

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.23.014

抗肿瘤治疗对肾功能不全肿瘤患者肾功能的影响因素分析*

魏筱, 吴慧, 于锦, 卞海林, 祁峰, 王子璇, 严文跃[△]

(南京大学医学院附属盐城第一医院·江苏省盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224006)

摘要:目的 探讨抗肿瘤治疗对肾功能不全肿瘤患者肾功能的影响因素。方法 选取医院肿瘤科与血液科病区2020年收治的恶性肿瘤合并肾功能不全患者100例,收集可能与肾功能不全相关的一般资料,包括是否肿瘤相关肾功能不全、肿瘤类型、治疗方式、疗效、年龄、是否使用肾脏保护剂等。按肾脏病膳食改良(MDRD)公式计算肾小球滤过率(GFR),评估患者的肾功能;疗效判定为完全缓解(CR)和部分缓解(PR)为有效。采用单因素分析法和随机效应多因素线性回归模型分析筛选影响因素。结果 100例恶性肿瘤合并肾功能不全患者共完成184个治疗疗程,治疗有效率为43.75%(42/96);单因素分析结果显示,肿瘤相关肾功能不全、肿瘤类型为血液肿瘤、治疗方式为化学治疗(简称化疗)药物联合靶向药物、年龄为18~65岁、未使用肾脏保护剂患者治疗后的平均GFR均较治疗前显著升高($P < 0.05$);多因素分析结果显示,年龄[95%CI(-12.02, -0.76), $P = 0.03$]显著影响恶性肿瘤合并肾功能不全患者的肾功能。59例肿瘤相关肾功能不全患者共完成116个治疗疗程,治疗有效率为54.69%(35/64);单因素分析结果显示,疗效为CR+PR、肿瘤类型为血液肿瘤、年龄为18~65岁、未使用肾脏保护剂患者治疗后的平均GFR均较治疗前显著升高($P < 0.05$);多因素分析结果显示,疗效[95%CI(-5.35, -0.13), $P = 0.04$]显著影响肿瘤相关肾功能不全患者的肾功能。41例非肿瘤相关肾功能不全患者共完成68个治疗疗程,治疗有效率为21.88%(7/32);单因素分析结果显示,疗效为疾病进展(PD)患者治疗后的平均GFR显著升高($P < 0.05$);多因素分析结果显示,疗效、肿瘤类型、年龄、是否使用肾脏保护剂对患者肾功能的影响均不显著($P > 0.05$)。结论 临床医师或临床药师通过评估患者肾功能,辨别肾功能不全原因,谨慎选择药物和剂量等保护措施,恶性肿瘤合并肾功能不全患者仍可耐受抗肿瘤治疗,尤其是年龄为18~65岁的患者可获益。

关键词:肿瘤;肾功能不全;影响因素

中图分类号:R969;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)23-0062-06

Influence Factors of Anti-Tumor Treatment on Renal Function in Patients with Renal Insufficiency and Tumors

WEI Xiao, WU Hui, YU Jin, BIAN Hailin, QI Feng, WANG Zixuan, YAN Wenyue

(Yancheng First Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University · The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu, China 224006)

Abstract: Objective To investigate the influence factors of anti-tumor treatment on the renal function in patients with renal insufficiency and tumors. **Methods** A total of 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency admitted to the wards of Department of Oncology and Department of Hematology in the hospital in 2020 were selected, and general data of the patients that might be related to the renal insufficiency were collected, including tumor-associated renal insufficiency or not, tumor type, treatment method, efficacy, age, use of renal protective agent or not and so on. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the modification of diet in renal disease (MDRD) formula to evaluate the renal function of patients. The efficacy of complete remission (CR) and partial remission (PR) was effective. The influence factors were analyzed and screened by the univariate analysis and multivariate linear regression model with random effects. **Results** A total of 184 courses of treatment were completed in 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency, with an effective rate of 43.75% (42/96). The results of univariate analysis showed that the average GFR after treatment was significantly higher than that before treatment in patients with tumor-associated renal insufficiency, blood tumor type, treatment method of chemotherapeutic drugs combined with targeted drugs, age of 18-65 years old and no use of renal protective agent ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that the age [95%CI (-12.02, -0.76), $P = 0.03$] significantly affected the renal function of patients with malignant tumors and renal insufficiency. A total of 116 courses of treatment were completed in 59 patients with tumor-associated renal insufficiency, with an effective rate of 54.69% (35/64). The results of univariate analysis showed that the average GFR after treatment was significantly higher than that before treatment in patients with the efficacy of CR+PR, blood tumor type, age of 18-65 years old and no use of renal protective agent ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that the efficacy [95%CI (-5.35, -0.13), $P = 0.04$] significantly affected the renal function of patients with tumor-associated renal insufficiency. A total of 68 courses of treatment were completed

