

首页 > 信息 > 信息公开

索引号	000013610/2020-03605	主题词	
主题分类		文号	
发布机构	卫生健康委员会	发布日期	2020-12-30

### 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）的通知

国卫办医函〔2020〕1047号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为进一步规范新型抗肿瘤药物临床应用，我委组织委合理用药专家委员会牵头对《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2019年版）》进行了修改完善，制定了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）》（可在国家卫生健康委网站“医政医管”栏目下载）。现印发你们，请认真组织学习，贯彻执行。

附件：新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）

国家卫生健康委办公厅  
2020年12月29日

（信息公开形式：主动公开）

# 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 （2020年版）

## 目 录

### 第一部分 新型抗肿瘤药物临床应用基本原则

一、病理组织学确诊后方可使用..... 01

二、靶点检测后方可使用·····	01
三、严格遵循适应证用药·····	05
四、体现患者治疗价值·····	05
五、特殊情况下的药物合理使用·····	05
六、重视药物相关性不良反应·····	06

## 第二部分 各系统肿瘤的药物临床应用指导原则

### 呼吸系统肿瘤用药

一、吉非替尼·····	07
二、厄洛替尼·····	08
三、埃克替尼·····	09
四、阿法替尼·····	10
五、达可替尼·····	12
六、奥希替尼·····	13
七、克唑替尼·····	14
八、阿来替尼·····	15
九、塞瑞替尼·····	16
十、阿美替尼·····	17
十一、贝伐珠单抗·····	18
十二、重组人血管内皮抑制素·····	20
十三、安罗替尼·····	20
十四、纳武利尤单抗·····	22
十五、帕博利珠单抗·····	24
十六、度伐利尤单抗·····	27
十七、卡瑞利珠单抗·····	29
十八、阿替利珠单抗·····	31
十九、依维莫司·····	32

### 消化系统肿瘤用药

一、索拉非尼·····	34
二、瑞戈非尼·····	35
三、仑伐替尼·····	36
四、卡瑞利珠单抗·····	37
五、帕博利珠单抗·····	39
六、曲妥珠单抗·····	42
七、阿帕替尼·····	43
八、纳武利尤单抗·····	43
九、伊马替尼·····	46
十、舒尼替尼·····	47
十一、依维莫司·····	48
十二、西妥昔单抗·····	50
十三、贝伐珠单抗·····	51
十四、呋喹替尼·····	53

## 血液肿瘤用药

一、伊马替尼	54
二、达沙替尼	56
三、尼洛替尼	57
四、伊布替尼	58
五、利妥昔单抗	60
六、维布妥昔单抗	61
七、西达本胺	63
八、硼替佐米	64
九、信迪利单抗	66
十、卡瑞利珠单抗	67
十一、替雷利珠单抗	70
十二、泽布替尼	72
十三、来那度胺	74
十四、沙利度胺	75
十五、伊沙佐米	76
十六、达雷妥尤单抗	79
十七、芦可替尼	82

## 泌尿系统肿瘤用药

一、依维莫司	83
二、索拉非尼	84
三、舒尼替尼	85
四、阿昔替尼	86
五、培唑帕尼	87
六、仑伐替尼	88
七、安罗替尼	89
八、帕博利珠单抗	90
九、纳武利尤单抗	91

## 乳腺癌用药

一、曲妥珠单抗	94
二、恩美曲妥珠单抗	96
三、帕妥珠单抗	98
四、伊尼妥单抗	101
五、拉帕替尼	103
六、吡咯替尼	104
七、奈拉替尼	106
八、哌柏西利	108
九、西达本胺	109

## 皮肤肿瘤用药

一、伊马替尼	111
二、维莫非尼	112
三、达拉非尼	113

四、曲美替尼·····	115
五、帕博利珠单抗·····	116
六、特瑞普利单抗·····	118
<b>骨与软组织肿瘤用药</b>	
一、依维莫司·····	120
二、地舒单抗·····	121
三、安罗替尼·····	123
<b>头颈部肿瘤用药</b>	
一、尼妥珠单抗·····	129
二、索拉非尼·····	130
三、纳武利尤单抗·····	131
四、西妥昔单抗·····	134
<b>生殖系统肿瘤用药</b>	
一、奥拉帕利·····	136
二、尼拉帕利·····	138
<b>附表</b>	
附表 1·····	140
附表 2·····	141

# 第一部分 新型抗肿瘤药物临床应用 基本原则

为规范新型抗肿瘤药物临床应用，提高肿瘤合理用药水平，保障医疗质量和医疗安全，维护肿瘤患者健康权益，特制定新型抗肿瘤药物临床应用指导原则。本指导原则涉及的新型抗肿瘤药物是指小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物。

抗肿瘤药物的应用涉及临床多个学科，合理应用抗肿瘤药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及合理利用卫生资源的关键。抗肿瘤药物临床应用需考虑药物可及性、患者治疗意愿和疾病预后等三大要素。抗肿瘤药物临床应用是否合理，基于以下两方面：有无抗肿瘤药物应用指征；选用的品种及给药方案是否适宜。

## 一、病理组织学确诊后方可使用

只有经组织或细胞学病理确诊、或特殊分子病理诊断成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物。单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物治疗的指征。但是，对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如胰腺癌，其确诊可参照国家相关指南或规范执行。

## 二、靶点检测后方可使用

现代抗肿瘤药物的一个显著特征，是出现一批针对分子异常特征的药物——即靶向药物。最具代表性的药物是针对表皮生长因子信号通路异常的酪氨酸激酶抑制剂。目前，根据是否需要做靶点检测，可以将常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物分为两大类（表1）。具体的检测靶点详见各章节。

表1 常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物

病种	需要检测靶点的药物	不需要检测靶点的药物
肺癌	吉非替尼 厄洛替尼 埃克替尼 阿法替尼 达可替尼 奥希替尼 克唑替尼 阿来替尼 塞瑞替尼 阿美替尼	贝伐珠单抗 重组人血管内皮抑制素 安罗替尼 纳武利尤单抗* 帕博利珠单抗* 度伐利尤单抗 卡瑞利珠单抗* 阿替利珠单抗 依维莫司
肝癌		索拉非尼 瑞戈非尼 仑伐替尼 卡瑞利珠单抗
食管癌		卡瑞利珠单抗 帕博利珠单抗
胃癌	曲妥珠单抗	阿帕替尼 纳武利尤单抗
胃肠间质瘤	伊马替尼	瑞戈非尼

		舒尼替尼
胰腺神经内分泌瘤		舒尼替尼 依维莫司
结直肠癌	西妥昔单抗	贝伐珠单抗 瑞戈非尼 呋喹替尼
白血病	伊马替尼 达沙替尼 尼洛替尼	伊布替尼
淋巴瘤	利妥昔单抗 维布妥昔单抗	西达本胺 伊布替尼 硼替佐米 信迪利单抗 卡瑞利珠单抗 替雷利珠单抗 泽布替尼
多发性骨髓瘤		硼替佐米 来那度胺 沙利度胺 伊沙佐米 达雷妥尤单抗
骨髓增殖性疾病		芦可替尼
肾癌		依维莫司 索拉非尼 舒尼替尼 阿昔替尼 培唑帕尼 仑伐替尼 安罗替尼

		帕博利珠单抗 纳武利尤单抗
乳腺癌	曲妥珠单抗 恩美曲妥珠单抗 帕妥珠单抗 伊尼妥单抗 拉帕替尼 吡咯替尼 奈拉替尼	哌柏西利 西达本胺
黑色素瘤	伊马替尼 维莫非尼 达拉非尼 曲美替尼	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗
结节性硬化症相关的室管 膜下巨细胞星形细胞瘤		依维莫司
结节性硬化症相关的肾血 管平滑肌脂肪瘤		依维莫司
骨巨细胞瘤		地舒单抗
腺泡状软组织肉瘤		安罗替尼
透明细胞肉瘤		安罗替尼
其他晚期软组织肉瘤		安罗替尼
鼻咽癌	尼妥珠单抗	
甲状腺癌		索拉非尼
头颈部鳞状细胞癌	西妥昔单抗	纳武利尤单抗
卵巢癌		奥拉帕利 尼拉帕利

\*：需排除 EGFR 突变和 ALK 融合的患者。帕博利珠单抗单药使用前需检测 PD-L1 表达。

对于有明确靶点的药物，须遵循靶点检测后方可使用的原则。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。不得在未做相关检查的情况下盲目用药。

### **三、严格遵循适应证用药**

抗肿瘤药物的药品说明书是抗肿瘤药物临床应用的法定依据，其规定的适应证经过了国家药品监督管理部门批准。抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书，不能随意超适应证使用。在抗肿瘤药物临床应用过程中，发现新的高级别循证医学证据但药品说明书中未体现的，医疗机构和医务人员可及时向药品生产厂商反馈，建议其主动向国家药品监督管理部门申报，及时更新相应药品说明书，以保证药品说明书的科学性、权威性，有效指导临床用药。特别是有条件快速批准上市的药品，更应当保证药品说明书的时效性。

### **四、体现患者治疗价值**

现代临床肿瘤学高度重视恶性肿瘤患者的治疗价值。其核心思想是，在相同治疗成本前提下，使患者获得更长的生存时间和更好的生活质量。在抗肿瘤药物临床应用中，应当充分考虑抗肿瘤药物的成本-效果比，优先选择有药物经济学评价和成本-效果比高的药品。

### **五、特殊情况下的药物合理使用**

随着癌症治疗临床实践的快速发展，目前上市的抗肿瘤

药物尚不能完全满足肿瘤患者的用药需求，药品说明书也往往滞后于临床实践，一些具有高级别循证医学证据的用法未能及时在药品说明书中明确规定。在尚无更好治疗手段等特殊情况下，医疗机构应当制定相应管理制度、技术规范，对药品说明书中未明确、但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下抗肿瘤药物的使用权应当仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师，充分遵循患者知情同意原则，并且应当做好用药监测和跟踪观察。

