

抗肿瘤药物处方审核专家共识——结直肠癌

李国辉¹,董梅²,陈喆¹,吴东媛²,戴媛媛¹,刘江³,黄红兵⁴,徐珽⁵,黄萍⁶,翟青⁷,王晨⁸,刘玉国⁹,张文周¹⁰,刘向红¹¹,蒋刚¹²,曹俊岭¹³,王丽霞¹⁴,刘国强¹⁵,孙言才¹⁶,姜明燕¹⁷,吕永宁¹⁸,卢晓阳¹⁹,刘茂柏²⁰,梁宁生²¹,宋燕青²²,李朋梅²³,刘广宣²⁴,郝志英²⁵,姚敦武²⁶,李桂茹²⁷,孔树佳²⁸,谢瑞祥²⁹,王建华³⁰,魏青³¹,贾乐川³²,李玫³³,孟珺³⁴,曹舫³⁵,孙永琨¹,张雯¹,鄢丹³⁶,白在先³⁷,戴助³⁸,赫捷^{1*}

(1. 国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,哈尔滨 150081; 3. 河北医科大学第四医院,石家庄 050000; 4. 中山大学肿瘤防治中心,广州 510060; 5. 四川大学华西医院,成都 610041; 6. 浙江省肿瘤医院,杭州 310022; 7. 复旦大学附属肿瘤医院,上海 200032; 8. 天津医科大学肿瘤医院,天津 300060; 9. 山东省肿瘤医院,济南 250117; 10. 河南省肿瘤医院,郑州 450008; 11. 山东大学齐鲁医院,济南 250012; 12. 四川省肿瘤医院,成都 610047; 13. 北京中医药大学东直门医院,北京 100700; 14. 中国中医科学院广安门医院,北京 100053; 15. 河北医科大学第三医院,石家庄 050051; 16. 安徽省肿瘤医院,合肥 230031; 17. 中国医科大学附属第一医院,沈阳 110001; 18. 华中科技大学同济医学院附属协和医院,武汉 430022; 19. 浙江大学附属第一医院,杭州 310003; 20. 福建医科大学附属协和医院,福州 350001; 21. 广西医科大学附属肿瘤医院,南宁 530021; 22. 吉林大学第一医院,长春 130021; 23. 中日友好医院,北京 100029; 24. 辽宁省肿瘤医院,沈阳 110042; 25. 山西省肿瘤医院,太原 030013; 26. 湖南省肿瘤医院,长沙 410013; 27. 大连医科大学附属第二医院,辽宁 大连 116023; 28. 云南省肿瘤医院,昆明 650000; 29. 福建省肿瘤医院,福州 350014; 30. 新疆医科大学第一附属医院,乌鲁木齐 830011; 31. 江苏省肿瘤医院,南京 210009; 32. 宁夏医科大学总医院肿瘤医院,银川 750004; 33. 吉林省肿瘤医院,长春 130000; 34. 国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院,深圳 518116; 35. 陕西省肿瘤医院,西安 710061; 36. 首都医科大学附属北京世纪坛医院,北京 100038; 37. 内蒙古自治区肿瘤医院,呼和浩特 010020; 38. 湖北省肿瘤医院,武汉 430079)

关键词: 处方审核; 专家共识; 结直肠癌

doi: 10.11669/cpj.2019.16.017 中图分类号: R735 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2019)16-1361-06

结直肠癌(colorectal carcinoma)包括结肠癌(colon carcinoma)和直肠癌(rectal carcinoma),是常见的消化道肿瘤,近些年我国发病率呈逐年上升趋势。2015年中国癌症统计数据显示:我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第5位,其中新发病例37.6万,死亡病例19.1万^[1]。结直肠癌的治疗多采取多学科综合治疗(multidisciplinary team,MDT)与个体化治疗相结合的诊疗模式,即根据患者的机体状况、肿瘤的病理组织学类型和分子分型、侵袭范围和发展趋向,应用手术、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等手段,以期达到最大程度地延长患者的生存时间、改善患者的生活质量。《结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[2]、《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南(2018年版)》^[3]的颁布,对我国结直肠癌的规范化诊治起到了积极的促进作用。但无论选择何种治疗手段都离不开药品,尤其对中晚期的结直肠癌患者,药物治疗更是其主要的治疗手段之一。为了进一步规范肿瘤的药物疗法,促进临床合理用药,改善结直肠癌患者的预后,由国家癌症中心、国家肿瘤质控中心药事质控专家委员会牵