*基金项目:江苏省盐城市医学科技发展计划项目[YK2019016, YK2018009];江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目[A202034];江苏省卫生健康委员会科研课题[Z2018044]。

第一作者:魏筱,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wx8754@126.com。

[△]通信作者:严文跃,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)yanwenyue@163.com。

in 41 patients with non-tumor-associated renal insufficiency, with an effective rate of 21.88% (7/32). The results of univariate analysis showed that the average GFR after treatment was significantly higher than that before treatment in patients with efficacy of progression of disease (PD). The results of multivariate analysis showed that the efficacy, tumor type, age and use of renal protective agent or not had no significant effect on the renal function of patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The patients with malignant tumors and renal insufficiency can still tolerate anti-tumor treatment through the protective measures such as evaluating the renal function of patients, identifying the causes of renal insufficiency, carefully selecting drugs and dosages by clinicians or clinical pharmacists, especially patients aged 18-65 years old can benefit from the anti-tumor treatment.

Key words: tumor; renal insufficiency; influence factor

恶性肿瘤常与肾脏疾病相互影响^[1]。两项大型观察性研究^[2-3]分别纳入近5 000例实体肿瘤患者,发现50%~60%患者的估算肾小球滤过率(eGFR)下降,其中12%属3~4期慢性肾脏病;另一项前瞻性研究^[4]在4 077例不同肿瘤类型的患者中发现,30%患者的肾小球滤过率(GFR)低于60 mL/min。恶性肿瘤合并肾功能不全患者肾功能受损的具体原因及抗肿瘤治疗的安全性一直备受临床医师关注。查阅文献^[5-8]发现,当前抗肿瘤治疗对肾功能不全患者影响的研究多为医务人员对个别癌种或个别案例的监测用药,结果显示,对大部分患者的肾功能影响较小,但未从多方面系统分析影响因素。本研究中从是否肿瘤相关肾功能不全、肿瘤类型、治疗方式、疗效、年龄、是否使用肾脏保护剂等方面全面分析了影响恶性肿瘤合并肾功能不全患者肾功能不全的因素,并提出科学的预防措施,以期在改善患者肾功能的前提下延长生存期,提高生活质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:有明确病理的恶性肿瘤,包括实体恶性肿瘤和血液系统恶性肿瘤;抗肿瘤治疗前检查发现肾功能不全;接受至少1个周期以上的抗肿瘤治疗;有临床药师可指导合理用药。本研究方案经医院医学伦理委员会批准[批件号为伦审号[2020]-(K-049)],患者签署知情同意书。

病例选择:随机选取我院肿瘤科与血液科病区2020年收治的恶性肿瘤合并肾功能不全患者100例,一般资料见表1。

1.2 抗肿瘤治疗前对患者肾功能的保护措施

抗肿瘤治疗前采取以下措施预防肾脏的进一步损害:治疗前认真评估肾功能;根据肾功能水平谨慎选择药物及剂量;加用肾脏保护剂;补充液体;预防恶心呕吐、腹泻等消化道反应;保证血容量;预防溶瘤综合征;肾功能不全较重而又不得进行抗肿瘤治疗时,一般在血液透析治疗后进行抗肿瘤治疗,且可在治疗后48 h再次进行血液透析治疗。

表1 100例恶性肿瘤合并肾功能不全患者一般资料

Tab.1 General data of 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency

项目		例数	项目		例数	
性别	男	61	否	癌种	41	
	女	39			多发性骨髓瘤	32
年龄	18~65岁	48			白血病	17
	>65岁	52			淋巴瘤	15
肿瘤类型	实体瘤	33			肺癌	10
	血液肿瘤	67			胃癌	7
是否肿瘤相关肾功能不全		是	59	其他		19

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:通过GFR评价患者肾功能,根据肾脏病膳食改良(MDRD)公式计算GFR^[9-10],以GFR<90 mL/min判定为肾功能不全^[11]。