特殊情况下抗肿瘤药物循证医学证据采纳根据依次是：其他国家或地区药品说明书中已注明的用法，国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南，国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。

## **六、重视药物相关性不良反应**

抗肿瘤药物的相关性毒副作用发生率较高，也容易产生罕见的毒副作用，因此抗肿瘤药物不良反应报告尤为重要。医疗机构应当建立药品不良反应、药品损害事件监测报告制度，并按照国家有关规定向相关部门报告。医疗机构应当将抗肿瘤药物不良反应报告纳入医疗质量考核体系，定期分析和报告抗肿瘤药物不良反应的动态和趋势。临床医师和临床药师应当密切随访患者的用药相关毒性，并及时上报不良反应，尤其是严重的和新发现的不良反应。

## 第二部分 各系统肿瘤的药物临床应用指导原则

### 呼吸系统肿瘤用药

#### 一、吉非替尼 Gefitinib

制剂与规格：片剂：250mg

适应证：表皮生长因子受体（EGFR）基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。

#### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的EGFR基因检测方法检测到的EGFR敏感突变。

2. 肿瘤组织和血液均可用于EGFR基因突变检测，但组织检测优先。

3. 治疗期间因药物毒性不可耐受时，可在同一代药物之间替换，如疾病进展则不能在同一代药物之间替换。

4. 治疗过程中影像学显示缓慢进展但临床症状未发生恶化的患者，可以继续使用原药物；发生局部进展的患者，可以继续使用原药物加局部治疗；对于快速进展的患者，建议改换为其他治疗方案。（本条标准也适用于其他EGFR酪氨酸激酶抑制剂、ALK酪氨酸激酶抑制剂和ROS1酪氨酸激酶抑制剂）

5. 用药期间必须注意常见的皮肤黏膜反应和腹泻；应特别注意间质性肺炎、肝脏毒性和眼部症状的发生。

6. 避免与 CYP3A4 强诱导剂或强抑制剂联合使用。服用华法林的患者应定期监测凝血酶原时间或 INR 的改变。能显著且持续升高胃液 pH 值的药物有可能会降低吉非替尼的血药浓度，从而降低吉非替尼疗效。

\*7. 在某些肿瘤急症的情况下如脑转移昏迷或呼吸衰竭，在充分知情的情况下，对不吸烟的肺腺癌患者可考虑使用。一旦病情缓解，必须补充进行 EGFR 突变的组织或血液检测。（本条标准也适用于其他 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂）

## 二、厄洛替尼 Erlotinib

**制剂与规格：**片剂：150mg

**适应证：**EGFR 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC。

### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测到的 EGFR 敏感突变。

2. 肿瘤组织和血液均可用于 EGFR 基因突变检测，但组织检测优先。

3. 有脑转移的 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者可考虑使用厄洛替尼。

4. 用药期间必须注意常见的皮肤黏膜反应和腹泻。应特

别注意间质性肺炎、肝功能异常和眼部症状的发生。

5. 避免与 CYP3A4 强抑制剂或强诱导剂联合使用。避免厄洛替尼与能显著且持续升高胃液 pH 值的药物合用。

6. 吸烟会导致厄洛替尼的暴露量降低，建议患者戒烟。

\*7. 在美国，厄洛替尼获批与吉西他滨联合用于局部晚期、无法切除或转移性胰腺癌的一线治疗，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为 100mg，每人一次。

### 三、埃克替尼 Icotinib

**制剂与规格：**片剂：125mg

**适应证：**EGFR 基因具有敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC。

#### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测到的 EGFR 敏感突变。

2. 肿瘤组织和血液均可用于 EGFR 基因突变检测，但组织检测优先。

3. 有脑转移的 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者，可优先选择埃克替尼。

4. 不良反应主要为常见的 I、II 度皮疹和腹泻，应特别关注间质性肺炎的发生。

5. 埃克替尼主要通过 CYP450 系统的 CYP2C19 和 CYP3A4

代谢，对 CYP2C9 和 CYP3A4 有明显的抑制作用，与该代谢酶诱导剂和底物药物合用时应注意潜在的药物相互作用。

#### 四、阿法替尼 Afatinib

**制剂与规格：**片剂：30mg、40mg

**适应证：**

1. 具有 EGFR 基因敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC，既往未接受过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）治疗。

2. 含铂化疗期间或化疗后疾病进展的局部晚期或转移性鳞状组织学类型的 NSCLC。

**合理用药要点：**

1. 一线治疗 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者，用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测到的 EGFR 基因敏感突变。肿瘤组织和血液均可用于 EGFR 基因突变检测，但组织检测优先。

2. 虽然药品说明书显示阿法替尼不需进行基因检测可用于二线治疗含铂化疗期间或化疗后进展的晚期肺鳞状细胞癌患者，但仍然不推荐用于 EGFR 基因突变阴性的患者。

3. 对于非常见 EGFR 基因突变患者，优先使用阿法替尼。

4. 推荐剂量为 40mg，每日一次，可根据患者耐受性进行剂量调整，剂量调整方案见表 2。

表 2 阿法替尼推荐剂量调整方案

CTCAE (4.0 版)	阿法替尼的建议给药量
---------------	------------

药物相关不良事件		
1~2 级	不中断 <sup>b</sup>	不调整剂量
2 级（延长 <sup>c</sup> 或不耐受）或≥3 级	中断直到恢复至 0/1 级 <sup>b</sup>	以减量 10mg 递减继续 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>美国国立癌症研究所（NCI）不良事件通用术语标准 3.0 版。

<sup>b</sup>发生腹泻时，应立即使用抗腹泻药物（如洛哌丁胺），并且对于持续腹泻的情况应继续用药直到腹泻停止。

<sup>c</sup>腹泻>48 小时和/或皮疹>7 天。

<sup>d</sup>如果患者不能耐受每天 20mg，应考虑永久停用本品。

5. 对于临床医生评价为耐受性差的患者，可使用 30mg 作为推荐剂量。

6. 阿法替尼不应与食物同服，应当在进食后至少 3 小时或进食前至少 1 小时服用。

7. 用药期间必须注意腹泻、皮肤相关不良反应、间质性肺炎等不良事件。

8. 如需要使用 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂，应采用交错剂量给药，尽可能延长与阿法替尼给药的间隔时间。P-gp 抑制剂应在阿法替尼给药后间隔 6 小时（P-gp 抑制剂每天两次给药）或 12 小时（P-gp 抑制剂每天一次给药）给药。

9. 阿法替尼不通过 CYP 酶系代谢，体外试验研究显示与 CYP 抑制剂或诱导剂联用时，对阿法替尼的暴露量无明显影响。

10. 本品含有乳糖，患有罕见遗传性半乳糖不耐症、乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应服用此药品。

## 五、达可替尼 Dacomitinib

**制剂与规格：**片剂：15mg

**适应证：**单药用于 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测到的 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变阳性的患者。

2. 建议患者接受本药物治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

3. 推荐剂量为 45mg 口服，每日一次，可与食物同服，也可不与食物同服。对于临床医生评价为耐受性差的年老体弱患者，起始剂量可从 30mg 口服、每日一次开始。

4. 达可替尼常见不良反应为腹泻（87%）、皮疹（69%）、甲沟炎（64%）、口腔黏膜炎（45%）、皮肤干燥（30%）等。应特别关注间质性肺炎的发生。

5. 如果出现不良反应，应根据患者的耐受性，以每次减量 15mg 的方式逐步降低本品的剂量：（1）首次减量至 30mg，每日一次；（2）第二次减量至 15mg，每日一次。如果患者不耐受 15mg，每日一次的给药剂量，应该永久停用。在呼吸系统症状恶化且可能预示间质性肺炎（例如呼吸困难、咳嗽和发热）的患者中暂时停用本品并立即进行间质性肺炎的诊断。

如果确诊为任何级别的间质性肺炎，则永久停用本品。

6. 不建议对轻中度肾功能或肝功能损伤的患者调整剂量。尚未确定重度肾功能或肝功能损伤患者的本品推荐剂量。

7. 服用本品时，避免同时使用质子泵抑制剂。可使用局部作用的抗酸剂或 H<sub>2</sub>受体拮抗剂代替质子泵抑制剂；必须临时服用 H<sub>2</sub>受体拮抗剂的情况下，至少提前 6 小时或滞后 10 小时后给予本品。

8. 服用本品时，避免同时使用 CYP2D6 底物，因为 CYP2D6 底物浓度略微增加可能产生严重的或危及生命的毒性。

## 六、奥希替尼Osimertinib

**制剂与规格：**片剂：40mg、80mg

**适应证：**

1. 具有 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的一线治疗。

2. 既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR-T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 一线用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 EGFR 基因检测方法检测到的 EGFR19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变阳性的患者。对于既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展的患者，用药前必须明确有经

国家药品监督管理局批准的检测方法检测到 EGFR-T790M 突变。

2. 肿瘤组织和血液均可用于 EGFR 突变检测，但组织检测优先。

3. EGFR 突变阳性的脑转移或脑膜转移患者推荐优先使用奥希替尼。

4. 用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻，需注意心电图 QTc 间期延长，应特别注意间质性肺炎的发生。

5. 避免与 CYP3A4 强诱导剂、BCRP 底物以及 P-gp 底物联合使用。

## **七、克唑替尼 Crizotinib**

**制剂与规格：** 胶囊：200mg、250mg

**适应证：**

1. 间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

2. ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的 ROS1 或 ALK 检测方法检测到的 ROS1 阳性或者 ALK 阳性。

2. 用药期间必须注意常见的肝功能异常和视觉异常，在治疗开始的最初两个月应每周检测一次，之后每月检测一次患者的肝功能，肝损伤患者应谨慎使用克唑替尼进行治疗。

3. 如果出现 CTCAE (5.0 版) 3 级或 4 级的不良事件, 需按以下方法减少剂量: (1) 第一次减少剂量: 口服, 200mg, 每日两次。(2) 第二次减少剂量: 口服, 250mg, 每日一次; 如果每日一次口服 250mg 克唑替尼胶囊仍无法耐受, 则永久停药。