头,中国抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会、中国药师协会肿瘤药师分会共同组织全国的药学专家,制定了《结直肠癌抗肿瘤药物处方审核专家共识》。

本共识首次提出运用“六步法”进行抗肿瘤药物处方审核:即合法性审核-患者评估审核-方案审核-器官功能及实验室指标审核-预处理审核-非常规处方复核。本研究按照“六步法”,对结直肠癌国内外指南^[2-5]推荐的主要药物治疗方案进行处方的详细阐述,旨在为临床一线药师对结直肠癌患者处方实施审核时提供参考。“合法性审核”及“非常规处方复核”在文中不做具体说明,“合法性审核”应根据《医疗机构处方审核规范》的第十三、十四条进行;非常规处方复核建议提请上级药师或MDT团队再次复核。非常规处方包括以下几种情况:①患者特殊:属于抗肿瘤药物禁忌使用人群的患者;②治疗方案特殊:非指南共识推荐方案;非备案的药品超说明书使用(包括剂量、浓度、给药途径、给药顺序、适应证等)。本共识参考国内外指南^[2-5]及药品说明书,重点对结直肠癌药物治疗方案的“患者基本信息评估审核-方案审核-器官功能及实验室指标审

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2016-H2M-1-001;2017-H2M-2-003)

作者简介:李国辉,女,主任药师 研究方向:临床药学;董梅,女,主任药师 研究方向:临床药学。李国辉与董梅为共同第一作者

* 通讯作者:赫捷,男,中国科学院院士 研究方向:肿瘤 Tel:(010)87788573 E-mail:hejie@cicams.ac.cn

核-预处理审核”进行审核要点的详细说明。

为方便药师对抗肿瘤药物处方审核的实际操作,本共识按照处方审核流程,以结构化表格的方式进行审核点的具体阐述:①患者基本情况评估:根据说明书“注意事项”、“禁忌”及“谨慎使用”,同时参考指南推荐方案中对患者体力状况评分(PS评分标准)的要求进行编写。药师可根据患者基本情况及诊断快速判断患者是否为使用本方案的高危人群;②适应证:根据国内上市药品说明书适应证及指南进行编写,指南推荐但未列入国内上市药品说明书的适应证,标注为“超说明书适应证”;③药品使用方法:药品的使用剂量及使用方法参考药品说明书及指南推荐;④由于治疗目的不同,每个患者的疗程存在较大差异,本共识不对“治疗疗程”进行推荐;

⑤药物相互作用:根据药品说明书及相关循证证据进行编写,帮助药师快速审核处方中不适宜的药品联用;⑥器官功能与实验室指标:主要来源于药品说明书对患者器官功能具体指标的要求,但在实际应用中应根据患者个体情况(如高血压、高血糖等)进行不局限于所列指标范围内的器官功能评估;⑦预处理审核:根据药品说明书对多数患者使用前的预处理建议制定,但对于特殊患者(如高血压、高血糖等)应在有充分循证证据的情况下,根据患者临床实际情况进行预处理方案的调整;⑧用药顺序:以“1、2、3、4”表示药品由先到后的使用顺序。

