

## 卡铂按 AUC 计算剂量的计算方法研究进展

黄惠涛, 郝洁, 张瑞\*

郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

**摘要:** 血小板减少症是卡铂的剂量限制性毒性。根据肾小球滤过率 (GFR) 的变量改变影响游离卡铂曲线下面积 (AUC) 与所给剂量的线性关系, 提出了卡铂按 AUC 给药的计算方法。目前临床上使用 Calvert 公式计算卡铂剂量, 用 Cockcroft-Gault 公式计算出的肌酐清除率 (CrCl) 来代替 GFR。但是 Cockcroft-Gault 公式在临床应用中也存在一些局限性。对卡铂的给药剂量计算策略进行综述, 找到最佳剂量的计算方法, 以供卡铂在临床合理用药和个体化治疗中参考。

**关键词:** 卡铂; 剂量; Calvert 公式; Cockcroft-Gault 公式; 肾小球滤过率; 曲线下面积; 肌酐清除率

**中图分类号:** R962      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 5515(2020)11 - 2288 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.036

## Research progress on calculation method of carboplatin dose according to AUC

HUANG Hui-tao, HAO Jie, ZHANG Rui

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract:** Thrombocytopenia is the dose-limiting toxicity of carboplatin. According to the variable changes of glomerular filtration rate (GFR), it affects the linear relationship between free carboplatin AUC and the given dose. A calculation method for carboplatin administration based on AUC is proposed. At present, the Calvert formula is used to calculate the carboplatin dose in clinical practice, and the creatinine clearance (CrCl) calculated by the Cockcroft-Gault equation is used to replace GFR. However, the Cockcroft-Gault equation has some limitations in clinical application. This article reviews the calculation strategy of carboplatin dosage, and the calculation method of the optimal dose was found, which can provide reference for carboplatin in clinical rational use and individualized treatment.

**Key words:** carboplatin; dose; Calvert formula; Cockcroft-Gault formula; GFR; AUC; CrCl

卡铂是第二代铂类抗肿瘤配合物, 具有较强的抗肿瘤活性, 抗癌谱与顺铂相同且疗效相近, 但肾、耳、神经毒性明显较低, 剂量限制性毒性主要为骨髓抑制<sup>[1]</sup>。卡铂可单独使用, 也可与其他抗癌药联合使用用于治疗卵巢癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、精原细胞癌、膀胱癌、乳腺癌等。卡铂主要通过肾脏排出, 在给药后 24 h 内, 63%~73% 的药物被排泄到尿液中。卡铂清除率与肾小球滤过率 (GFR) 直接相关。动物实验表明, 卡铂的肾脏清除完全由肾小球滤过完成, 无肾小管的参与时胆汁排泄低于 2%。因此研究者推荐按照 GFR 调整卡铂剂量。Calvert 等<sup>[2]</sup>提出, 静脉给卡铂后, 血小板最低值与游离卡铂曲线下面积 (AUC) 相关。因此,

根据 GFR 的变量改变影响游离卡铂 AUC 与所给剂量的线性关系, 提出了卡铂按 AUC 给药的计算方法。这样计算出的卡铂剂量可取得最大疗效并避免不可耐受的毒性。

卡铂的剂量限制毒性主要是骨髓抑制, 血小板减少较粒细胞减少更为严重。卡铂无明显肾毒性, 但治疗前肾功能状况却能显著影响卡铂所致血小板减少的程度。卡铂的使用剂量需要根据患者 GFR 值采用 Calvert 公式计算<sup>[3]</sup>。通过铬-51-EDTA 排泄量 (51Cr-GFR) 测定的 GFR 值被认为是肾功能评估的金标准。但由于 51Cr-GFR 的临床应用受到成本和可用性的限制, 因此许多医生用 Cockcroft-Gault 公式计算出的肌酐清除率 (CrCl) 来代替 GFR,

收稿日期: 2020-10-22

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究重点专项项目 (2017YFC0909900)