4. 应避免合并使用 CYP3A 强抑制剂或 CYP3A 强诱导剂, 如果无法避免合并使用 CYP3A 强抑制剂, 应减少克唑替尼的剂量。应谨慎与中度 CYP3A 抑制剂合并用药。

\*5. 用于 cMET14 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC 患者。

## 八、阿来替尼 Alectinib

**制剂与规格:** 胶囊: 150mg

**适应证:** ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

### 合理用药要点:

1. 患者用药前必须获得经国家药品监督管理局批准的检测方法证实的 ALK 阳性结果。

2. 建议患者接受本药物治疗直到疾病进展或出现无法耐受的毒性。

3. 推荐剂量为 600mg, 每日两次, 随餐口服。如出现不良事件, 应根据患者耐受性, 以每次减量 150mg 的方式逐步降低本品的剂量: (1) 首次减量: 450mg, 每日两次。(2) 第二次减量: 300mg, 每日两次; 如果患者不能耐受 300mg

每日两次的给药剂量，应该永久停用。

4. 基线时应监测肝功能，包括 ALT、AST 和总胆红素，在最初治疗的 3 个月内每两周监测一次，之后定期进行监测。

5. 建议患者报告任何原因不明的肌痛、触痛或虚弱，评估肌酸磷酸激酶（CPK）水平，在第一个月治疗期间每两周评估一次，随后在临床上根据患者报告的症状按需进行评估。

6. 确诊患有间质性肺病/非感染性肺炎的患者应立即中断本品治疗，如果没有发现其他间质性肺病/非感染性肺炎的潜在病因，则应永久停药。

7. 在服用阿来替尼时及治疗停止后至少 7 天内，应建议患者避免长时间阳光暴晒。此外，应建议患者使用防紫外线 A (UVA) / 紫外线 B (UVB) 的广谱防晒霜和润唇膏 (SPF  $\geq$  50)，防止可能的晒伤。

8. 应根据临床指征监测心率和血压。如果发生无症状心动过缓，则无需调整剂量；如果患者发生症状性心动过缓或危及生命的事件，应对合并用药中已知引发心动过缓的药物（如降压药）进行评估，并依据说明书调整剂量。

## **九、塞瑞替尼 Ceritinib**

**制剂与规格：** 胶囊：150mg

**适应证：** ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的间变性淋巴瘤激酶检测方法检测到的 ALK 阳性。

2. 本品的推荐剂量为每日一次，每次 450mg，每天在同一时间口服给药，药物应与食物同时服用。根据患者个体的安全性或耐受性，在治疗过程中可能需要暂时中断使用本品或下调剂量，应以 150mg 的下调幅度逐渐减少本品的日剂量。应注意早期识别药物不良反应并及早给予标准的支持性治疗措施。对于无法耐受每日随餐服用 150mg 剂量的患者，应停用本品。

3. 用药期间须注意胃肠道不良反应、肝毒性、间质性肺炎/非感染性肺炎、心律失常、高血糖等不良反应。

4. 本品治疗期间应避免联合使用强效 CYP3A 抑制剂。如果必须同时使用强效 CYP3A 抑制剂，则应将塞瑞替尼的剂量减少约三分之一，取整至最接近的 150mg 整数倍剂量。

5. 如果本品与 P-gp 抑制剂联合使用，可能导致本品浓度升高，注意监测不良反应。

\*6. 基于一项发表于 JCO 的 II 期临床研究，在经化疗治疗后的 ROS1 重排的 NSCLC 患者可选择塞瑞替尼进行治疗。

## 十、阿美替尼 Almonertinib

**制剂与规格：**片剂：55mg

**适应证：**既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR-T790M 突变阳性的局部晚期

或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 阿美替尼推荐剂量为 110mg，每天一次口服，空腹或餐后服用均可，整片吞服，不要咀嚼或压碎。对于无法整片吞咽药物和需经鼻胃管喂饲的患者，可将药片直接溶于不含碳酸盐的饮用水中完全分散后服用。

2. 用药前必须明确有经国家药品监督管理局批准的检测方法检测到 EGFR-T790M 突变。肿瘤组织和血液均可用于 EGFR 突变检测，组织检测优先。

3. 阿美替尼常见不良反应为皮疹（18%）、血肌酸磷酸激酶升高（17%）和瘙痒（12.7%）等，腹泻的发生率相对较低（6.7%）。推荐剂量下迄今无间质性肺炎的发生，但仍需在服药期间注意。

4. 避免与 CYP3A4 强诱导剂和强抑制剂联合使用，应慎用为 BCRP 和 P-gp 敏感底物的窄治疗窗药物。避免与升高血肌酸磷酸激酶的药物（如他汀类药物）联合使用。

## **十一、贝伐珠单抗 Bevacizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞 NSCLC 患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 贝伐珠单抗不适用于晚期肺鳞状细胞癌的治疗。
2. 有严重出血或者近期曾有咯血、肿瘤侵犯大血管的患者不应接受贝伐珠单抗治疗。
3. 贝伐珠单抗联合以铂类为基础的化疗最多 6 个周期，随后给予贝伐珠单抗单药维持治疗或与可用于维持治疗的化疗药物如培美曲塞联合维持治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
4. 贝伐珠单抗推荐剂量为 15mg/kg，每 3 周给药一次。也可以使用 7.5mg/kg，每 3 周给药一次。
5. 出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：（1）严重胃肠道不良反应（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），内脏瘘形成。（2）需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症。（3）重度出血（例如需要干预治疗）。（4）重度动脉血栓事件。（5）危及生命（4 级）的静脉血栓栓塞事件，包括肺栓塞。（6）高血压危象或高血压脑病。（7）可逆性后部脑病综合征。（8）肾病综合征。
6. 如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：（1）择期手术前 4~6 周，手术后至少 28 天及伤口完全恢复之前。（2）药物控制不良的重度高血压。（3）中度到重度的蛋白尿需要进一步评估。（4）重度输液反应。
- \*7. 在欧盟，贝伐珠单抗联合厄洛替尼获批用于 EGFR 基因具有敏感突变的、不可手术切除的晚期、转移性或复发性

非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗,目前国内尚未获批此适应证,可在与患者充分沟通的情况下使用。

## 十二、重组人血管内皮抑制素 Endostatin

**制剂与规格：**针剂：15mg（3ml）/瓶

**适应证：**本品联合长春瑞滨/顺铂（NP）化疗方案用于治疗初治或复治的III/IV期 NSCLC 患者。

### 合理用药要点：

1. 重组人血管内皮抑制素与 NP 方案联合至 4 个周期,然后采用本品进行维持治疗。本品适用于初治或复治的III/IV期 NSCLC 患者。

2. 如果出现以下状况,需暂停使用重组人血管内皮抑制素：（1）出现相关心脏毒性反应时,如 $\geq 3$ 度或 $\leq 2$ 度且毒性反应持续存在。（2） $\geq 3$ 度皮肤过敏反应。

3. 重组人血管内皮抑制素主要相关不良事件发生率：基于 IV 期研究结果,发生率分别为：心律失常（0.7%）、心功能下降（0.2%）、出血（0.4%）、过敏反应（0.2%）。

4. 过敏体质或对蛋白类生物制品有过敏史者慎用。

5. 有严重心脏病或病史者慎用,本品临床使用过程中应定期检测心电图。

## 十三、安罗替尼 Anlotinib

**制剂与规格：**胶囊：8mg、10mg、12mg

**适应证：**

1. 本品单药适用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。对于存在 EGFR 基因突变或 ALK 阳性的患者，在开始本品治疗前应接受相应的靶向药物治疗后进展、且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发。

2. 本品单药适用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后进展或复发的小细胞肺癌患者的治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 使用安罗替尼前无需进行基因检测，但对于存在 EGFR 基因突变或 ALK 融合阳性的患者，在开始安罗替尼治疗前应接受相应的标准靶向药物治疗后进展、且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发。

2. 中央型肺鳞状细胞癌或具有大咯血风险的患者、重度肝肾功能损伤的患者禁用。

3. 安罗替尼有增加发生出血事件和发生血栓/栓塞事件的风险，因此，具有出血风险、凝血功能异常的患者、具有血栓/卒中病史的患者以及服用抗凝药物及相关疾病的患者应慎用。

4. 老年患者（ $\geq 65$  岁）使用安罗替尼时，无需调整用药剂量。

5. 用药期间应密切关注高血压的发生，常规降压药物可有效控制患者血压。

6. 避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 的强抑制剂和强诱导剂联用。

#### 十四、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格：**注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品单药适用于既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的二线治疗，需排除 EGFR 基因突变和 ALK 融合的患者。

##### 合理用药要点：

1. 局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者，既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受。

2. 患者必须为 EGFR 阴性和 ALK 阴性。

3. 只要观察到临床获益，应继续纳武利尤单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

4. 纳武利尤单抗在中国基于 CheckMate 078 研究，获批的剂量是 3mg/kg，每 2 周一次，60 分钟输注。在欧美，基于 PPK 研究，纳武利尤单抗已经获批固定剂量，480mg、每 4 周一次或者 240mg、每 2 周一次，30 分钟输注。

5. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或停药。

不建议增加或减少剂量。

6. 发生 4 级或复发性 3 级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久性停用纳武利尤单抗。

7. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量。

8. 轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量。重度肾功能损伤患者的数据有限。

9. 轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究，重度（总胆红素、ALT 或 AST $>3$  倍正常值上限）肝功能损伤患者必须慎用本品。

10. 纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在纳武利尤单抗治疗期间或纳武利尤单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月）。

11. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素。若使用糖皮质激素免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需至少 1 个月的时间逐渐减量至停药。快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了糖皮质激素但仍恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素性免疫抑制治疗。