疗效判定:实体瘤按实体瘤疗效评价标准(RECIST)判定,白血病和多发性骨髓瘤按疾病相关疗效判定标准判定。每治疗6~8周或治疗后每3~4个月评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)^[12]。治疗有效率=CR+PR例次数/可评价疗效的例次数×100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件及Excel软件分析和处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。以治疗前后GFR的差值(Δ GFR)为因变量,以单因素分析差异显著的影响因素为自变量,采用随机效应模型进行多因素线性回归分析,分析是否肿瘤相关肾功能不全、肿瘤类型、治疗方式、疗效、年龄、是否使用肾脏保护剂等因素对 Δ GFR的影响,并计算95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤合并肾功能不全患者情况分析

2.1.1 肾功能不全原因分析

在充分评估和保护肾功能的前提下,100例恶性肿瘤合并肾功能不全患者分别进行1~12次抗肿瘤治疗,共完成184个治疗疗程,每例患者平均完成1.84次。其

中,肾功能不全与肿瘤相关的 59 例,包括肾前性、肾性、肾后性因素;非肿瘤相关的 41 例,包括原发性肾病和继发性肾病因素。详见表 2。

表 2 100 例恶性肿瘤患者肾功能不全原因分析

Tab. 2 Causes of renal insufficiency in 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency

原因		例数	占比(%)
肿瘤相关		59	59.00
肾前性	消化道出血、恶心呕吐	2	2.00
肾性	多发性骨髓瘤	27	27.00
	肿瘤浸润(白血病、淋巴瘤等)	24	24.00
	肾脏、肾盂肿瘤致肾切除	1	1.00
	肿瘤直接侵犯(大肠癌)	3	3.00
肾后性	肿瘤压迫致输尿管梗阻	2	2.00
非肿瘤相关		41	41.00
原发性肾病	慢性肾小球肾炎/慢性肾炎	22	22.00
	急性肾功能衰竭	2	2.00
继发性肾病	糖尿病、高血压	3	3.00
	药物(非甾体抗炎药、两性霉素B、中药)	14	14.00

2. 1. 2 单因素分析

是否肿瘤相关肾功能不全:100 例患者中,可评价疗效的总例次数为 96,治疗有效率为 43. 75%(42 / 96);抗肿瘤治疗后的平均 GFR 为(49. 98 ± 24. 50)mL / min,显著高于治疗前的(43. 53 ± 19. 82)mL / min($P = 0. 006$),治疗前后 Δ GFR 为(6. 45 ± 15. 94)mL / min。其中,肿瘤相关肾功能不全患者治疗有效率为 54. 69%(35 / 64),非肿瘤相关肾功能不全患者为 21. 88%(7 / 32),差异显著($\chi^2 = 4. 000, P = 0. 045$);肿瘤引起肾功能不全患者治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 005$),表明肿瘤相关肾功能不全患者肾功能的恢复可能与疗效有关。详见表 3。

肿瘤类型:100 例患者中,血液肿瘤患者抗肿瘤治疗有效率为 54. 29%(38 / 70),实体瘤患者为 15. 38%(4 / 26),差异显著($\chi^2 = 5. 300, P = 0. 020$);实体瘤患者治疗前后的平均 GFR 无显著差异($P = 0. 070$),血液肿瘤患者治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 020$)。详见表 3。

治疗方式:抗肿瘤药物包括化学治疗(简称化疗)药物、靶向药物、抗肿瘤中成药等。100 例患者中,使用化疗药物 61 例次、化疗药物 + 靶向药物 38 例次、化疗药物 + 抗肿瘤中成药 28 例次、靶向药物 20 例次、抗肿瘤中成药 15 例次,其中经化疗药物 + 靶向药物治疗后患者的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 030$)。详见表 3。

表 3 100 例恶性肿瘤合并肾功能不全患者肾功能不全影响因素的单因素分析($\bar{X} \pm s, \text{mL} / \text{min}$)

Tab. 3 Univariate analysis of renal insufficiency in 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency ($\bar{X} \pm s, \text{mL} / \text{min}$)