作者简介: 黄惠涛, 女, 主管药师。Tel: (0371) 66967015 E-mail: 1043363862@qq.com

\*通信作者 张瑞, 女, 主管药师, 研究方向为药学服务与临床药学。E-mail: huanghuitao1989@163.com

然后使用 Calvert 公式计算卡铂剂量, 即卡铂剂量 (mg) = 所设定的 AUC (mg mL<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) × [肌酐清除率 mL min<sup>-1</sup>) + 25]。但是 Cockcroft-Gault 公式在临床应用中存在一些局限性: (1) 将超重、肥胖患者的实际体质量代入公式后计算出的卡铂剂量偏大, 增加卡铂过量导致严重血小板减少的风险。(2) 当 CrCl > 125 mL/min 时卡铂剂量是否需要封顶? (3) 对于肾功能不全的患者如何确定卡铂的给药剂量? 国内外关于这些问题也存在争议, 为了解决这些问题, 本文进行了卡铂按 AUC 计算剂量的计算方法综述。

### 1 Cockcroft-Gault 公式

肌酐是一种肌酸代谢的终末产物, 是由磷酸肌酸通过脱磷酸基, 并闭合成环从而形成的一种内脱水物, 血肌酐 (serum creatinine, Scr) 一般认为是内生血肌酐, 是人体肌肉代谢的产物。血中肌酐的浓度主要与肾小球滤过率有关, 因而血清肌酐浓度的测定是评价临床肾功能的重要指标<sup>[4]</sup>。CrCl 需测定血液、尿液中肌酐水平和收集 24 h 尿量计算。由于尿液的收集经常不准确、麻烦, 因此 CrCl 常被预测方程代替<sup>[5]</sup>。

$$\text{肌酐清除率} = UV/P$$

$U$  为尿肌酐的质量浓度,  $V$  为 24 h 尿量,  $P$  为血清肌酐的质量浓度

Janowitz 等<sup>[6]</sup>发表了一个基于 2 470 名癌症患者的新肾小球滤过率估计模型。与经典模型相比, 经体表面积调整的 CKD-EPI 被确认为预测 GFR 的更准确的模型, 但仍然需要进一步的研究来确认 CKD-EPI 模型对癌症患者肾小球功能测量的有效性, 并建立一个公认的标准。虽然已经提出了多种公式, 但没有一个公式能够足够、准确地取代 51Cr-GFR。

通过 51Cr-GFR 测定的 GFR 被认为是肾功能评估的金标准, 并以此开发出卡铂使用剂量的 Calvert 公式。51Cr-GFR 的临床应用受到成本和可用性的限制, 这项研究技术要求高, 需要核医学部门的参与。因此, 临床实践中往往使用血清肌酐估算 GFR, 一般根据 Cockcroft-Gault 公式进行计算<sup>[7]</sup>。一些临床医生特别是妇科肿瘤学方面的医师倾向于使用 Jelliffe 公式估算 CrCl, 这是因为在制定用于妇科癌症的卡铂治疗的许多试验中, 是根据 Jelliffe 公式来计算卡铂剂量。然而, 在 2011 年 2 月, 妇科肿瘤学小组 (Gynecologic Oncology Group, GOG) 改变

了计算卡铂剂量的策略, 统一推荐对所有患者通过 Cockcroft-Gault 公式来估算 CrCl。

FDA 推荐使用 Cockcroft-Gault 公式估算 GFR。此外还有其他公式可以计算 GFR, 如 Jelliffe、Wright、Martin 的公式, 但 Cockcroft-Gault 公式是偏差最小、最精确的测量方法, CrCl 计算公式如下:

$$\text{男性 CrCl (mL min}^{-1}\text{)} = \{1.23 \times [140 - \text{年龄 (岁)}] \times \text{体质量 (kg)}\} \div \text{血肌酐 (}\mu\text{mol L}^{-1}\text{)}$$

$$\text{女性 CrCl (mL min}^{-1}\text{)} = \{1.23 \times [140 - \text{年龄 (岁)}] \times \text{体质量 (kg)} \times 0.85\} \div \text{血肌酐 (}\mu\text{mol L}^{-1}\text{)}$$