12. 在患者接受免疫抑制剂剂量的糖皮质激素或其他免疫

抑制治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

13. 如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。

14. 纳武利尤单抗注射液每毫升含 0.1mmol（或 2.5mg）钠，在对控制钠摄入的患者进行治疗时应考虑这一因素。

15. 纳武利尤单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经 CYP450 或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响纳武利尤单抗的药代动力学性质。

\*16. 在美国，纳武利尤单抗获批用于接受过含铂方案化疗以及至少一种其他疗法的小细胞肺癌，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为 240mg 固定剂量，每 2 周一次，30 分钟输注。

## 十五、帕博利珠单抗 Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1. 帕博利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗药适用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。

2. 帕博利珠单抗适用于由国家药品监督管理局批准的检测评估为 PD-L1 肿瘤比例分数（TPS） $\geq 1\%$  的 EGFR 基因突

变阴性和 ALK 阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 一线单药治疗。

3. 帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗。

#### **合理用药要点：**

1. 只要观察到临床获益，应继续使用帕博利珠单抗治疗至疾病进展或发生不可接受的毒性，有可能观察到非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤出现暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

2. 帕博利珠单抗经国家药品监督管理局获批的首个一线肺癌适应证是基于全球 III 期临床研究 KEYNOTE-189 研究结果，在中国获批的肺癌适应证剂量是 200mg 固定剂量，通过静脉注射给药，每 3 周一次，每次持续至少 30 分钟。

3. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

4. 根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

5. 发生 4 级或复发性 3 级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久性停用帕博利珠

单抗。

6. 老年患者（ $\geq 65$ 岁）无需调整剂量。

7. 轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。

8. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中重度肝功能损伤患者中进行本品的相关研究。

9. 帕博利珠单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在帕博利珠单抗治疗期间或帕博利珠单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后5个月）。

10. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需至少一个月的时间逐步减少糖皮质激素的用量直至停药。基于有限的临床研究数据，发生糖皮质激素无法控制的免疫相关性不良反应时可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。如果不良反应保持在 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至每天 $\leq 10\text{mg}$ 泼尼松或等效剂量，则可在最后一次帕博利珠单抗给药后12周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

11. 在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用帕博利珠单抗治疗。

12. 如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止帕博利珠单抗治疗。

13. 帕博利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经 CYP450 或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响帕博利珠单抗的药代动力学性质。

\*14. 美国 FDA、欧盟 EMA 和日本 PMDA 批准帕博利珠单抗的适应证还包括：在排除 EGFR 或 ALK 阳性基础上，用于 PD-L1 表达  $\geq 1\%$  的晚期 NSCLC 二线单药治疗。美国 FDA 批准帕博利珠单抗单药适用于经铂类为基础的化疗方案以及至少一种其他疗法治疗失败的晚期小细胞肺癌患者（即三线及三线以上的治疗）。美国 FDA 还批准帕博利珠单抗单药用于治疗成人和儿童不可切除或转移性 MSI-H 或错配修复缺陷的实体瘤以及肿瘤突变负荷高（TMB-H）的无法切除或转移性实体瘤（包括小细胞肺癌）。美国 FDA 批准的用法除每次 200mg、每 3 周一次之外，还包括每次 400mg，每 6 周一次。目前国内尚未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下、按照 FDA 批准的用法正确使用。

## **十六、度伐利尤单抗 Durvalumab**

**制剂与规格：**注射液：120mg（2.4ml）/瓶、500mg（10ml）/瓶

**适应证：**度伐利尤单抗适用于在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III期 NSCLC 患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 度伐利尤单抗的使用方法是 10mg/kg，静脉注射给药，每 2 周一次，每次输注需超过 60 分钟，直至出现疾病进展或不能耐受的毒性。最长使用不超过 12 个月。

2. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据免疫相关性不良反应的类型和严重程度，暂停给药或永久停药，不建议增加或减少剂量。

3. 尚未确立度伐利尤单抗在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性。老年患者（ $\geq 65$  岁）、轻度肝功能损伤患者、轻度和中度肾功能损伤患者，均无需进行剂量调整。在中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，如经医师评估使用本品预期获益大于风险，需在医师指导下谨慎使用。

\*4. 美国 FDA 还批准了度伐利尤单抗联合依托泊昔/卡铂或顺铂用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗，目前国内尚未获批此适应证，可在与患者充分沟通的情况下使用。用法为 1500mg 固定剂量，与依托泊昔/卡铂或顺铂联用时，应首先给予度伐利尤单抗，每 3 周一次；与化疗联用结束后每 4 周一次，单药维持至疾病进展。

## 十七、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂适用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 用药前必须明确诊断为 EGFR 突变阴性和 ALK 阴性的非鳞 NSCLC。

2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

3. 本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200mg，每次持续 30~60 分钟，每 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。当卡瑞利珠单抗联合化疗给药时，应首先给予卡瑞利珠单抗静脉滴注，间隔至少 30 分钟后再给予化疗。

4. 有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

5. 如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表 1 所述。

6. 目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数

据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7. 目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

8. 本品尚无在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

9. 本品在  $\geq 65$  岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

10. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

11. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

12. 反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，共 731 例（74.1%）发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径  $\leq 2\text{mm}$ ，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按照附表 2 分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医师，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括内脏器官），必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

## **十八、阿替利珠单抗 Atezolizumab**

**制剂与规格：**注射液：1200mg（20ml）/瓶

**适应证：**阿替利珠单抗与卡铂和依托泊昔联合用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗。

### **合理用药要点：**

1. 阿替利珠单抗的用法是固定剂量 1200mg，通过静脉注射给药，诱导期联合卡铂和依托泊昔方案每 3 周一次，治疗 4 个周期后进入无化疗的维持期；首次给药至少持续 60 分钟，后续可至少 30 分钟。

2. 患者可接受阿替利珠单抗治疗直至无临床获益或出现不可接受的毒性。如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗。应对疾病进展后继续使用阿替利珠单抗治疗的患者开展密切监测，4~8 周内重复肿瘤疗效评估。

3. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据免疫相关性不良反应的类型和严重程度，可能需要暂停给药或永久停药，不建议增加或减少剂量，详见附表 1。

4. 在使用本品之前应尽量避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫相关性不良反应。在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不建议重新使用阿替利珠单抗治疗。

5. 尚未确立阿替利珠单抗在 18 岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性。老年患者（ $\geq 65$  岁）、轻度肝功能损伤患者、轻度和中度肾功能损伤患者，无需调整剂量。在中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者中使用的安全性及有效性尚未建立，如经医师评估使用本品预期获益大于风险，需在医师指导下谨慎使用。

\*6. 美国 FDA 批准阿替利珠单抗的适应证还包括：尿路上皮癌、NSCLC、三阴性乳腺癌。目前国内尚未获批这些适应证，可在与患者充分沟通的情况下、按照每个瘤肿批准的用法正确使用。

## **十九、依维莫司 Everolimus**

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**无法手术切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1. 本品的推荐剂量为 10mg 每日一次口服给药，在每天同一时间服用。

2. 用一杯水整片送服本品片剂，不应咀嚼或压碎。对于无法吞咽片剂的患者，用药前将本品片剂放入一杯水中（约 30ml）轻轻搅拌至完全溶解（大约需要 7 分钟）后立即服用。用相同容量的水清洗水杯并将清洗液全部服用，以确保服用了完整剂量。

3. 只要存在临床获益就应持续治疗，或使用至出现不能耐受的毒性反应时。

4. 在肾功能损伤患者中没有进行本品临床研究。预期肾功能损伤不会影响药物暴露，在肾功能损伤患者中不推荐调整依维莫司剂量。

5. 本品具有免疫抑制性，在开始本品治疗前应彻底治疗已经存在的侵入性真菌感染。

6. 对本品有效成份、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。在使用依维莫司和其他雷帕霉素衍生物患者中已观察到的过敏反应表现包括但不限于：过敏、呼吸困难、潮红、胸痛或血管性水肿（例如，伴或不伴呼吸功能不

全的气道或舌肿胀)。

7. 口腔炎包括口腔溃疡和口腔黏膜炎。在临床试验中，发生率为 44%~86%，4%~9%的患者报告了 3 级或 4 级口腔炎。口腔炎大部分在治疗的前 8 周内发生。如果发生口腔炎，建议使用局部治疗。

8. 避免联用 CYP3A4 强效抑制剂和诱导剂以及 P-gp 抑制剂。

## 消化系统肿瘤用药

### 一、索拉非尼 Sorafenib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌。

**合理用药要点：**

1. 用药期间最常见的不良反应有腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹。

2. 推荐服用剂量为每次 0.4g，每日两次，空腹或伴低脂、中脂饮食服用，必须整片吞服，如果漏服或呕吐同一天内不得补服。对疑似不良反应的处理包括暂停或减少用量，如需减少剂量，索拉非尼的剂量减为每日一次，每次 0.4g，口服。

3. 与通过 UGT1A1 途径代谢/清除的药物（如伊立替康、多西他赛）联合应用时需谨慎。与华法林合用时应定期检测

INR 值。

4. 目前缺乏在晚期肝细胞癌患者中索拉非尼与介入治疗如肝动脉栓塞化疗（TACE）比较的随机对照临床研究数据，因此尚不能明确本品相对介入治疗的优劣，也不能明确对既往接受过介入治疗后患者使用索拉非尼是否有益。

5. TACTICS 研究（NCT01217034）证实首次 TACE 联合索拉非尼较索拉非尼组获益更佳。

## **二、瑞戈非尼 Regorafenib**

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**

1. 既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌患者。
2. 既往接受过伊马替尼及舒尼替尼治疗的局部晚期的、无法手术切除的或转移性胃肠间质瘤患者。
3. 既往接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗 VEGF 治疗、抗 EGFR 治疗（RAS 野生型）的转移性结直肠癌患者。