影响因素		GFR			P值
		治疗前	治疗后	差值	
是否肿瘤相关	是	37.88 ± 18.46	45.95 ± 24.32	8.07 ± 16.70	0.005
肾功能不全	否	53.16 ± 18.40	56.86 ± 23.40	3.70 ± 14.23	0.310
肿瘤类型	实体瘤	51.62 ± 15.39	57.54 ± 17.13	5.92 ± 12.25	0.070
	血液肿瘤	40.59 ± 20.47	47.24 ± 26.19	6.65 ± 17.12	0.020
治疗方式	化学治疗药物	49.33 ± 19.46	56.02 ± 24.32	6.70 ± 20.72	0.100
	化学治疗药物 + 靶向药物	45.02 ± 15.55	53.81 ± 18.34	8.79 ± 13.36	0.030
	化学治疗药物 + 抗肿瘤 中成药	35.75 ± 23.01	42.14 ± 28.08	6.40 ± 16.16	0.360
	靶向药物	41.72 ± 17.11	43.91 ± 20.11	2.19 ± 7.54	0.710
	抗肿瘤中成药	32.63 ± 19.72	36.06 ± 23.98	3.43 ± 8.86	0.670
年龄	18 ~ 65岁	44.97 ± 22.26	53.48 ± 27.21	8.52 ± 17.25	0.030
	> 65岁	42.24 ± 17.36	46.85 ± 21.44	4.60 ± 14.51	0.100
是否使用肾脏 保护剂	使用	41.13 ± 22.31	46.02 ± 24.69	4.89 ± 12.77	0.320
	未使用	44.35 ± 18.91	51.35 ± 24.37	6.99 ± 16.90	0.008

年龄:100 例患者中,18 ~ 65 岁患者抗肿瘤治疗有效率为 57. 14%(32 / 56),> 65 岁患者为 25. 00%(10 / 40),差异显著($\chi^2 = 4. 030, P = 0. 045$)。18 ~ 65 岁患者治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 030$),> 65 岁老年患者治疗前后的平均 GFR 无显著差异($P = 0. 100$),表明抗肿瘤治疗对患者肾功能的影响可能与年龄有关。详见表 3。

是否使用肾脏保护剂:以中成药为主,包括百令胶囊、海昆肾喜胶囊、金水宝片、黄葵胶囊、肾炎舒片等。100 例患者中,使用肾脏保护剂患者治疗前后的平均 GFR 无显著差异($P = 0. 320$),未使用肾脏保护剂患者治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 008$),考虑可能与其中肿瘤相关肾功能不全患者例数较多及治疗有效率高有关。详见表 3。

2. 1. 3 多因素分析

结果见表 4。可见,年龄 > 65 岁患者治疗后 Δ GFR 显著低于 18 ~ 65 岁患者($P = 0. 03$),表明抗肿瘤治疗对肾功能的影响与年龄有关。

2. 2 肿瘤相关肾功能不全患者情况分析

2. 2. 1 单因素分析

59 例肿瘤直接相关肾功能不全患者共完成 116 个治疗疗程,平均每例患者完成 1. 97 次。肿瘤引起肾功能不全且治疗有效的患者有 22 例,主要为多发性骨髓瘤、白血病及淋巴瘤患者,抗肿瘤治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高($P = 0. 009$),表明患者肾功能较前恢复。与

表 4 100 例恶性肿瘤合并肾功能不全患者肾功能不全影响因素的多因素分析

Tab. 4 Multivariate analysis of renal insufficiency in 100 patients with malignant tumors and renal insufficiency

影响因素	回归系数	Z 值	95%CI	P 值
是否肿瘤相关	-4.49	-1.34	(-11.05, 2.08)	0.18
肿瘤类型	-4.56	-1.34	(-11.22, 2.11)	0.18
化学治疗药物 + 靶向药物	2.36	0.73	(-3.97, 8.69)	0.46
化学治疗药物 + 抗肿瘤中成药	-0.66	-0.16	(-8.64, 7.31)	0.87
靶向药物	-5.16	-1.59	(-11.53, 1.21)	0.11
抗肿瘤中成药	-5.98	-1.53	(-13.65, 1.69)	0.13
年龄	-6.39	-2.23	(-12.02, -0.76)	0.03
是否使用肾脏保护剂	2.63	0.99	(-2.59, 7.84)	0.32
本底值*	-0.12	-1.48	(-0.28, 0.04)	0.14

注: * 为治疗前 GFR, 不影响治疗后 GFR, 表 6 和表 8 同。

Note: * refers to the GFR before treatment, which does not affect the GFR after treatment (for Tab. 4, Tab. 6 and Tab. 8).