1 细胞毒化疗药物的处方审核细则

细胞毒化疗药物的处方审核点见表1。

表1 细胞毒化疗药物的处方审核点

化疗方案(1): 奥沙利铂+卡培他滨 ^[4-6]								
患者基本情况评估	禁用:①PS>2;②对铂类及氟尿嘧啶类有严重过敏史;③妊娠及哺乳期患者;④有明显骨髓抑制;⑤严重肝肾功能不全;⑥已知二氢嘧啶脱氢酶缺陷的患者;⑦首个疗程治疗前有周围神经病变并伴功能障碍者 慎用:①有冠心病史的患者使用含氟尿嘧啶类药物的化疗方案时应严密监测心功能;②使用华法林的患者应密切监测INR,调整剂量,避免出现出血症状							
方案审核	适应证	结直肠癌(辅助治疗、新辅助治疗、晚期与复发转移患者)						
	剂量	奥沙利铂($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)			卡培他滨($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)			
		130			1 000 bid			
	给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		奥沙利铂	5%葡萄糖注射液(250~500 mL)	ivgtt	>0.2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	d1 21 d 为1个周期	2~6 h; ①避免与其他任何药物混合或经同一个输液通道同时使用; ②避免使用含铂的注射材料; ③输注奥沙利铂后需冲洗输液管。	-
		卡培他滨	-	po	-	连续服用14 d, 1 d 2次 21 d 为1个周期	-	-
	药物相互作用	①使用卡培他滨同时口服香豆素类衍生物抗凝剂的患者,应常规监测其抗凝参数(INR或PT),并相应调整抗凝剂的剂量;②使用卡培他滨时应慎用经CYP4502C9代谢的药物;③使用卡培他滨同时服用苯妥英的患者,应常规监测苯妥英的血浆浓度;④甲酰四氢叶酸对卡培他滨的药效学有影响,且可能增加卡培他滨的毒性;⑤卡培他滨不应与索立夫定及其类似物(如溴夫定)同时给药,在结束索立夫定及其类似物治疗(如溴夫定)到开始卡培他滨治疗之间必须有至少4周的等待期						
器官功能与实验室指标	至少满足:WBC $\geq 3.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, NEU $\geq 2.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, PLT $\geq 100.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 胆红素 $\leq 3.0 \text{ ULN}$, 肝转氨酶 $\leq 2.5 \text{ ULN}$, Cr $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$							
预处理审核	止吐	中致吐化疗方案;卡培他滨单药为低致吐级别;奥沙利铂为中致吐级别 ^[7]						
	抗过敏	铂类药物可引起过敏反应,根据患者病史可考虑使用糖皮质激素、抗组胺等抗过敏药物预防。有资料显示,降低铂类给药速度也可降低过敏反应的发生率						
化疗方案(2): 奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶 ^[4-5,8-9]								
患者基本情况评估	禁用:①对铂类及氟尿嘧啶严重过敏者;②妊娠初期或哺乳期患者;③伴发水痘或带状疱疹的患者;④PS>2;⑤恶性贫血或维生素B12缺乏所引起的巨幼红细胞性贫血;⑥首次治疗前有骨髓抑制及周围感觉神经病变并伴功能障碍者;⑦二氢嘧啶脱氢酶缺陷患者 慎用:①肝功能明显异常;②感染、出血或发热超过38℃者;③明显胃肠道梗阻;④脱水(和)酸碱、电解质平衡失调者;⑤有冠心病史的患者使用含氟尿嘧啶类药物的化疗方案时应严密监测心功能							
方案审核	适应证	结直肠癌(辅助治疗、新辅助治疗、晚期与复发转移患者)						
	剂量	奥沙利铂($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)		亚叶酸钙($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)		氟尿嘧啶($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)		
		85		400		400 2 400		
	给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		奥沙利铂	5%葡萄糖注射液(250~500 mL)	ivgtt	>0.2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	d1 14 d 为1个周期	2~6 h; ①避免与其他任何药物混合或经同一个输液通道同时使用; ②避免使用含铂的注射材料; ③输注奥沙利铂后需冲洗输液管。	1
		亚叶酸钙	5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液,遵循不同厂家说明书	ivgtt	-	d1 14 d 为1个周期	2 h; 避免光线直射及热接触	2
		氟尿嘧啶	5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液	iv bolus	-	400 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ d1, 14 d 为1个周期	-	3
			5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液	civ	-	2 400 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 14 d 为1个周期	46~48 h	4
	药物相互作用	慎用:①较大剂量亚叶酸钙与巴比妥、扑米酮或苯妥英钠同用,可影响抗癫痫作用;②不宜饮酒或同用阿司匹林类药物,以减少消化道出血的可能						