**合理用药要点：**

1. 用药前无需进行基因检测。
2. 药品说明书推荐剂量为 160mg 口服，每日一次，建议与食物同服，用药 3 周停药 1 周。基于个人的安全及耐受性考虑，可能需要中断或降低剂量，也可以考虑采用 80~120mg 起始剂量逐渐递增。必须整片吞服，如果漏服或呕吐同一天

内不得补服。

3. 亚洲人群最常见不良反应为手足皮肤反应、肝功能异常（高胆红素血症、丙氨酸氨基转移酶升高、门冬氨酸氨基转移酶升高）和高血压，同时，还要注意疼痛、乏力、腹泻、食欲下降及进食减少等不良反应；最严重的不良反应为重度肝功能损伤、出血、胃肠道穿孔及感染；有血栓、栓塞病史者应谨慎使用。

4. 对瑞戈非尼任一活性物质或辅料有超敏反应的患者禁用。

5. 避免联用 CYP3A4 强效抑制剂和诱导剂，联用伊立替康可能增加 UGT1A1 和 UGT1A9 底物的全身暴露量。

### 三、仑伐替尼 Lenvatinib

**制剂与规格：**胶囊：4mg、10mg

**适应证：**既往未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者。

**合理用药要点：**

1. 用药期间最常见的不良反应有高血压、疲乏、腹泻、食欲下降、体重降低、关节痛/肌痛、腹痛、掌跖红肿综合征、蛋白尿、出血事件、发音困难、甲状腺功能减退症、恶心，严重的不良反应包括肝衰竭、脑出血、呼吸衰竭。

2. 与甲状腺癌和肾癌不同，仑伐替尼在肝癌的药代动力学在临床上受到体重的显著影响：对于体重 < 60kg 的患者，

推荐日剂量为 8mg，每日一次；对于体重 >60kg 的患者，推荐日剂量为 12mg，每日一次。

3. 仑伐替尼应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。如果患者遗漏一次用药且无法在 12 小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

#### **四、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab**

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**

1. 既往接受过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者治疗。

2. 既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200mg，每 2 周或 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

2. 只要观察到临床获益，应继续卡瑞利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3. 根据患者个体安全性和耐受性的程度不同，可暂停给

药或停药，不建议剂量调整。

4. 发生 4 级或复发性 3 级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久性停用卡瑞利珠单抗。

5. 本品在  $\geq 65$  岁的老年患者中应用数据有限，建议在医师的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。不建议在妊娠期间使用本品治疗。目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用，轻度肾功能损伤患者应在医师指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用，轻度肝功能损伤患者无需进行剂量调整。

6. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

7. 如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，请参考本指导原则附表 1 免疫相关性不良反应及药物调整方案。

8. 反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，70%~80%发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血

管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生症，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径 $\leq 2\text{mm}$ ，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按照附表 2 反应性毛细血管增生症分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医师，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括睑结膜、内外眦、口腔黏膜、咽喉等黏膜或其他脏器），应根据自查症状和体征，必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

9. 卡瑞利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经 CYP450 或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响卡瑞利珠单抗的药代动力学性质。

## **五、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**由国家药品监督管理局批准的检测评估为

PD-L1 综合阳性评分 (CPS)  $\geq 10$ 、既往一线全身治疗失败的局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌。

### 合理用药要点：

1. 帕博利珠单抗基于 KEYNOTE-181 研究结果，获批的剂量是 200mg 固定剂量，通过静脉注射给药，每 3 周一次，每次持续至少 30 分钟。

2. 只要观察到临床获益，应继续帕博利珠单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3. 根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

4. 发生 4 级或复发性 3 级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久性停用帕博利珠单抗。

5. 老年患者 ( $\geq 65$  岁) 无需调整剂量。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中重度肝功能损伤患者中进行本品的相关研究。

6. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或

其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用帕博利珠单抗治疗。

7. 帕博利珠单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在帕博利珠单抗治疗期间或帕博利珠单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月）。

8. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用糖皮质激素治疗。当免疫相关的不良反应改善至 $\leq 1$ 级时，需逐步减量至停药。基于有限的临床研究数据，发生糖皮质激素无法控制的免疫相关性不良反应时可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。如果不良反应保持在 $\leq 1$ 级，且糖皮质激素剂量已降至每天 $\leq 10\text{mg}$ 泼尼松或等效剂量，则可在最后一次帕博利珠单抗给药后 12 周内重新开始帕博利珠单抗治疗。

9. 如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止帕博利珠单抗治疗。

10. 帕博利珠单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经 CYP450 或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响帕博利珠单抗

的药代动力学性质。

## 六、曲妥珠单抗 Trastuzumab

**制剂与规格：**注射剂：440mg（20ml）/瓶

**适应证：**本品联合卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的 HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者，对于顺铂和氟尿嘧啶类进展，而未使用过曲妥珠单抗的 HER2 阳性的转移性胃癌患者，可以考虑曲妥珠单抗联合其他有效的化疗药物治疗；曲妥珠单抗只能用于 HER2 阳性的转移性胃癌患者，HER2 阳性的定义为使用已验证的检测方法得到的 IHC3+或 IHC2+/FISH+结果。

### 合理用药要点：

1. 在本品治疗前，应进行 HER2 检测，相关检测应使用国家药品监督管理局批准的检测方法。

2. 曲妥珠单抗开始治疗前应进行左室射血分数（LVEF）的检测，治疗期间须经常密切监测 LVEF。LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\geq 16\%$ ，或 LVEF 低于该检测中心正常范围并且 LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\geq 10\%$ ，需应停止曲妥珠单抗治疗至少 4 周，并每 4 周检测 1 次 LVEF。4~8 周内 LVEF 回升至正常范围或 LVEF 较治疗前绝对数值下降  $\leq 15\%$ ，可恢复使用曲妥珠单抗。LVEF 持续下降（ $>8$  周），或者 3 次以上因心脏毒性而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停止使用曲妥珠单抗。

3. 胃癌治疗过程中患者出现充血性心力衰竭、左心室功能明显下降、严重的输注反应和肺部反应时，要中断或停止曲妥珠单抗的治疗。

## 七、阿帕替尼 Apatinib

**制剂与规格：**片剂：0.25g、0.375g、0.425g

**适应证：**既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者，且患者接受阿帕替尼治疗时一般状况良好。

### 合理用药要点：

1. 药品说明书推荐剂量为850mg，每日一次。对于体力状态评分 ECOG $\geq$ 2、四线化疗以后、胃部原发癌灶没有切除、骨髓功能储备差、年老体弱或瘦小的女性患者，为了确保患者的安全性和提高依从性，可以适当降低起始剂量，先从250mg开始服药，服用1~2周后再酌情增加剂量。

2. 使用过程中出现3~4级不良反应时，建议暂停用药，并对症处理，待症状缓解恢复到1级以内，随后降低剂量服用。

3. 用药期间必须特别关注血压升高、蛋白尿、手足皮肤反应、出血、心脏毒性、肝脏毒性等不良反应。

4. 慎与延长QT间期的药物同时使用。

## 八、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格：**注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证：**既往接受过两种或两种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者。

**合理用药要点：**

1. 纳武利尤单抗基于 ATTRACTION-2 研究，获批的剂量是 3mg/kg，每 2 周一次，60 分钟输注。

2. 只要观察到临床获益，应继续纳武利尤单抗治疗，直至患者不能耐受，有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使考虑有疾病进展的可能，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

3. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

4. 发生 4 级或复发性 3 级不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在 2 级或 3 级不良反应，应永久性停用纳武利尤单抗。

5. 老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整剂量。轻中度肾功能损伤患者无需调整剂量，重度肾功能损伤患者的数据有限。轻中度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究，重度（总胆红素、ALT 或 AST $>3$  倍正常值上限）肝功能损伤患者慎用本品。

6. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性

及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

7. 纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在纳武利尤单抗治疗期间或纳武利尤单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月）。

8. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素。若使用糖皮质激素免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需逐渐减量至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了糖皮质激素但仍恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。

9. 在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

10. 如果出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。

11. 纳武利尤单抗是一种人单克隆抗体，因单克隆抗体不经 CYP450 或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响纳武利尤单抗的药代动力学性质。

## 九、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**(1) 片剂：100mg、400mg；(2) 胶囊：50mg、100mg

### **适应证：**

1. 用于治疗不能切除和/或发生转移的胃肠间质瘤成人患者。
2. 用于 C-Kit (CD117) 阳性胃肠间质瘤手术切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗。

### **合理用药要点：**

1. 用药期间必须注意常见的不良反应，例如：体液潴留、恶心、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、疼痛性肌痉挛以及肝功能损伤。
2. 密切关注肝功能。
3. 治疗后若未能获得满意疗效，如果没有严重药物不良反应，剂量可增加到每天 0.6~0.8g；若患者从本药持续获益，可持续接受本药治疗。
4. 对于潜在可切除的胃肠间质瘤患者，伊马替尼新辅助治疗也可令患者获益。
5. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂同时服用。
6. 伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。使用胶囊

剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 片约用 50ml，400mg 约用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。

（2）如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。（3）对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童用药经验。（4）已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

## **十、舒尼替尼 Sunitinib**

**制剂与规格：** 胶囊：12.5mg、25mg、37.5mg、50mg

**适应证：**

1. 伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤患者。
2. 不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤成年患者。

**合理用药要点：**

1. 每日推荐最高剂量 50mg，服药 4 周、停药 2 周，与进食无相关性；若必须与 CYP3A4 抑制剂联合使用，剂量可减

至 37.5mg；若必须与 CYP3A4 诱导剂联合使用，最大剂量不超过 87.5mg。

2. 用药期间必须注意常见的不良反应，例如：白细胞减少、腹泻、乏力、手足综合征；潜在严重的不良反应为肝毒性、左心室功能障碍、QT 间期延长、出血、高血压、甲状腺功能不全。

3. 若出现充血性心力衰竭的临床表现，建议停药；无充血性心力衰竭临床证据但射血分数 < 50% 以及射血分数低于基线 20% 的患者也应停药和/或减量。

4. 可延长 QT 间期，且呈剂量依赖性。应慎用于已知有 QT 间期延长病史的患者、服用抗心律失常药物的患者或有相应基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。