治疗前比较, 疗效为 CR + PR 患者的平均 GFR 较治疗前显著升高 ($P = 0.009$); 血液肿瘤患者抗肿瘤治疗后的平均 GFR 显著升高 ($P = 0.008$), 表明患者肾功能改善明显; 18~65 岁患者抗肿瘤治疗后的平均 GFR 显著升高 ($P = 0.010$), 表明肿瘤相关肾功能不全患者肾功能的影响可能与年龄有关; 未使用肾脏保护剂患者治疗后的平均 GFR 显著升高 ($P = 0.004$), 考虑这可能与疗效有关。详见表 5。

表 5 59 例肿瘤相关肾功能不全患者肾功能不全影响因素的单因素分析 ($\bar{X} \pm s, \text{mL/min}$)

Tab. 5 Univariate analysis of renal insufficiency in 59 patients with tumor - associated renal insufficiency ($\bar{X} \pm s, \text{mL/min}$)

影响因素		例数	GFR			P值
			治疗前	治疗后	差值	
疗效	CR + PR	22	40.96 ± 18.45	54.49 ± 23.65	13.53 ± 19.10	0.009
	SD	8	43.91 ± 15.84	51.89 ± 23.25	7.97 ± 18.56	0.360
	PD	15	33.75 ± 18.51	41.65 ± 26.71	7.91 ± 17.44	0.310
肿瘤类型	实体瘤	8	45.24 ± 16.81	52.44 ± 10.48	7.21 ± 20.90	0.270
	血液肿瘤	51	37.19 ± 18.53	45.34 ± 25.18	8.15 ± 16.37	0.008
年龄	18~65岁	31	39.44 ± 18.65	49.53 ± 24.92	10.09 ± 18.77	0.010
	>65岁	28	36.22 ± 18.28	42.12 ± 23.27	5.91 ± 14.01	0.140
是否使用肾脏	使用	17	36.20 ± 22.61	40.21 ± 21.98	4.01 ± 12.13	0.520
保护剂	未使用	52	38.37 ± 17.20	47.61 ± 24.82	9.24 ± 17.69	0.004

2.2.2 多因素分析

结果见表 6。可见, 控制其他影响因素后, 疗效对肿瘤相关肾功能不全患者的肾功能有显著影响 ($P = 0.04$), 而肿瘤类型、年龄、是否使用肾脏保护剂对患者肾功能均无显著影响 ($P > 0.05$)。

表 6 59 例肿瘤相关肾功能不全患者肾功能不全影响因素的多因素分析

Tab. 6 Multivariate analysis of renal insufficiency in 59 patients with tumor - associated renal insufficiency

影响因素	回归系数	Z 值	95%CI	P 值
疗效	-2.74	-2.06	(-5.35, -0.13)	0.04
肿瘤类型	0.15	0.03	(-10.75, 11.06)	0.98
年龄	-2.15	-0.58	(-9.46, 5.16)	0.56
是否使用肾脏保护剂	5.09	1.60	(-1.15, 11.34)	0.11
本底值*	-0.08	-0.77	(-0.27, 0.12)	0.44

2.3 非肿瘤相关肾功能不全患者情况分析

2.3.1 单因素分析

41 例非肿瘤直接相关肾功能不全患者共完成 68 个治疗疗程, 平均每例患者完成 1.66 次。治疗后疗效为 PD 患者的平均 GFR 较治疗前显著升高 ($P = 0.030$); 肿瘤类型、年龄、是否使用肾脏保护剂患者抗肿瘤治疗前后的平均 GFR 相当 ($P > 0.05$), 表明患者肾功能未恶化。详见表 7。

表 7 41 例非肿瘤相关肾功能不全患者肾功能不全影响因素的单因素分析 ($\bar{X} \pm s, \text{mL/min}$)

Tab. 7 Univariate analysis of renal insufficiency in 41 patients with non - tumor - associated renal insufficiency ($\bar{X} \pm s, \text{mL/min}$)

影响因素		例数	GFR			P 值
			治疗前	治疗后	差值	
疗效	CR + PR	7	40.60 ± 19.79	41.64 ± 25.61	1.04 ± 8.67	0.930
	SD	12	55.25 ± 20.26	59.77 ± 26.73	4.52 ± 15.22	0.610
	PD	9	55.27 ± 12.82	67.16 ± 8.80	11.89 ± 14.15	0.030
肿瘤类型	实体瘤	25	53.26 ± 14.79	58.85 ± 18.34	5.59 ± 9.25	0.140
	血液肿瘤	16	53.03 ± 22.66	54.19 ± 29.01	1.16 ± 18.90	0.870
年龄	18~65岁	17	57.25 ± 24.95	62.28 ± 30.38	5.03 ± 12.87	0.510
	>65岁	24	50.47 ± 12.00	53.29 ± 16.87	2.83 ± 15.15	0.380
是否使用肾脏	使用	18	47.23 ± 20.86	53.20 ± 26.45	5.97 ± 13.75	0.420
保护剂	未使用	26	55.81 ± 16.76	58.50 ± 22.02	2.69 ± 14.47	0.510