明确患者的年龄、体质量、血肌酐, 代入公式即可得出 CrCl<sup>[8]</sup>。需要注意血肌酐国际单位为 umol/L, 若为常用单位 mg/dL, 则需要换算, 即 1mg/dL=88.4 umol/L。

### 2 Cockcroft-Gault 公式中的体质量变量

在 Cockcroft-Gault 公式中, 体质量是计算 CrCl 的变量之一。这可能会导致超重和肥胖患者对 CrCl 的预测过高, 因为肥胖患者较高的体质量主要是由于较高的脂肪质量, 而公式中的体质量因子被假定为反映肌肉质量。临床证据表明, 在 Cockcroft-Gault 公式中使用实际体质量会导致超重和肥胖患者存在严重卡铂过量的风险。

根据世界卫生组织 (WHO) 的数据, 2014 年, 世界上约 13% 的成人肥胖, 39% 的人超重<sup>[9]</sup>。关于正在接受化疗的癌症患者的超重和肥胖, 这些患者中大约 30% 可能超重, 6%~19% 可能肥胖。因此, 卡铂在肥胖或超重患者中的剂量计算问题在临床实践中经常出现, 对于用 Cockcroft-Gault 公式估算 CrCl 的公式中使用哪种体质量目前存在争议: 实际体质量 (actual body weight, ABW)、理想体质量 (ideal body weight, IBW)、调整后的理想体质量 (adjusted ideal body weight, AIBW)<sup>[10]</sup>。美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 和 GOG 的建议也存在差异, ASCO 建议肥胖或超重患者使用 ABW 给所有化疗药物, 但 GOG 建议使用 AIBW 计算肥胖和超重患者的卡铂剂量, 即对于体质量指数 (BMI) > 25 的患者, 建议采用 AIBW。计算公式如下:

$$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.4 \times (\text{ABW} - \text{IBW})$$

$$\text{男性 IBW} = 49.9 + 0.89 \times [\text{身高 (cm)} - 152.4]$$

$$\text{女性 IBW} = 45.4 + 0.89 \times [\text{身高 (cm)} - 152.4]$$

根据体质量的不同, CrCl 的估计可能会有所不同, 特别是在肥胖或超重的患者中。

### 3 关于 Cockcroft-Gault 公式中的体质量变量的临床研究

Ekhart 等<sup>[11]</sup>对 240 例患者(380 个疗程,共 4 478 个样本)使用卡铂的药动学数据分析表明:(1) AIBW 是 Cockcroft-Gault 方程中使用的最佳体质量。(2) 基于人群卡铂平均清除率(8.38 L/h=140 mL/min)的剂量(卡铂剂量=目标 AUC \*卡铂清除率)将减少肾功能正常的超重和肥胖患者的卡铂剂量过量风险。

Cuesta 等<sup>[12]</sup>在一项回顾性队列研究中评估了 86 例使用卡铂治疗的患者的 BMI 与疗效和毒性的关系。队列包括肥胖/超重患者和正常体质量患者,通过总生存率、无进展生存率和有效率来衡量疗效。毒性通过剂量减少和化疗周期延迟的比例来衡量,使用了双变量和多变量分析,结果表明肥胖和超重癌症患者在疗效和毒性方面与正常体质量的癌症患者比较没有统计学差异,这些患者使用实际体质量代入 Cockcroft-Gault 公式进行估算 CrCl,进而使用 Calvert 公式计算出卡铂剂量治疗。并且认为肿瘤类型和治疗意图是导致肥胖、超重组患者预后不良的原因,而不是 BMI 本身。超重和肥胖患者应使用 ABW 接受卡铂剂量,因为适当减少剂量不会增加过量相关毒性的风险。