5. 使用期间如果发生严重高血压，应暂停使用，直至高血压得到控制。

6. 本品具有肝毒性，可能导致肝脏衰竭或死亡。已在临床研究中观察到肝脏衰竭的发生（发生率 < 1%）。在治疗开始前、每个治疗周期、以及临床需要时应监测肝功能（ALT，AST，胆红素）。当出现 3 级或 4 级药物相关的肝功能不良反应中断用药，若无法恢复应终止治疗。

## **十一、依维莫司 Everolimus**

**制剂与规格：**片剂：2.5mg、5mg、10mg

**适应证：**不可切除的、局部晚期或转移性的、分化良好

的（中度分化或高度分化）进展期胰腺神经内分泌瘤成人患者。无法手术切除的、局部晚期或转移性的、分化良好的、进展期非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤（NET）成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 用药期间必须注意常见的不良反应，包括口腔炎、皮疹、疲劳、腹泻、感染、恶心、食欲下降、贫血、味觉障碍、周围水肿、高血糖和头痛。

2. 非感染性肺炎是雷帕霉素衍生物（包括本品）的类效应。对本品有效成分、其他雷帕霉素衍生物或本品中任何辅料过敏者禁用。使用依维莫司和其他雷帕霉素衍生物患者中观察到的过敏反应表现包括但不限于：呼吸困难、潮红、胸痛或血管性水肿（例如：伴或不伴呼吸功能不全的气道或舌肿胀）。

3. 同时使用血管紧张素转换酶抑制剂的患者，可能发生血管性水肿的风险升高。

4. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，例如流感、麻疹、腮腺炎、风疹、口服脊髓灰质炎、卡介苗、黄热病、水痘和TY21a 伤寒疫苗等，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

5. 对所有患者都应进行常规的依维莫司全血谷浓度监测。 $\geq 65$ 岁老年患者用药的死亡率及发生严重不良反应而终止治疗的发生率明显增高。因此，老年患者使用依维莫司，

必须监测不良反应的发生，并且及时调整用药剂量。

6. 应避免合并使用强效 CYP3A4 或 P-糖蛋白抑制剂、CYP3A4 强效诱导剂。

## 十二、西妥昔单抗 Cetuximab

**制剂与规格：**注射液：100mg（20ml）/瓶

**适应证：**用于治疗 RAS、BRAF 基因野生型的转移性结直肠癌：与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合用于一线治疗；与伊立替康联合用于经含伊立替康治疗失败后的患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须使用经过验证的方法检测 RAS 基因状态，RAS 基因野生型是接受西妥昔单抗治疗的先决条件，本品不用于治疗 RAS 基因突变型或 RAS 状态不明的患者。

2. 转化性治疗：结直肠癌患者合并肝转移和/或肺转移，潜在可切除，可选择西妥昔单抗联合化疗（RAS 野生型）。

3. 姑息治疗：转移性结直肠癌患者（RAS 野生型）一、二线治疗，尤其是左半结肠癌患者，可选择西妥昔单抗+化疗。对一、二线治疗中没有使用西妥昔单抗的患者（RAS 野生型），可选择西妥昔单抗联合伊立替康化疗。

4. 如果初始使用西妥昔单抗治疗有效（CR/PR/SD），进展后接受不含西妥昔单抗的二线或后线治疗并再次发生进展时，如 RAS 基因仍为野生型，可考虑西妥昔单抗联合伊立替康进行再挑战治疗。

5. 本品常可引起不同程度的皮肤毒性反应，主要表现为痤疮样皮疹，此类患者用药期间应注意避光。轻中度皮肤毒性反应无需调整剂量，发生重度皮肤毒性反应者，应酌情减量。

6. 严重的输液反应发生率为 3%，致死率低于 0.1%。其中 90%发生于第一次使用时，以突发性气道梗阻、荨麻疹和低血压为特征。首次滴注本品之前，患者必须接受抗组胺药物和糖皮质激素类药物的治疗，建议在随后每次使用本品之前都对患者进行这种治疗。

7. 仅对肝肾功能正常的患者（血清肌酐 $\leq$ 正常值上限的 1.5 倍，转氨酶 $\leq$ 正常值上限的 5 倍，胆红素 $\leq$ 正常值上限的 1.5 倍）进行过本品的相关研究。

8. 本品应储存在 2~8℃，禁止冷冻，开启后应立即使用。

### **十三、贝伐珠单抗 Bevacizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**

1. 转移性结直肠癌。
2. 贝伐珠单抗联合以氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 转移性结直肠癌患者的一、二线治疗，可选择贝伐珠单抗+化疗。

2. 一线接受含贝伐珠单抗方案治疗疾病控制后，随后给予贝伐珠单抗+氟尿嘧啶类药物维持直至疾病进展。

3. 一线使用贝伐珠单抗治疗疾病进展的患者，二线转换化疗方案后可继续联用贝伐珠单抗治疗直至疾病再次进展。

4. 转移性结直肠癌贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：联合化疗方案时，5mg/kg 体重，每两周给药一次，或 7.5mg/kg 体重，每 3 周给药一次。不推荐降低贝伐珠单抗的使用剂量。

5. 贝伐珠单抗稀释后采用静脉输注的方式给药，首次静脉输注时间需持续 90 分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到 60 分钟。如果患者对 60 分钟的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用 30 分钟的时间完成。贝伐珠单抗不能采用静脉内推注或快速注射。

6. 在老年患者中应用时不需要进行剂量调整。

7. 出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：胃肠道严重不良反应（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），涉及到内脏瘘形成；严重出血（例如需要干预治疗）；严重动脉血栓事件；高血压危象或高血压脑病；可逆性后部白质脑病综合征；肾病综合征；危及生命（4 级）的静脉血栓栓塞事件。

8. 如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：择期手术前 4 周；药物控制不良的严重高血压；中度到重度的蛋白尿需要进一步评估；严重输液反应；需要干预治疗的伤口裂

开以及伤口愈合并发症（暂停用药至伤口完全愈合）。

9. 不能将贝伐珠单抗输注液与右旋糖或葡萄糖溶液同时或混合给药。

10. 贝伐珠单抗配制，用 0.9%的氯化钠溶液稀释到需要的给药容积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在 1.4~16.5mg/ml 之间。

11. 贝伐珠单抗禁止冷冻储存，禁止摇动。应避光，2~8℃在原包装中储存和运输。

12. 在 2~30℃条件下，0.9%的氯化钠溶液中，贝伐珠单抗在使用过程中的化学和物理稳定性可以保持 48 个小时。产品在无菌条件下配制后在 2~8℃条件下的储存时间不宜超过 24 小时。

#### **十四、呋喹替尼 Fruquintinib**

**制剂与规格：**硬胶囊剂：1mg、5mg

**适应证：**本品单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受 VEGF 治疗、EGFR 治疗（RAS 野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。

**合理用药要点：**

1. 用药前无需进行基因检测。
2. 推荐剂量为每次 5mg，每日一次；连续服药 3 周，随后停药 1 周（每 4 周为一个治疗周期）。持续按治疗周期服

药，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。呋喹替尼可与食物同服或空腹口服，需整粒吞服。建议每日同一时段服药，如果服药后患者呕吐，无需补服；漏服剂量，不应在次日加服，应按常规服用下一次处方剂量。

3. 中国人群常见的不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）为高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、发声困难、出血、转氨酶升高、甲状腺功能检查异常、腹痛/腹部不适、口腔黏膜炎、疲乏/乏力、腹泻、感染、血胆红素升高以及食欲下降。目前尚未有药物性肝功能损伤的报告。

4. 严重活动性出血、活动性消化性溃疡、未愈合的胃肠穿孔、消化道瘘患者禁用。重度肝肾功能损伤患者禁用。妊娠、哺乳期妇女禁用。

5. 对本品任何成分过敏者禁用。

6. 目前尚无本品药物相互作用的临床资料。

## 血液肿瘤用药

### 一、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：50mg、100mg

**适应证：**用于治疗费城染色体阳性的慢性髓性白血病（Ph+CML）的慢性期、加速期或急变期；联合化疗治疗新诊

断的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病（Ph+ALL）的儿童患者；用于治疗复发的或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病（Ph+ALL）的成人患者；用于治疗嗜酸粒细胞增多综合征（HES）和/或慢性嗜酸粒细胞白血病（CEL）伴有 FIP1L1-PDGFR  $\alpha$  融合基因的成年患者；用于治疗骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病（MDS/MPD）伴有血小板衍生生长因子受体（PDGFR）基因重排的成年患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确诊断费城染色体阳性或 BCR-ABL 阳性的慢性髓性白血病或急性淋巴细胞白血病，或伴有 PDGFR 基因重排的髓系增殖性肿瘤。

2. 应当按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子生物学反应。

3. 根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4. 常见不良事件（>10%）为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、头痛、消化不良、水肿、体重增加、恶心、呕吐、肌肉痉挛、肌肉骨骼痛、腹泻、皮疹、疲劳和腹痛。

5. 治疗期间因毒性不可耐受或耐药时，可选择二代药物替换。

\*6. 伊马替尼用于成人初治 Ph+急性淋巴细胞白血病（全球其他国家已批准的适应证）。

7. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂同时服用。

8. 伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 片药用 50ml，400mg 药用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。

(2) 如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。(3) 对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童用药经验。(4) 已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

## **二、达沙替尼 Dasatinib**

**制剂与规格：**片剂：20mg、50mg、70mg、100mg

**适应证：**对伊马替尼耐药，或不耐受的费城染色体阳性慢性髓细胞白血病慢性期、加速期和急变期（急粒变和急淋变）成年患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确诊断费城染色体阳性或 BCR-ABL 阳性的慢性髓性白血病或急性淋巴细胞白血病。

2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线（包括 BCR-ABL 突变）评估，治疗期间定期监测血液学、细胞遗传学和分子学反应。