2.3.2 多因素分析

结果见表 8。可见, 控制其他影响因素后, 疗效、肿瘤类型、年龄、是否使用肾脏保护剂对非肿瘤相关肾功能不全患者的肾功能均无显著影响 ($P > 0.05$), 表明患者的肾功能未发生恶化。

表 8 41 例非肿瘤相关肾功能不全患者肾功能不全影响因素的多因素分析

Tab. 8 Multivariate analysis of renal insufficiency in 41 patients with non - tumor - associated renal insufficiency

影响因素	回归系数	Z 值	95%CI	P 值
疗效	-0.76	-0.57	(-3.41, 1.89)	0.57
肿瘤类型	-4.63	-1.13	(-12.67, 3.40)	0.26
年龄	-2.08	-0.52	(-9.88, 5.72)	0.60
是否使用肾脏保护剂	-2.72	-0.69	(-10.42, 4.98)	0.49
本底值*	0.02	0.18	(-0.20, 0.23)	0.86

2.4 其他特殊治疗方式对患者肾功能的影响

2.4.1 含铂药物化疗方案

部分肾功能不全患者在慎用预防措施和严密监测肾功能的前提下,11 例实体瘤患者根据病情需要仍采用含铂药物化疗方案治疗,平均 GFR 治疗后为(64.67 ± 17.19) mL/min,治疗前为(55.19 ± 17.88) mL/min,ΔGFR 为(9.48 ± 17.38) mL/min,差异不显著($P=0.17$),表明患者肾功能无明显变化。其中,1 例肿瘤直接侵犯导致肾功能不全的结肠癌患者经含铂药物化疗方案治疗后的 GFR 升高了 47.81 mL/min。详见表 9,化疗方案中,AL 为白蛋白紫杉醇 + 洛铂,EP 为依托泊苷 + 顺铂,EC 为依托泊苷 + 卡铂,PP 为培美曲塞 + 顺铂,GP 为吉西他滨 + 顺铂,XELOX 为奥沙利铂 + 卡培他滨,LC 为紫杉醇脂质体 + 卡铂,5-FU 为 5-氟尿嘧啶,DDP 为顺铂,GC 为吉西他滨 + 卡铂,VP-16 为依托泊苷,LBP 为洛铂。

表 9 含铂药物化疗方案患者治疗前后肾功能变化

Tab. 9 Changes of renal function in patients before and after the platinum-containing chemotherapy

癌种	疗程 (个)	化疗方案	肾脏保护剂	疗效	GFR(mL/min)		
					治疗前	治疗后	差值
肺癌	1	AL	海昆肾喜胶囊,金水宝片	-	45.57	58.64	13.07
	4	EP		SD	67.61	106.11	38.50
	2	EC		-	60.67	69.25	8.58
	4	PP		辅助	52.41	58.40	5.99
宫颈癌	4	GP		SD	47.11	47.67	0.56
结肠癌	6	XELOX + 贝伐珠单抗	海昆肾喜胶囊	PR	13.45	61.26	47.81
卵巢癌	1	AL + 艾迪注射液	海昆肾喜胶囊,金水宝片	-	51.44	54.16	2.72
	5	LC	海昆肾喜胶囊	SD	33.89	51.65	17.76
食管癌	6	5-FU + DDP		SD	62.63	52.29	-10.34
头颈部癌	3	GC		SD	74.93	81.30	6.37
胃癌	2	VP-16 + LBP		PD	56.55	51.02	-5.53

注: - 为未评价。

Note: - refers to the efficacy is not evaluated.

