理问题,故采用回顾性研究,可能会对结果造成一定偏倚。其次,本研究只是单中心的经验,并只针对结直肠癌的XELOX方案,是否其他中心、肿瘤和治疗方案都存在相同的现象,须进一步考察。

综上,本研究仍可提示:“隐性肾损”会影响卡培他滨治疗晚期结直肠癌的安全性和有效性,临床应以肌酐清除率进行肾功能筛查,而非仅凭血清肌酐值。该结论还须大样本、多中心的前瞻

性研究进一步证实。

REFERENCES

- [1] LAUNAY-VACHER V, OUDARD S, JANUS N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study [J]. *Cancer*, 2007, 110(6): 1376-1384.
- [2] JANUS N, LAUNAY-VACHER V, BYLOOS E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(12): 1815-1821.
- [3] TROBEC K, KNEZ L, MESKO BRGULJAN P, et al. Estimation of renal function in lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 397-402.
- [4] LAUNAY-VACHER V, GLIGOROV J, LE TOURNEAU C, et al. Prevalence of renal insufficiency in breast cancer patients and related pharmacological issues [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(3): 745-753.
- [5] CASSIDY J, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 58-64.
- [6] YU H H, CHEN J. Toxicity of FOLFOX versus XELOX as chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(11): 1245-1248.
- [7] DW C, MH G. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [8] BLACK R J, SWAMINATHAN R. Statistical methods for the analysis of cancer survival data [J]. *IARC Sci Publ*, 1998(145): 3-7.
- [9] DUNCAN L, HEATHCOTE J, DJURDJEV O, et al. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(5): 1042-1046.
- [10] REIGNER B, BLESCH K, WEIDEKAMM E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40(2): 85-104.
- [11] LICHTMAN S M, WILDIERS H, LAUNAY-VACHER V, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(1): 14-34.

收稿日期: 2014-03-18

FOLFOX 4 方案联合放疗对老年局部晚期直肠癌患者的疗效评价

汪春良¹, 齐瑞华¹, 屠世良², 许映¹(1.富阳市人民医院普外科, 浙江 富阳 311400; 2.浙江省人民医院, 杭州 310014)

摘要:目的 探讨 FOLFOX 4 方案联合放疗治疗局部晚期不可切除直肠癌的治疗疗效及不良反应。方法 富阳市人民医院 2011 年 6 月—2012 年 6 月收治 43 例局部晚期直肠癌患者, 随机分为 2 组, 治疗组 22 例, 对照组 21 例, 2 组同时给予 FOLFOX 4 方案化疗, 治疗组联合给予放疗。治疗结束后观察 3 个月, 对病灶部位进行 CT 检查以评价近期疗效, 采用 EORTC-QLQ-CR29 量表评价患者生活质量。结果 治疗组有效率高于对照组($P=0.023$), 疾病控制率为 86.36%, 高于对照组的 42.86%。与对照组相比, 化疗联合放疗患者焦虑有所缓解($P=0.015$), 排便失禁的症状有一定改善($P=0.044$),