3. 根据不同疾病种类和分期，选择初始治疗剂量，治疗中根据疗效和不良反应调整剂量。

4. 常见不良事件为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、胸腔积液、头痛、腹泻、疲劳等，少数有肺动脉高压。

5. 本品是 CYP3A4 的底物，不推荐联合强效的 CYP3A4 抑制剂。如果无法避免合并用药，则应对毒性反应进行密切监测。

\*6. 达沙替尼用于成人 Ph+急性淋巴细胞白血病（FDA 已批准）。

### 三、尼洛替尼 Nilotinib

制剂与规格：胶囊：150mg、200mg

#### 适应证：

1. 新诊断的费城染色体阳性的慢性髓性白血病（Ph+CML）慢性期成人患者。

2. 对既往治疗（包括伊马替尼）耐药或不耐受的费城染色体阳性的 Ph+CML 慢性期或加速期成人患者。

### **合理用药要点：**

1. 尼洛替尼不可用于低血钾、低血镁或长 QT 综合征的患者。在使用尼洛替尼以前必须纠正低钾和低镁，并定期进行监测。

2. 常见不良事件为中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、食欲减退、皮疹、肌肉关节痛等。

3. 避免联合可延长 QT 间期的药物和 CYP3A4 的强效抑制剂。

4. 有肝功能损伤的患者建议减量。

5. 在开始给药前、给药过程中、给药后均应定期进行心电图检查以监测 QTc，并且在任何进行剂量调整时也应如此。

## **四、伊布替尼 Ibrutinib**

**制剂与规格：** 胶囊：140mg

### **适应证：**

1. 单药适用于既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者的治疗。

2. 单药治疗初治及复发的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者的治疗。

3. 单药或与利妥昔单抗联合治疗初治及复发的华氏巨球蛋白血症。

### **合理用药要点：**

1. 伊布替尼用于 CLL 治疗前，应进行严格临床评估，如

果患者有明确 del(17p)，选 BTK 抑制剂治疗。

2. 用药前必须明确诊断套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病或华氏巨球蛋白血症，根据诊断不同，治疗剂量不同。

3. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

4. 治疗 MCL 的推荐剂量为 560mg，每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性；治疗 CLL/SLL 和华氏巨球蛋白血症的推荐剂量为 420mg，每日一次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

5. 轻度肝功能损伤患者的推荐剂量是每天 140mg。中重度肝功能损伤患者应避免使用。

6. 口服给药，每日一次，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊。请勿打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，可以在当天尽快服用，第二天继续在正常计划时间服药。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。

7. 出现任何  $\geq 3$  级非血液学毒性、 $\geq 3$  级伴感染或发热的中性粒细胞减少症或者 4 级血液学毒性时，应中断治疗。待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应将剂量减少 140mg，如有需要，可以考虑再减少 140mg。如果在两次剂量降低后该毒性仍然存在或再次发生，应停用。

8. 接受本药治疗的 MCL 患者最常发生的不良反应( $\geq 20\%$ )

是腹泻、出血（如青肿）、疲乏、骨骼肌肉疼痛、恶心、上呼吸道感染、咳嗽和皮疹。最常见的3级或4级不良反应（ $\geq 5\%$ ）是中粒细胞减少症、血小板减少症、感染性肺炎和贫血。接受本药治疗的CLL或SLL患者最常发生的不良反应（ $\geq 20\%$ ）是中粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、骨骼肌肉疼痛、恶心、皮疹、青肿、疲乏、发热和出血。

## 五、利妥昔单抗 Rituximab

**制剂与规格：**注射液：100mg（10ml）/瓶、500mg（50ml）/瓶

### 适应证：

1. 有治疗指征的滤泡性非霍奇金淋巴瘤。
2. CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）。
3. 单药用于利妥昔单抗联合化疗后达完全或部分缓解后滤泡性淋巴瘤（FL）患者的维持治疗。
4. 联合氟达拉滨和环磷酰胺（FC）用于初治复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病（CLL）的治疗。

### 合理用药要点：

1. 接受利妥昔单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应，主要在首次输注时发生，症状可表现为：恶心、瘙痒、发热、风疹/皮疹、畏寒、寒战、喷嚏、血管神经性水肿、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛，同时伴有或不伴有与药物治疗相关的低血压或高血压。每次滴注利妥昔单抗前应预

先使用抗过敏药物。如果所使用的治疗方案不包括糖皮质激素时，还应该预先使用糖皮质激素。

2. 在接受利妥昔单抗和抑制细胞增殖药物化疗的患者中，已报告发生乙型肝炎再激活的病例。应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙肝病毒（HBV）的筛查，至少应包括乙肝表面抗原（HBsAg）和乙肝核心抗体（HBcAb）指标。不应对活动性乙肝患者使用利妥昔单抗进行治疗。

3. 禁用于严重活动性感染或免疫应答严重损伤（如低球蛋白血症，CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）患者及严重心衰[纽约心脏病学会（NYHA）分类IV级]患者；妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合用药。

4. 利妥昔单抗给药需要严格遵循说明书用法用量，尤其需要注意起始滴速的控制。

5. 对用药患者进行严密监护，监测是否发生细胞因子释放综合征及肿瘤溶解综合征。

6. 预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部影像学检查。

7. 使用利妥昔单抗治疗的患者不宜使用活病毒疫苗进行接种，可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。

## 六、维布妥昔单抗 Brentuximab Vedotin

**制剂与规格：**粉针剂：50mg/瓶

**适应证：**复发性或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤（sALCL）患者。复发性或难治性经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者。

**合理用药要点：**

1. 周围神经病变：维布妥昔单抗治疗可引起感觉和运动性周围神经病变且具有累积效应，可能需要推迟给药或终止治疗。

2. 输注相关反应：单药治疗输液反应发生率为 13%，3 级事件发生率 9.8%。超敏反应发生少见，如发生应立即终止输注并给予相应处理。

3. 血液毒性：每次给药前，应监测全血细胞计数。

4. 肿瘤溶解综合征：肿瘤增殖迅速和肿瘤负荷高的患者发生肿瘤溶解综合征的风险较高，应密切监测并采取适当的措施。

5. 严重皮肤反应：包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。若发生应终止维布妥昔单抗给药，并提供适当治疗。

6. 肺毒性：包括肺炎、间质性肺病和急性呼吸窘迫综合征（ARDS），应监测并避免与博来霉素合并使用。

7. 维布妥昔单抗与 CYP3A4 途径代谢的药物存在相互作用（CYP3A4 抑制剂/诱导剂）：如与酮康唑可能会提高中性粒

细胞减少症的发生率；利福平对维布妥昔单抗的血浆暴露量没有影响。

8. 重度肾损害患者的毒性增加：主要是其共价耦连的微管抑制剂单甲基澳瑞他汀 E(MMAE)集聚引起，重度肾损害[肌酐清除率 (CrCL) <30ml/分钟]患者避免使用维布妥昔单抗。

9. 美国 FDA 获批的其他适应证：先前接受过系统治疗的原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤或 CD30 阳性蕈样真菌病成人患者；联合化疗治疗初治 III 或 IV 期经典型霍奇金淋巴瘤、初治系统性间变性大细胞淋巴瘤或其他表达 CD30 的外周 T 细胞淋巴瘤患者。

## 七、西达本胺 Chidamide

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**适用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者。

### **合理用药要点：**

1. 成人推荐每次服药 30mg，每周服药两次，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等），早餐后 30 分钟服用。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。

2. 剂量调整：3 级或 4 级中性粒细胞减少（中性粒细胞计数 <  $1.0 \times 10^9/L$ ）、血小板减少（血小板计数 <  $50.0 \times 10^9/L$ ）、贫血（血红蛋白降低至 <  $8.0g/dl$ ）时，暂停用药。

待中性粒细胞绝对值恢复至 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板恢复至 $\geq 75.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白恢复至 $\geq 9.0g/dl$ ，并经连续两次检查确认，可继续治疗。如之前的不良反应为3级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至20mg/次；如之前的不良反应为4级，恢复用药时剂量应降低至20mg/次。

3. 常见不良反应有：血液学不良反应，包括血小板计数减少、白细胞或中性粒细胞计数减少、血红蛋白降低；全身不良反应，包括乏力、发热；胃肠道不良反应，包括腹泻、恶心和呕吐；代谢及营养系统不良反应，包括食欲下降、低钾血症和低钙血症；以及头晕、皮疹等；极少数患者心电图会出现QT间期延长。

4. 妊娠期女性患者、严重心功能不全患者（NYHA心功能不全分级IV级）禁用。

## **八、硼替佐米 Bortezomib**

**制剂与规格：**注射剂：1mg、3.5mg

**适应证：**

1. 复发或难治性套细胞淋巴瘤或既往未经治疗的且不适合接受造血干细胞移植的套细胞淋巴瘤成人患者。

2. 初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

**合理用药要点：**

1. 在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防治疗，降低带状疱疹再激活的风险。

2. 本品含有甘露醇，在患者初次试用药物时，需要询问过敏史及既往病史，警惕高肿瘤负荷患者发生肿瘤溶解综合征。

3. 计算给药体积需仔细。

4. 药物具有细胞毒性，配制时需要戴手套和防护用品，避免皮肤直接接触。

5. 肾功能损伤患者使用无需减量，进行透析的患者应在透析后使用。

6. 不良反应包括神经系统症状（包括肠梗阻）、病毒激活、血液系统骨髓抑制等，少见情况还可以出现急性肺损伤、胰腺炎等。

7. 不推荐联用强效的 CYP3A4 抑制剂。如果无法避免合并用药，则应对毒性反应进行密切监测。

8. 硼替佐米皮下注射具有与静脉推注同样的疗效，且神经病变发生率更低。

9. 多发性骨髓瘤需要具有治疗指征，即以下其中之一：肾功能异常、血钙升高、贫血及骨质破坏、血清游离轻链比值大于 100、骨髓中克隆浆细胞大于 60%、核磁证实 2 处或以上骨质破坏才需要治疗。不符合以上标准的冒烟性多发性骨髓瘤目前不建议进行治疗，包括硼替佐米的治疗。

