

治療固態惡性腫瘤常用化療藥物之 血液透析劑量調整

張芸嘉 劉人瑋

前言

根據衛生署癌症登記相關資料顯示，癌症已連續數年位居國人十大死因第一位，且癌症發生及死亡情形，皆呈現逐年上升趨勢；依據美國腎臟資料登錄系統2010年報告（2008年登錄資料），台灣尿毒症之發生率為每百萬人口384人，排名世界第三名，盛行率為每百萬人口2,311人，為世界第一，若依據中央健保局100年統計資料顯示，台灣透析人數約6.2萬人。在臨床上治療癌症時，經常會面對到年齡較大與腎臟功能不好的患者，甚至是接受血液透析的患者，對於需長期接受血液透析的慢性腎臟病患者在治療癌症時，該如何配合血液透析調整

化學治療藥物劑量與給藥頻次，而達到最佳藥物治療效果與減低化療藥物毒性與副作用，是個重要的議題。

2010年腫瘤學年報期刊 (the Annals of Oncology) 依據法國2007年The Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) 這項觀察性研究中，最常用於治療固態惡性腫瘤 (solid tumor) 的前15個化學治療藥物，進行癌症藥物治療與血液透析相關文獻回顧，並透過藥物動力學與血中濃度分析做出證據等級建議。本文將針對前五個常用化學治療藥物，分別是 5-Fluorouracil、capecitabine、cisplatin、carboplatin 與 cyclophosphamide 進行介紹。

5-Fluorouracil 與 Capecitabine

5-Fluorouracil (5-FU) 是屬於嘧啶衍生物型式的抗腫瘤代謝藥物，主要透過減少胸腺嘧啶合成來抑制DNA的合成，而達到毒殺細胞的作用，因有嚴重的胃腸道毒性，因此以注射或局部投與的方式。5-FU 會在肝、肺、腎快速代謝成不具活性的產物包括二氧化碳、尿素及

α -fluoro- β -alanine，因此用於肝功能不良時必須要調整劑量，但大約只有小於10%的藥物是透過腎臟排除的。在長久以來諸多案例報告觀察顯示，使用在末期腎衰竭接受血液透析的患者時，5-FU 的血中濃度與正常腎功能的患者無異，且無蓄積現象，因此大多數文獻建議

5-FU使用於接受血液透析的患者並不需調整劑量。有研究指出，在末期腎衰竭患者可能會因非血液透析期間體內腎毒素累積，而影響5-FU的代謝與清除率；研究顯示5-FU在末期腎衰竭患者的完整代謝動力學中，在兩次相隔血液透析期間，5-FU在體內不具活性代謝物之一的 α -fluoro- β -alanine雖有蓄積現象，但可經血液透析而移除。因此5-FU使用於接受血液透析的患者雖不需調整劑量，但建議於血液透析後再給藥，以免藥物於血液透析進行時被移除。

Capecitabine為可口服不具活性的5-FU前驅物，經口服吸收後於腫瘤部位經thymidine phosphorylase 代謝轉換成

5-FU，capecitabine與其大多數的活性代謝物多透過腎臟排除，高達90%以上的藥物會從尿液中排出，依據準則建議使用capecitabine在腎臟功能不全的患者須做劑量調整。雖然研究顯示，腎臟功能不全不影響capecitabine或5-FU的藥物動力學，但卻會增加其代謝物5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) 與 α -fluoro- β -alanine 在體內的蓄積，這二個代謝物雖不具細胞毒性，但5'-DFUR為5-FU的前驅物，因此5'-DFUR在體內的存在仍與安全性相關。然而目前尚無capecitabine使用在Clcr小於30 mL/min或進行血液透析患者的完整資料，因此建議避免使用於血液透析患者。

Cisplatin與Carboplatin

Cisplatin 化學結構為含鉑的抗癌藥物，在DNA的股內形成交互鍵結，抑制DNA複製與RNA合成而達到細胞毒殺作用，具腎毒性與耳毒性，90%以上的cisplatin是透過腎臟排除，雖然在血液透析病患使用cisplatin可以暫不考慮腎毒性的問題，但其他與劑量有關的不良反應如貧血與神經毒性等仍是潛在風險。文獻顯示，大多數血液透析患者接受30mg/m²的cisplatin單次給藥後，其cisplatin的清除率近似正常腎功能者，但仍有少數血液透析患者體內cisplatin清除率有出現大幅減少的現象。然而，在