Cuesta-Grueso 等<sup>[13]</sup>对西班牙 185 家药房服务机构卡铂的给药剂量进行了调查分析,结果表明,所有医院都使用 Calvert 公式计算卡铂剂量,肾小球滤过率由公式估算,最常见的是 Cockcroft-Gault 公式(80.7%)。大多数医院(91.9%)对卡铂的剂量设置了上限:54.8%的医院将 CrCl 限制在 125 mL/min,11.3%的医院将 CrCl 设为上限,19.3%的医院将 CrCl 和血肌酐都设为上限,调整后理想体质量的使用在肥胖者中增加,特别是在病态肥胖症患者中。HOPA 调查显示,AIBW 在美国医院的使用比在西班牙医院更普遍(46.5%)。

周陶然<sup>[14]</sup>将 51 例患者的 ABW、IBW 分别代入 Cockcroft-Gault 公式,研究两者计算肌酐清除率的准确性,结果表明正常体质量患者采用 ABW 更好,超重、肥胖患者采用 IBW 更好。BMI 越大,即采用理想体质量计算的优势越明显。

### 4 当 Cockcroft-Gault 估计的 Cockcroft-Gault 大于 125 mL/min 时,卡铂的剂量是否需要封顶

2010 年,美国国家癌症研究所建议 Calvert 公式中的 GFR 值不应超过 125 mL/min,从而限制了

卡铂的剂量。然而,也有一些研究表明,某些患者的实际 GFR 确实超过 125 mL/min,因此,限制这些患者的卡铂剂量可能会导致低估卡铂的 AUC。Morrow 等<sup>[15]</sup>进行了一项单中心的回顾性研究,评估 Cockcroft-Gault 估计 CrCl 大于 125 mL/min 的患者接受封顶剂量、非封顶剂量卡铂暴露前后血小板计数的变化。研究表明,接受无封顶卡铂治疗的患者与接受封顶卡铂治疗的患者相比,卡铂治疗前后的血小板计数有较大的差异,但是毒性没有差异。对这一类患者群体设定剂量上限可能会导致较低的 AUC,而不是预期的 AUC 目标,这最终可能导致治疗结果的不达标。

在 2012 年,ASCO 指南要求用 Calvert 公式计算卡铂剂量时,GFR 的上限为 125 mL/min<sup>[16]</sup>。在第一期精原细胞瘤的治疗中,获得足够剂量的重要性得到了强调,其中卡铂 AUC=7 作为单剂是一种有效的辅助治疗。然而,卡铂剂量不足 10%几乎是复发率的两倍<sup>[17]</sup>。高剂量的毒性与临床相关性很小,而主要与是否联合其他化疗药、患者的敏感性等有关。按照 Calvert 公式给药,在患者可耐受的前提下,提高卡铂的剂量能获得较接近理论值的 AUC 实测值,从而能更好地发挥疗效<sup>[18]</sup>。

在卵巢癌的临床试验中,使用 51Cr-GFR 预测的 AUC=6 的卡铂剂量与使用上限为 125 mL/min 的 CG-GFR 的 AUC=6 具有一致的相关系数 0.71(95%CI 为 0.67~0.75),虽然较差,但与其他公式比较是最好的,没有公式能够提供足够准确的 GFR 估计值来代替 51Cr-GFR。使用 CG-GFR 时卡铂常规剂量为 AUC=6,上限为 125 mL/min。这种方法没有引起患者血小板的明显减少,因此可以认为它是安全的。然而,与金标准 51CrGFR 相比,CG-GFR(上限为 125 mL/min)的使用分别导致 18%的患者约 100 mg 卡铂剂量不足和 23%的患者约 100 mg 卡铂剂量过量,且这是不可预测的。因此建议采用具有 AUC=6 的 51Cr-GFR 作为新的临床标准,当 51Cr-GFR 不能使用时,建议将 CG-GFR 上限控制在 125 mL/min<sup>[7]</sup>。