器官功能与实验室指标	至少满足: $WBC \geq 3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $NEU \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $PLT \geq 100.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $C_{cr} \geq 30 mL \cdot min^{-1}$							
预处理审核	止吐	中致吐化疗方案; 氟尿嘧啶为低致吐级别; 奥沙利铂为中致吐级别药物 ^[7]						
	抗过敏	铂类药物可引起过敏反应 根据患者病史可考虑使用糖皮质激素、抗组胺等抗过敏药物预防。有资料显示, 降低铂类给药速度也可降低过敏反应的发生率。						
化疗方案(3): 卡培他滨 ^[4-6 10]								
患者基本情况评估	禁用: ①对卡培他滨和氟尿嘧啶严重过敏者; ②妊娠及哺乳期患者; ③严重肝肾功能损伤的患者; ④二氢嘧啶脱氢酶缺陷患者; ⑤PS > 2							
方案审核	适应证	结直肠癌(辅助治疗、晚期与复发转移患者)						
	剂量	卡培他滨($mg \cdot m^{-2}$) 850 ~ 1 250 bid						
	给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		卡培他滨	-	po	-	bid d1 ~ 14, 21 d 为 1 个周期	-	-
	药物相互作用	①同时使用索利夫定及其类似物会影响氟尿嘧啶代谢 增加毒性 二者禁止合用; ②与华法林合用会升高华法林血药浓度, 可引起出血; ③同时服用阿司匹林类药物时应警惕消化道出血可能; ④同时服用茶妥英者 应常规监测茶妥英的血浆浓度; ⑤甲酰四氢叶酸增加卡培他滨的毒性; ⑥慎用经 CYP450C9 代谢的药物						
器官功能与实验室指标	至少满足: 胆红素 $\leq 3.0 ULN$ 肝转氨酶 $\leq 2.5 ULN$, $WBC \geq 3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $NEU \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $PLT \geq 100.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$							
预处理审核	止吐	卡培他滨单药为低致吐化疗方案 ^[7]						
化疗方案(4): 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 ^[4-5 11-12]								
患者基本情况评估	禁用: ①有慢性肠炎和/或肠梗阻的患者; ②对盐酸伊立替康三水合物、氟尿嘧啶或其辅料有严重过敏反应史的患者; ③妊娠初期或哺乳期患者; ④严重骨髓功能衰竭的患者; ⑤PS > 2; ⑥胆红素 > 3 ULN; ⑦二氢嘧啶脱氢酶缺陷患者; ⑧伴发水痘或带状疱疹的患者; ⑨恶性贫血或维生素 B12 缺乏所引起的巨幼红细胞性贫血 慎用: ①肝功明显异常; ②感染、出血或发热超过 38 °C 者; ③明显胃肠道梗阻; ④脱水或(和)酸碱、电解质平衡失调者; ⑤伊立替康有胆碱能效应 有哮喘或心血管疾病患者; ⑥有冠心病史的患者使用含氟尿嘧啶类药物的化疗方案时应严密监测心功能							
方案审核	适应证	结直肠癌(新辅助治疗、晚期与复发转移患者)						
	剂量	伊立替康($mg \cdot m^{-2}$) 180		亚叶酸钙($mg \cdot m^{-2}$) 400		氟尿嘧啶($mg \cdot m^{-2}$) 400 2 400		
	给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		伊立替康	5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液	ivgtt	0.12 ~ 2.8 $mg \cdot mL^{-1}$	d1 14 d 为 1 个周期	30 ~ 90 min	1
		亚叶酸钙	5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液; 遵循不同厂家说明书	ivgtt	-	d1 14 d 为 1 个周期	2 h; 避免光线直射及热接触	2
		氟尿嘧啶	5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液	iv bolus	-	d1 14 d 为 1 个周期	-	3