眾多研究與案例報告顯示，對於血液透析患者初次使用cisplatin時先給予25-50mg/m²的較低劑量（25mg/m²、40mg/m²、50mg/m²），而後再逐漸調升至80mg/m²的劑量時，血液透析患者對於cisplatin的耐受度幾乎與正常腎功能患者無異。因此，針對進行血液透析患者於需使用cisplatin治療時，建議初始劑量應為減半之正常劑量（建議劑量為25-50mg/m²，每三至六周治療一次），約持續二至四回療程後，可視透析患者耐受情形而逐漸上調，或是建議應降低50-75%的使用劑量。此外，cisplatin於體內的

游離態易被透析排除，因此建議cisplatin應避開血液透析時段，於血液透析後或於非進行血液透析期間給予。

Carboplatin 毒殺細胞的機轉與 cisplatin 一樣，但因為在體內發生作用時間較慢且在較少腎臟蓄積，因此在嘔吐及腎毒性等副作用方面較 cisplatin 少，而 carboplatin 在體內 95% 是透過腎臟排除，所產生的骨髓抑制毒性與臨床療效也與藥物的清除率有關，因此對於腎功能不全的患者在使用時劑量調整是很重要的。在給予 carboplatin 的劑量時僅依據體表面積是不夠精細的，尚須考量腎功能的清除率（如 GFR 或 Clcr），除此之外，carboplatin 在患者體內的血中濃度曲線下面積（AUC）也與療效及毒性相關，暴露在較高 AUC 的患者的治療風險與副作用

較高，但若 AUC 偏低也會影響治療效果，針對調整 carboplatin 的 Calvert 公式建議 carboplatin 給藥劑量 (mg) = $AUC \times (GFR + 25)$ ；AUC 建議介於 4-6 mg/mL/min，不超過 8mg/mL/min。針對需長期進行血液透析的慢性腎臟病患者，目前在臨床上將兩次血液透析期間的 GFR 值估近乎於零，因此給藥劑量 (mg) 約等於 $AUC \times 25$ ，經換算後起始給藥劑量約為 100 mg，且 carboplatin 可透過血液透析自體內移除，對於無法忍受 carboplatin 副作用的患者可進行血液透析來減少副作用，為避免過度影響藥物療效，目前研究建議 carboplatin 於非進行血液透析日給予，而可於 carboplatin 療程結束後 12-24 小時進行血液透析，有助於提高患者對於治療的耐受程度。

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide 為烷基化抗癌藥，透過肝臟 cytochrome P450 代謝後成為烷基化形態藥物 phosphoramidate mustard，而與體內細胞 DNA 進行烷基化鍵結後達到毒殺細胞的作用，於體內 70-80% 的劑量於肝臟轉換成至少六種的代謝物後，約總劑量 30-60% 的藥物或其代謝物會透過腎臟排除，因此針對腎功能不全的患者須調整劑量，有關 cyclophosphamide 的藥物動力學文獻指出，給予慢性腎功能患者約 0.5-1.0g/m² 的劑量，於固定時間後進行血液透析，研究結果顯示血液透析

患者對於 cyclophosphamide 的清除率仍不比腎功能正常患者，且其於血液透析患者的 AUC 也顯著增加，因此依據研究結果顯示，對於血液透析患者必須做劑量調整，也由於 cyclophosphamide 會透過血液透析移除，建議於血液透析後給予，並建議降低 25% 的 cyclophosphamide 劑量。綜合以上 IRMA 最常用於治療固態惡性腫瘤前 5 名化學治療藥物於血液透析的劑量調整方式如表一，期能不影響血液透析患者之化療藥物療效與增加患者耐受程度，並減少血液透析患者對於化療藥物之副作用。

表一 治療固態惡性腫瘤化學治療藥物於血液透析之劑量調整

藥物	主要排除方式	建議給藥時間	建議劑量調整方式	證據等級
5-Fluorouracil	呼吸系統	血液透析後	不需調整劑量	C
Capecitabine	尿液	血液透析後 ^a	無相關完整資料	-
Cisplatin	尿液	血液透析後	劑量=AUC×25	B
Carboplatin	尿液	血液透析後	降低50-75%劑量	B
Cyclophosphamide	尿液	血液透析後	降低25%劑量	B

a:無相關完整資料，建議盡量避免使用於血液透析患者。

Reference

1. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Janus N, Thariat J, Boulanger H, Deray G, Launay-Vacher V. Ann Oncol. 2010 Jul;21(7):1395-403. Epub 2010 Jan 29. Review.
2. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. Boesler B, Czock D, Keller F, Griesshammer M, Seufferlein T, Karges W, Rasche FM. Nephrol Dial Transplant. 2005 Jun;20(6):1187-91. Epub 2005 Apr 19.