2.4.2 血液透析抗肿瘤治疗

5 例患者抗肿瘤治疗时已为终末期肾病,仍在血液透析支持下进行抗肿瘤治疗,共完成 5 个疗程。其中,4 例多发性骨髓瘤患者分别采用 BD(硼替佐米 + 地塞米松)、BTD(硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松)和 PAD(硼替佐米 + 多柔比星 + 地塞米松)方案治疗,疗效评价为 SD、CR、未评价分别为 1 例、1 例、2 例;1 例小细胞肺癌患者进行放射治疗,未评价疗效。

3 讨论

通过研究肿瘤与肾功能不全的相关性可分析肿瘤患者肾功能不全的原因,以及此类患者在抗肿瘤治疗

时药物的合理选择与剂量调整,从而提高患者的生存质量,延长生存周期。本研究中对充分评估和保护肾功能的前提下,100 例肾功能不全肿瘤患者共完成 184 个治疗疗程,抗肿瘤治疗有效率为 43.75%,且治疗后平均 GFR 较治疗前显著升高,表明患者肾功能整体较前改善。

应红艳等^[13]通过单因素分析发现,肿瘤相关肾功能不全且化疗有效患者的肌酐清除率(CrCL)水平显著升高。本研究中对 100 例恶性肿瘤合并肾功能不全患者进行单因素及多因素分析发现,肿瘤相关肾功能不全且治疗有效患者的肾功能整体较治疗前显著改善;血液肿瘤患者的治疗有效率显著高于实体瘤患者,其治疗后的平均 GFR 改善更显著,表明肾功能改善情况是影响不同肿瘤类型患者抗肿瘤治疗有效率的关键因素。弥补了此前相关研究^[14-15]多集中于证实多发性骨髓瘤治疗有效患者的肾功能可实现逆转恢复,缺乏对血液系统各类型肿瘤进行系统的科学分析及不同肿瘤类型间的比较。

多因素分析结果显示,抗肿瘤治疗对患者肾功能的影响与年龄有关。年龄为 18~65 岁患者抗肿瘤治疗后的平均 GFR 较治疗前显著升高,而 >65 岁患者的平均 GFR 治疗前后无显著变化,表明相对于低年龄段患者,抗肿瘤治疗可能对老年患者肾功能的影响较大。一项同类研究发现,年龄 ≥ 60 岁是接受以铂类药物为基础化疗方案治疗而出现肾功能不全患者的危险因素^[16]。这可能与老年人身体器官及功能随年龄增长呈生理性衰退有关,导致老年患者对药物的反应性降低、耐受性变差、不良反应发生率升高。此外,本研究中还发现,使用肾脏保护剂患者抗肿瘤治疗后的肾功能改善不显著,我院使用的肾脏保护剂以中成药为主,包括百令胶囊、海昆肾喜胶囊、金水宝片、黄葵胶囊、肾炎舒片。多因素分析结果显示,是否使用肾脏保护剂对患者肾功能的影响不大,故药师可提醒临床医师减少中成药肾脏保护剂的使用。

铂类药物为常用抗肿瘤药物,肾毒性强,需谨慎使用。顺铂为常见引起肾功能不全的化疗药物,一般 CrCL ≥ 60 mL/min 的患者才可使用^[17],可能导致临床医师不敢对患者尤其是老年患者使用顺铂进行化疗。然而,国外部分临床研究发现,顺铂可减量用于肾功能不全患者,且含顺铂的联合化疗方案已成功用于血液透析患者^[18]。JANUS 等^[19]建议,此类患者顺铂减量 50%~75%,且在血液透析后给药;腹膜透析患者也推荐减量 50%。本研究中有 4 例患者使用顺铂,CrCL 为

46 ~ 55 mL / min,使用顺铂 100 ~ 120 mg 化疗后 CrCL 未下降,故轻中度肾功能不全患者在充分评估肾功能的前提下可安全使用顺铂治疗。

少数患者抗肿瘤治疗时肾功能已处于终末期,长期进行血液透析治疗,抗肿瘤治疗时需考虑以下两点:1)由于肾脏已失去功能,可能需要药物剂量减量,以避免过量暴露和药物毒性;2)为血液透析患者选择合适的治疗时机时,必须考虑到透析对药物清除的影响。BOESLER 等^[20]的研究发现,根据所选药物的药代动力学特征和患者身体状况进行合理安排后,常规透析的肿瘤患者顺利完成化疗并取得一定疗效。本研究中有 5 例患者在血液透析的同时进行化疗,1 例多发性骨髓瘤患者疗效评价为 SD,1 例多发性骨髓瘤患者疗效评价为 CR 并长期生存。可见,合理安排肾功能衰竭且行长期血液透析患者的治疗顺序,以及选择恰当的药物,可以让此类患者获益。