			5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液	civ	-	d1 2 400 $mg \cdot m^{-2}$, 14 d 为 1 个周期	46 ~ 48 h	4
	药物相互作用	①较大剂量亚叶酸钙与巴比妥、扑米酮或苯妥英钠同用 可影响抗癫痫作用; ②不宜饮酒或同用阿司匹林类药物 以减少消化道出血的可能; ③伊立替康有胆碱酯酶抑制剂活性 可能延长琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用 对抗非去极化药物的神经肌肉阻滞作用						
器官功能与实验室指标	至少满足: $WBC \geq 3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $NEU \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $PLT \geq 100.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 胆红素 $\leq 1.5 ULN$							
预处理	止吐	中致吐化疗方案; 氟尿嘧啶为低致吐级别; 伊立替康为中致吐级别 ^[7]						
	急性胆碱能综合征	对有急性、严重的胆碱能综合征患者, 下次使用时应预防性使用硫酸阿托品						
化疗方案(5): 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 ^[4-5 11]								
患者基本情况评估	禁用: ①PS > 2; ②对氟尿嘧啶类有严重过敏史; ③妊娠及哺乳期患者; ④有明显骨髓抑制; ⑤心、肺、肝、肾功能异常; ⑥已知二氢嘧啶脱氢酶缺陷的患者 慎用: ①肝功明显异常; ②感染、出血或发热超过 38 °C 者; ③明显胃肠道梗阻; ④脱水或(和)酸碱、电解质平衡失调者; ⑤有冠心病史的患者使用含氟尿嘧啶类药物的化疗方案时应严密监测心功能							
方案审核	适应证	结直肠癌(辅助治疗与晚期患者)						
	剂量	亚叶酸钙($mg \cdot m^{-2}$) 400			氟尿嘧啶($mg \cdot m^{-2}$) 400 2 400			
	给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		亚叶酸钙	5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液; 遵循不同厂家说明书	ivgtt	-	d1 14 d 为 1 个周期	2 h; 避免光线直射及热接触	1
		氟尿嘧啶	5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液	iv bolus	-	d1 14 d 为 1 个周期	-	2
			5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射液	civ	-	d1 2 400 $mg \cdot m^{-2}$, 14 d 为 1 个周期	46 ~ 48 h	3
	药物相互作用	慎用: ①较大剂量亚叶酸钙与巴比妥、扑米酮或苯妥英钠同用 可影响抗癫痫作用; ②不宜饮酒或同用阿司匹林类药物 以减少消化道出血的可能						
器官功能与实验室指标	至少满足: $WBC \geq 3.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $NEU \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $PLT \geq 100.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$							
预处理	止吐	低致吐化疗方案 ^[7] ; 氟尿嘧啶为低致吐级别						
化疗方案(6): 伊立替康 + 奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶 ^[4-5 13]								
患者基本情况评估	禁用: ①有慢性肠炎和/或肠梗阻的患者; ②对方案中任何药物或辅料有严重过敏反应史的患者; ③妊娠初期或哺乳期患者; ④严重骨髓功能衰竭的患者; ⑤PS > 1; ⑥胆红素 > 3 ULN; ⑦二氢嘧啶脱氢酶缺陷患者; ⑧伴发水痘或带状疱疹的患者; ⑨恶性贫血或维生素 B12 缺乏所引起的巨幼红细胞性贫血; ⑩首次治疗前有骨髓抑制及周围感觉神经病变并伴功能障碍者 慎用: ①肝功明显异常; ②感染、出血或发热超过 38 °C 者; ③明显胃肠道梗阻; ④脱水或(和)酸碱、电解质平衡失调者; ⑤伊立替康有胆碱能效应 有哮喘或心血管疾病患者							