### 5 肾功能不全患者卡铂剂量的计算

Calvert 公式是从肾小球滤过率为 60~100 mL/min 的患者中得出的,目前尚不清楚该公式是否可以用于计算严重肾功能不全患者卡铂的最佳和安全剂量。卡铂是并发肾功能不全患者癌症化疗的基本药物,此外慢性肾脏疾病患者患癌症的风险

比普通人群更高,因此,卡铂的最佳剂量是提高药物疗效的关键,特别是对肾功能不全和需要维持性血液透析的患者。

Oguri 等<sup>[19]</sup>对 9 名晚期癌症的日本成人患者进行药动学分析,根据估算 GFR 的公式计算出他们的 GFR 低于 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,正在接受血液透析的患者 GFR 假设为 0,在卡铂输注结束 23 h 后开始血液透析。结果表明对于患有严重肾功能不全的患者,Calvert 公式会高估卡铂清除率而导致卡铂过量。

Calvert 公式中与肾脏清除率密切对应的常数 25 可能略高,至少对日本普通成年患者来说是这样,他们的体型比最初推导出 Calvert 公式的高加索患者要小。Shimokata 等<sup>[20]</sup>在对 21 名肾功能正常或接近正常的日本患者进行的卡铂药动学研究发现:Calvert 公式高估 14% 的卡铂清除率,实际的 AUC (mg/mL) 比目标 AUC (mg/mL) 高出 12%。因此建议修改公式,用非肾清除率 15 代替 25,但进一步“微调”个体化剂量的临床影响尚不确定。

## 6 小结

卡铂是根据肾功能给药的,虽然使用 CrCl 估计 GFR 的方法方便和容易获得,但围绕评估肾功能的合适方法以及最佳剂量的争议仍在继续。

GOG 建议采用 AIBW 而非 ABW 来计算超重、肥胖患者的 GFR。大部分研究也表明,当根据 AIBW 估算 CrCl 或卡铂清除率时,超重、肥胖患者的剂量调整效果更好。尽管 ASCO 建议肥胖或超重患者使用 ABW 给所有化疗药物,Grueso 等也认为超重和肥胖患者应使用 ABW 接受卡铂剂量,并且认为肿瘤类型和治疗意图是导致肥胖、超重组患者预后不良的原因,而不是 BMI 本身。但在癌症患者特别是晚期癌症患者中,营养不良和高分解代谢是常见的疾病,这些情况会导致血清肌酐下降,高估 CrCl,增加严重中毒的风险。因此对于晚期癌症的超重、肥胖患者采用 AIBW 是很有必要的,而对于施行新辅助治疗的肾功能正常的超重、肥胖早期癌症患者可采用 ABW,但是在追求疗效的前提下也要关注毒性反应。Cockcroft-Gault 公式中的体质量、年龄、血肌酐会导致计算的卡铂剂量有较大差异。虽然这些差异在理论上可能导致含有卡铂的化疗方案的有效性或毒性的差异,但由于缺乏数据或研究证明,无法建立决定性的相关性。未来应展开对

Cockcroft-Gault 公式中体质量变量以及其他变量如年龄对肌酐清除率的相关性研究,同时不同肿瘤类型 AUC 的最佳取值对卡铂剂量的影响也很重要。

ASCO 指南和美国国家癌症研究所建议 Calvert 公式中的 GFR 值不应超过 125 mL/min,从而避免因卡铂过量导致的严重血小板减少。Morrow 等研究表明对实际肾小球滤过率确实超过 125 mL/min 的患者进行剂量封顶可能会导致较低的 AUC,最终可能导致治疗结果的不达标。未来的研究应结合剂量上限策略来准确测量标准化 Scr,以确定最佳的卡铂剂量,而不是用估算的 CrCl > 125 mL/min 对所有患者进行剂量上限。