综上所述,即使是已有肾功能不全的肿瘤患者,临床医师或临床药师在充分评估其肾功能、辨别肾功能不全原因及选择合适的治疗药物和剂量的前提下进行抗肿瘤治疗是安全的,尤其是年龄为 18 ~ 65 岁的患者能从中获益;对于肿瘤因素引起的肾功能不全,患者抗肿瘤治疗若有效,其肾功能会逐渐改善甚至恢复;对于非肿瘤因素引起的肾功能不全,在认真评估并严密监测肾功能、谨慎选择药物的前提下,患者的肾功能并未恶化。但本研究为回顾性单中心研究,样本量较小,后续有必要进行大样本、多中心、前瞻性研究,为医疗卫生机构制订相关政策和指南提供依据,提高肿瘤合并肾功能不全患者的综合治疗质量。

参考文献

- [1] 梁丹丹,何大锋,梁少嫻,等. 伴恶性肿瘤肾脏疾病患者的临床及肾脏病理特征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(3):207 - 212.
- [2] 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.
- [3] LAUNAY - VACHER V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group[J]. Semin Nephrol,2010,30(6):548 - 556.
- [4] IFF S, CRAIG JC, TURNER R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality[J]. Am J Kidney Dis,2014,63(1):23 - 30.
- [5] 乌云,严怀秀,樊迪,等. 硼替佐米治疗肾功能不全多发性骨髓瘤患者的临床疗效及对 Scr、BUN 和 24 h 尿蛋白量的影响[J]. 中国病案,2021,22(12):109 - 113.
- [6] POKRIVCAK T, LAKOMY R, KAZDA T, et al. The use of cisplatin in patients after kidney transplantation with chronic renal insufficiency Is the benefit higher than potential risks in therapy of nonseminomatous germ cell tumors?[J]. Medicine(Baltimore), 2021,100(24):e26381.
- [7] 张敏,宋钟娟. 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤慢性肾功能不全患者治疗方案调整的药学监护[J]. 药物与临床,2019,22(8):1484 - 1486.
- [8] 焦锋,胡炯,施永恒,等. 小细胞肺癌合并慢性肾功能不全患者的治疗策略:1 例报告[J]. 肿瘤,2019,39(12): 1019 - 1024.
- [9] CHANCHAROENTHANA W, WATTANATORN S, VADCHARAVIVAD S, et al. Agreement and Precision Analyses of Various Estimated Glomerular Filtration Rate Formulae in Cancer Patients [J]. Sci Rep,2019,9(1):19356.
- [10] SPRANGERS B, ABUDAYYEH A, LATCHA S, et al. How to determine kidney function in cancer patients?[J]. Eur J Cancer, 2020,132:141 - 149.
- [11] 许媛媛,张绍开,赵佳慧,等. 老年肾功能不全患者并发心律失常的危险因素分析[J]. 中国老年保健医学,2021,19(3):96 - 98.
- [12] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1)[J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228 - 247.
- [13] 应红艳,林毅,陈书长. 化疗对肾功能不全老年肿瘤患者肾功能的影响[J]. 癌症进展,2010,8(6):607 - 612.
- [14] 钱震,钱军,冷加燕,等. 基于硼替佐米的 VCD 方案治疗初发多发性骨髓瘤合并肾功能不全的效果观察[J]. 现代医药卫生,2021,37(21):3678 - 3680.
- [15] 云雁,白学琴,张冬霞,等. 以肾功能衰竭为首表现的多发性骨髓瘤诊治体会[J]. 沈阳药科大学学报,2021,38(S2):39.
- [16] 李昕雨. 抗肿瘤药物相关药物性肾损害的临床分析[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2015.
- [17] RAJ GV, IASONOS A, HERR H, et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin - based chemotherapy in bladder cancer [J]. J Clin Oncol,2006,24(19):3095 - 3100.
- [18] KINTZEL PE, DORR RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function [J]. Cancer Treat Rev,1995,21(1):33 - 64.
- [19] JANUS N, THARIAT J, BOULANGER H, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients[J]. Ann Oncol,2010,21(7):1395 - 1403.
- [20] BOESLER B, CZOCK D, KELLER F, et al. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose - adjusted chemotherapy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(6): 1187 - 1191.

(收稿日期:2021 - 12 - 21;修回日期:2022 - 04 - 26)