续表 1

方案审核	适应证	结直肠癌(晚期与复发转移患者)					
	剂量	伊立替康($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)		奥沙利铂($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)		氟尿嘧啶($\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)	
		165		85		400	
		3 200					
给药方法	药品名称	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
	伊立替康	5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液	ivgtt	$0.12 \sim 2.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	d1, 14 d 为1个周期	30~90 min	1
	奥沙利铂	5%葡萄糖注射液(250~500 mL)	ivgtt	$>0.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	d1, 14 d 为1个周期	2~6 h; ①避免与其他任何药物混合或经同一个输液通道同时使用; ②避免使用含铝的注射材料; ③输注奥沙利铂后需冲洗输液管。	2
	亚叶酸钙	5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液; 遵循不同厂家说明书	ivgtt	-	d1, 14 d 为1个周期	2 h; 避免光线直射及热接触	3
	氟尿嘧啶	5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液	civ	-	d1, 14 d 为1个周期	46~48 h	4
药物相互作用	①较大剂量亚叶酸钙与巴比妥、扑米酮或苯妥英钠同用,可影响抗癫痫作用;②不宜饮酒或同用阿司匹林类药物,以减少消化道出血的可能;③伊立替康有胆碱酯酶抑制剂活性,可能延长琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用,对抗非去极化药物的神经肌肉阻滞作用						
器官功能与实验室指标	至少满足: $\text{WBC} \geq 3.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{NEU} \geq 2.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{PLT} \geq 100.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$						
预处理	止吐	中高致吐化疗方案;氟尿嘧啶为低致吐级别;伊立替康、奥沙利铂为中致吐级别 ^[7]					
	抗过敏	铂类药物可引起过敏反应,根据患者病史可考虑使用糖皮质激素、抗组胺等抗过敏药物预防。有资料显示,降低铂类给药速度也可降低过敏反应的发生率					
	急性胆碱能综合征	对有急性、严重的胆碱能综合征患者,下次使用时应预防性使用硫酸阿托品					

2 靶向药物处方审核细则

结直肠癌靶向药物处方审核点见表2。

表2 靶向药物处方审核点

药品(1): 贝伐珠单抗注射液 ^[4-6, 14-16]							
患者基本情况评估	禁用: ①对贝伐珠单抗及其辅料或其他抗体类药物过敏者; ②妊娠、哺乳期患者; ③围术期(术前4周, 术后4周)及存在伤口未完全恢复; ④有严重出血或近期曾有咯血; ⑤药物控制不良的重度高血压; ⑥肾病综合征; ⑦重度动脉血栓及危及生命的静脉血栓; ⑧胃肠道穿孔及存在内脏瘘 慎用: 有充血性心力衰竭病史或临床明显心血管病患者 注: 化疗联合使用患者应同时参考两种方案的评估要求						
方案审核	适应证	转移性结直肠癌(晚期与复发转移患者)					
	剂量	5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (双周方案); 7.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (3周方案)					
	给药方法	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		0.9%氯化钠溶液	ivgtt	1.4~16.5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	d1, 每2周或3周重复(根据具体方案)	首次90 min, 如耐受良好 第2次60 min, 第3次开始30 min	-
	药物相互作用	与舒尼替尼合用有发生微血管溶血性贫血的可能					
器官功能与实验室检查	至少满足: 尿蛋白 $<2 \text{ g}/24 \text{ h}$						
药品(2): 西妥昔单抗注射液 ^[4-5, 17-19]							
患者基本情况评估	禁用: ①对本品及辅料过敏者; ②一旦发生严重的输液相关反应, 应立即并永久停用本品; ③如果发生间质性肺病, 3级以上皮肤反应, 应停用; ④孕妇或哺乳期妇女; ⑤KRAS、NRAS 突变型 慎用: 儿童和75岁以上患者 注: 化疗联合使用患者应同时参考两种方案的评估要求						
方案审核	适应证	RAS 野生型转移性结直肠癌(晚期与复发转移患者)					
	剂量	首次400 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 然后250 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (单周方案); 或500 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (双周方案)					
	给药方法	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项	给药顺序
		0.9%氯化钠注射液	ivgtt	-	每周或每2周重复(根据具体方案)	首次滴注120 min, 最大滴速不超过5 $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$; 随后单周方案滴注60 min, 双周方案滴注120 min, 最大滴速不超过10 $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}$; 输注后使用0.9%氯化钠溶液冲洗输液管	化疗前
	药物相互作用	-					
器官功能与实验室指标	至少满足: $\text{WBC} \geq 3.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{NEU} \geq 1.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{HGB} \geq 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{Cr} \leq 1.5 \text{ ULN}$; 转氨酶 $\leq 5 \text{ ULN}$; 胆红素 $\leq 1.5 \text{ ULN}$						
预处理抗过敏	使用前至少1 h, 接受抗组胺和皮质固醇类药物进行抗过敏预处理						
药品(3): 瑞戈非尼 ^[20-21]							
患者基本情况评估	禁用: ①对本品及辅料有超敏反应者; ②妊娠哺乳期妇女; ③重度出血; ④出现胃肠道穿孔或瘘; ⑤出现高血压危象; ⑥大手术围术期应停用						
方案审核	适应证	结直肠癌(晚期与复发转移患者)					
	剂量1	28 d 为1个周期, 160 $\text{mg} \cdot \text{Qd}$, d1~21					
	剂量2	28 d 为1个周期, 首周期80 $\text{mg} \cdot \text{Qd}$, d1~7; 120 $\text{mg} \cdot \text{Qd}$, d8~14; 160 $\text{mg} \cdot \text{Qd}$, d15~21; 以后周期160 $\text{mg} \cdot \text{Qd}$, d1~21					