对于严重肾功能不全的个体患者,应尽可能直接测量 Calvert 公式中的 GFR,而不是使用基于 Cockcroft-Gault 公式估算出的血清肌酐清除率来代替 GFR。同时也可采用药品说明书对于肾功能不全患者卡铂剂量的计算,肌酐清除率在 41~59 mL/min,用药 250 mg/m<sup>2</sup>;肌酐清除率在 16~40 mL/min,用药 200 mg/m<sup>2</sup>,同时进行治疗药物监测。目前卡铂在儿童中的使用正在上升,是为数不多的由成人和儿童患者的肾功能决定给药剂量的药物之一,也建议直接测定 GFR,并且在化疗过程中进行药物监测<sup>[21]</sup>。

## 参考文献

- [1] 刘景辉. 卡铂化疗致过敏性休克 1 例临床分析及护理管理 [J]. 临床合理用药, 2018, 11(12A): 22, 25.
- [2] Calvert A H, Newell D R, Gumbrell L A, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function [J]. *Clin Oncol*, 1989, 7(11): 1748-1756.
- [3] 李艳, 宋晓坤, 王怀冲. 1 例肺大细胞神经内分泌癌肌酐异常患者使用卡铂剂量探讨 [J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(3): 285-286.
- [4] 吴宁. 不同方法检测肌酐清除率的对比研究 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(2): 132-133.
- [5] 曾凤伟, 程木华. 肾小球滤过率的测定方法及进展 [J]. 新医学, 2011, 42(2): 123-126.
- [6] Janowitz T, Williams E H, Marshall A, et al. New model for estimating glomerular filtration rate in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2798-2805.
- [7] McLean L, Whittle J R, Graham J, et al. Carboplatin dosing in the era of IDMS-creatinine; the Cockcroft-Gault formula no longer provides a sufficiently accurate estimate of glomerular filtration rate for routine use in clinical care [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(3): 793-798.

- [8] Herrington J D, Tran H T, Riggs M W. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI  $\geq 27$  or cachexia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 57(2): 241-247.
- [9] WHO. Obesity and overweight, [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/) (2015, accessed 10 October 2017).
- [10] Sparreboom A, Wolff A C, Mathijssen R H J, *et al.* Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4707-4713.
- [11] Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens J H M, *et al.* Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(1): 115-122.
- [12] Cuesta C G, Jornet J E P, Blesa J M G, *et al.* Toxicity and effectiveness of carboplatin in obese or overweight patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(6): 1328-1335.
- [13] Cuesta-Grueso C, Jos é A B, Cajaraville-Ordo ñana G, *et al.* Variability of carboplatin dose calculation methods in Spain [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(7): 1551-1557.
- [14] 周陶然. 采用实际体重或理想体重代入 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率准确性的比较 [J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(6): 410, 418.
- [15] Morrow A, Garland C, Yang F, *et al.* Analysis of carboplatin dosing in patients with a glomerular filtration rate greater than 125 mL/min: To cap or not to cap? A retrospective analysis and review [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(7): 1651-1657.
- [16] Griggs J J, Mangu P B, Anderson H, *et al.* Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1553-1561.
- [17] Oliver R T D, Mead G M, Rustin G J S, *et al.* Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8): 957-962.
- [18] 杜春双, 焦建杰, 包乐纹. 卡铂按不同 AUC 给药对晚期卵巢上皮癌患者药动学参数的影响 [J]. *中国药房*, 2013, 24(28): 2637-2641.
- [19] Oguri T, Shimokata T, Ito I, *et al.* Extension of the Calvert formula to patients with severe renal insufficiency [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(1): 53-59.
- [20] Shimokata T, Ando Y, Yasuda Y, *et al.* Prospective evaluation of pharmacokinetically guided dosing of carboplatin in Japanese patients with cancer [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2601-2605.
- [21] W ü rthwein G, Krefeld B, Gerss J, *et al.* Carboplatin dosing in children: calculation by different formulae [J]. *Onkologie*, 2011, 34(1-2): 16-22.