药物相互作用	①瑞戈非尼及其代谢物 UGT1A1 和 UGT1A9 的抑制剂 显著增加 UGT1A1 和 UGT1A9 底物(如伊立替康)的全身暴露量;②瑞戈非尼为乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和 P 糖蛋白的抑制剂 合用可增加 BCRP 底物(如甲氨蝶呤)或 P 糖蛋白底物(如地高辛)的血药浓度					
器官功能与实验室指标	至少满足:转氨酶 ≤ 5 ULN					
药品(4): 咪喹替尼 ^[22]						
患者基本情况评估	禁用:①对本品及辅料过敏者;②重度肾功能不全;③严重活动性出血 活动性消化道溃疡;④胃肠穿孔或瘘;⑤高血压危象;⑥肾病综合征;⑦大手术围术期应停用;⑧儿童、妊娠及哺乳期妇女 慎用:①老年患者;②肾功能不全者;③既往存在动脉血栓或卒中者					
方案审核	适应证	结直肠癌(晚期与复发转移患者)				
	剂量	5 mg qd 1 次 qd ~21 28 d 1 疗程				
	药物相互作用	咪喹替尼为乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和 P 糖蛋白的抑制剂 合用时需谨慎				
器官功能与实验室指标	至少满足:PLT $\geq 75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 尿蛋白 < 2 g/24 h					

3 免疫治疗处方审核细则

结直肠癌免疫治疗处方审核点见表 3。

表 3 免疫治疗处方审核点

药品(1): 帕博利珠单抗注射液 ^[4-5 23]						
患者基本情况评估	禁用:①妊娠、哺乳患者;②对本品或任何辅料过敏的患者 注:化疗联合使用患者应同时参考两种方案的评估要求					
方案审核	适应证	晚期转移性结直肠癌(dMMR 或 MSI-H 患者)(NCCN 推荐 ^[22] 超说明书适应证)				
	剂量	2 mg $\cdot kg^{-1}$ (国内上市说明书)或 200 mg(FDA 推荐 超说明书用法)				
	给药方法	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项 给药顺序
		5%葡萄糖或 0.9%氯化钠注射液	ivgtt	1~10 mg $\cdot mL^{-1}$	qd 21 d 为 1 个周期	> 30 min -
	药物相互作用	开始治疗前避免使用全身性皮质类固醇和免疫抑制剂;但开始治疗后 可使用全身性皮质类固醇和免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应				
器官功能与实验室检查	至少满足:TBIL < 1.5 ULN; ALT 或 AST ≤ 3 ULN; GFR ≥ 30 mL $\cdot min^{-1}/1.73$ m ²					
药品(2): 纳武利尤单抗注射液 ^[4-5 24]						
患者基本情况评估	禁用:①对本产品及任何一成份存在超敏反应者;②18 岁以下儿童 妊娠、哺乳患者 慎用:①PS ≥ 2 ;②有活动性脑转移或自身免疫性疾病、症状性间质性肺炎 以及在进入研究前曾接受过全身性免疫抑制剂治疗的患者;控制钠摄入的患者(如心衰患者等):本品每毫升含 0.1 mmol(或 2.5 mg)钠 注:化疗联合使用患者应同时参考两种方案的评估要求					
方案审核	适应证	晚期转移性结直肠癌(NCCN 推荐 dMMR 或 MSI-H 患者)				
	剂量	3 mg $\cdot kg^{-1}$ (国内上市说明书)或 240 mg(FDA 推荐 超说明书用法)				
	给药方法	溶媒(溶媒体积)	途径	浓度	给药时间	输注时间及注意事项 给药顺序
		0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液	ivgtt	1.0~10.0 mg $\cdot mL^{-1}$	3 mg $\cdot kg^{-1}$ 和 240 mg 为 14 d 一周期; 480 mg 为 28 d 一周期	60 min -
	药物相互作用	开始治疗前避免使用全身性皮质类固醇和免疫抑制剂;但开始治疗后 可使用全身性皮质类固醇和免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应				
器官功能与实验室指标	至少满足:TBIL < 1.5 ULN; GFR ≥ 30 mL $\cdot min^{-1}/1.73$ m ² ; ALT 或 AST ≤ 3 ULN					

REFERENCES

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Hospital Authority of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology. Chinese Protocol of Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer (2017 edition) [J]. *Chin J Surg* (中华外科杂志), 2018, 56(4): 241-258.
- [3] Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer working group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version) [J]. *Chin J Cancer* (癌症) 2019, 31(1): 117-134.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (version 3. 2018) [S/OL]. [2019-07-01] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (version 4. 2018) [S/OL]. [2019-07-05] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [6] SALTZ L B, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26: 2013-2019.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, Version 3. 2018. [2019-07-05] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [8] MAINDRAULTGOEBEL F, DE G A, LOUVET C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). [J]. *Annals Oncol*, 2000, 11(11): 1477-1483.
- [9] CHEESEMAN S L, JOEL S P, CHESTER J D, et al. A modi-

- fied de Gramont regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2002, 87(4): 393-399.
- [10] CUNNINGHAM D, LANG I, MARCUELLO E, *et al.* Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *J. Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1077-1085.
- [11] ANDRE T, LOUVET C, MAINDRAULT-GOEBEL F, *et al.* CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer*, 1999, 35(9): 1343-1347.
- [12] FUCHS C S, MARSHALL J, MITCHELL E, *et al.* Randomized, controlled trial of irinotecan plus intravenous, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study [J]. *Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4779-4786.
- [13] FALCONE A, RICCI S, BRUNETTI I, *et al.* Phase III trial of intravenous fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with intravenous fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest [J]. *Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1670-1676.
- [14] EMMANOUILIDES C, SFAKIOTAKI G, ANDROULAKIS N, *et al.* Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7(1): 91-97.
- [15] FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065-1075.
- [16] CREMOLINI C, LOUPAKIS F, ANTONIOTTI C, *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: update of overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1306-1315.
- [17] VENOOK A P, NIEDZWIECKI D, LENZ H J, *et al.* CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum [J]. *Annals Oncol*, 2014, 25(s2): 112-113.
- [18] VAN CUTSEM E, TEJPAR S, VANBECKEVOORT D, *et al.* Inpatient Cetuximab Dose Escalation in Metastatic Colorectal Cancer According to the Grade of Early Skin Reactions: The Randomized EVEREST Study [J]. *Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2861-2868.
- [19] MARTÍN-MARTORELL P, ROSELLÓ S, RODRÍGUEZ-BRAUN E, *et al.* Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial [J]. *Cancer* 2008, 99(3): 455-458.
- [20] Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 303-312.
- [21] BEKAI-SAAB T S, OUF S, ANDERSON D M, *et al.* Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU network study [J]. *J Clin Oncol* 2018, 36(suppl 4S): 611.
- [22] LI J, QIN S, XU R H, *et al.* Effect of Fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [23] LEDT, URAM J N, WANG H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(20): 2509-2520.
- [24] OVERMAN M J, KOPETZ S, LONARDI S, *et al.* Nivolumab ± ipilimumab treatment (Tx) efficacy, safety, and biomarkers in patients (Pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): results from the check Mate-142 study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 6): 479.

(收稿日期: 2019-07-17)