\*10. 硼替佐米应用于初治套细胞淋巴瘤（FDA 已获批，基于 LYM-3002 研究）。

\*11. 华氏巨球蛋白血症（FDA 已批准）。

\*12. 其他罕见浆细胞病，如轻链淀粉样变性、POEMS（仅 I ~ II 期数据）、MGRS（意义未明单克隆免疫球蛋白血症伴肾脏损伤，仅有 I ~ II 期数据）等治疗。

## 九、信迪利单抗 Sintilimab

**制剂与规格：**注射液：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。
2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。
3. 本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200mg，每 3 周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
4. 有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。
5. 如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减

少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表 1 所述。

6. 目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整；中重度肝功能损伤患者不推荐使用。

7. 目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，轻度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整；中重度肾功能损伤患者不推荐使用。

8. 接受本品治疗的霍奇金淋巴瘤患者最常见的不良反应（ $\geq 10\%$ ）包括发热、甲状腺功能减退症、体重增加、肺炎、上呼吸道感染、皮疹、贫血、咳嗽。最常见的 3 级以上的不良反应包括体重增加、贫血、输液反应、呼吸道感染、感染性肺炎、免疫相关性肺炎。

9. 本品尚无在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

10. 本品在  $\geq 65$  岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

11. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

12. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## 十、卡瑞利珠单抗 Camrelizumab

**制剂与规格：**粉针剂：200mg/瓶

**适应证：**本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须明确诊断为经典型霍奇金淋巴瘤。
2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。
3. 本品采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为 200mg，每 2 周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。
4. 有可能观察到非典型反应。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。
5. 如出现免疫相关性不良反应，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表 1 所述。
6. 目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。
7. 目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

8. 接受本药治疗的 HL 患者最常见的不良反应 ( $\geq 10\%$ ) 包括皮肤反应性毛细血管增生症、发热、甲状腺功能减退、上呼吸道感染、贫血、输液相关反应、咳嗽、口腔反应性毛细血管增生症、鼻咽炎、瘙痒症。最常见的 3 级以上的不良反应 ( $\geq 2\%$ ) 包括淋巴细胞计数降低、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、带状疱疹、肺部炎症。

9. 本品尚无在 18 岁以下儿童及青少年中的安全性和有效性数据。

10. 本品在  $\geq 65$  岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

11. 不建议在妊娠期间使用本品治疗。

12. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

13. 反应性毛细血管增生症的处理：在接受本品治疗的患者中，共 731 例 (74.1%) 发生反应性毛细血管增生症。反应性毛细血管增生症，大多发生在体表皮肤，少数可见于口腔黏膜、鼻腔黏膜以及眼睑结膜。发生于皮肤的反应性毛细血管增生，初始多表现为体表鲜红色点状物，直径  $\leq 2\text{mm}$ ，随着用药次数增加，病变范围可逐渐增大，多为结节状，也

有斑片状，颜色鲜红或暗红，需观察临床症状和体征，可按附表 2 分级标准和治疗建议进行处理。

当患者出现该不良反应时，应避免抓挠或摩擦，易摩擦部位可用纱布保护以避免出血，同时应联系主管医生，获得恰当的处理建议。破溃出血者可采用局部压迫止血，或采取如激光或手术切除等局部治疗；并发感染者应给予抗感染治疗。反应性毛细血管增生症可能在皮肤以外的其他组织发生（包括内脏器官），必要时进行相应的医学检查，如大便潜血、内窥镜及影像学检查（具体相关内容详见《反应性毛细血管增生症信息收集及风险管理计划》）。

## **十一、替雷利珠单抗 Tislelizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（10ml）/瓶

**适应证：**

1. 至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

2. 适用于 PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

**合理用药要点：**

1. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性。

2. 采用静脉输注的方式给药，静脉输注的推荐剂量为

200mg，每3周给药一次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

3. 有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因，根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药和永久停药的指南，详见附表1所述。

5. 目前尚无针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

6. 目前尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度或中度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

7. 建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月内停止哺乳。育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少5个月内应采用有效避孕措施。

8. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了

治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

9. 其他：单药治疗复发难治结外NK/T细胞淋巴瘤（仅有Ⅱ期临床研究数据）。单药治疗复发难治外周T细胞淋巴瘤（仅有Ⅱ期临床研究数据）。

## **十二、泽布替尼 Zanubrutinib**

**制剂与规格：**胶囊：80mg

**适应证：**

1. 既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤（MCL）患者。

2. 既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病（CLL）/ 小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。

**合理用药要点：**

1. 泽布替尼用于 CLL 治疗前，应进行严格临床评估，如果患者有明确 del(17p)，选 BTK 抑制剂治疗。

2. 应该按照相关疾病指南，治疗前做基线评估，治疗期间定期监测治疗反应及毒性，注意肿瘤溶解综合征（尤其在 CLL 患者中）。

3. 治疗 MCL 与 CLL/SLL 的推荐剂量均为 160mg，每日两次直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

4. 轻度和中度肝功能损伤患者（Child-Pugh A 级和 B 级）无需调整剂量。重度肝功能损伤患者（Child-Pugh B 级和 C

级) 的推荐剂量是 80mg，每日两次。

5. 口服给药，每天的用药时间大致固定。应用水送服整粒胶囊，可在饭前或饭后服用。禁止打开、弄破或咀嚼胶囊。如果未在计划时间服用本品，患者应在相邻服药间隔至少 8 小时基础上尽快服用，并在后续恢复正常用药计划。请勿额外服用本品以弥补漏服剂量。推荐剂量为每次 160mg 口服，每日两次，直到发生疾病进展或出现不可耐受的毒性。

6. 粒细胞减少、血小板减少、贫血是常见的不良反应。用药期间需要监测血常规。出现 3 级血液学毒性及以上注意剂量调整。 $\geq 3$  级伴感染或发热的中性粒细胞减少症或者 4 级血液学毒性时，应中断治疗，待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时，可以起始剂量重新开始治疗。如果该毒性再次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时以每次 80mg，每日两次的剂量重新开始用药。如果在剂量降低后该毒性第三次发生，应再次中断治疗，待毒性症状消退至 1 级或基线水平（恢复）时以每次 80mg，每日一次的剂量重新开始用药。如果在两次剂量降低后该毒性第四次发生，应终止本品治疗。

7. 与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整。

表 3 与 CYP3A 抑制剂或诱导剂联合给药时的剂量调整

联合给药	剂量调整建议
强效 CYP3A 抑制剂	每次 80 mg，每日一次 出现不良反应时再次剂量调整

中效 CYP3A 抑制剂	每次80 mg，每日两次 出现不良反应时再次剂量调整
强效或中效 CYP3A 诱导剂	避免同时使用

8. 乙肝病毒再激活的风险：使用泽布替尼过程中需要注意乙肝病毒激活的风险。应在使用前明确乙型肝炎病毒状态，对于目前或既往有乙型肝炎病毒感染的患者，在开始治疗前需要咨询肝炎专科医师，并在治疗过程中注意监测。

9. 肾功能损伤患者不建议进行剂量调整。重度肾功能损伤（肌酐清除率 $<30\text{ml/分钟}$ ）或透析患者使用本品需要注意监测不良反应。

10. 其他适应证：一线治疗慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（基于全球多中心 II 期临床研究 AU003 的数据，以及全球多中心 III 期临床研究 SEQUOIA 研究中 17p- 亚组的数据），初治及复发的华氏巨球蛋白血症淋巴瘤（III 期临床研究）。复发/难治边缘区淋巴瘤（仅有 I ~ II 期临床研究），复发/难治滤泡型淋巴瘤（仅有 I ~ II 期临床研究）。

### 十三、来那度胺 Lenalidomide

**制剂与规格：** 胶囊：10mg、25mg

**适应证：** 初治及复发难治性多发性骨髓瘤。

**合理用药要点：**

1. 药物具有骨髓抑制作用，应用后需要监测患者血常规。
2. 对于适合接收自体干细胞移植的病人，移植前建议接受不要超过 4 个疗程含有来那度胺的治疗。

3. 硼替佐米与来那度胺具有协同作用。
4. 肾功能损伤的骨髓瘤患者需要减量。
5. 长期应用会增加第二肿瘤的风险。
6. 血细胞减少、皮疹为来那度胺常见的不良反应，其余包括深静脉血栓。

7. 对于接受来那度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切关注血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。

8. 可能会有胚胎-生殖毒性，使用期间注意避孕。对儿童生长发育会有潜在影响。

- \*9. 滤泡细胞淋巴瘤（全球其他国家已批准的适应证）。
- \*10. POEMS 综合征（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*11. 轻链淀粉样变性（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*12. MGRS（仅有 I ~ II 期临床研究数据）。
- \*13. del (5q) 的低危/中危 1 骨髓增生异常综合征（全球其他国家已批准的适应证）。

#### **十四、沙利度胺 Thalidomide**

**制剂与规格：**（1）片剂：25mg；（2）胶囊：25mg

**适应证：**瘤型麻风病。

**合理用药要点：**

1. 沙利度胺可以引起心率减慢，严重者出现三度房室传

导阻滞。

2. 对本品有过敏反应的患者慎用。沙利度胺具有致畸性，孕妇及哺乳期妇女、儿童禁用。其他不良反应包括心率减慢、皮疹、便秘、周围神经病变、嗜睡及深静脉血栓等，可通过减量以及辅助用药缓解。

3. 硼替佐米与沙利度胺具有协同作用。

4. 对于接受沙利度胺与地塞米松联合治疗的多发性骨髓瘤患者，深静脉血栓和肺栓塞的风险显著升高。需要密切注意血栓导致的症状和体征，合并高危血栓风险时建议给予预防性抗凝。

5. 细胞遗传学高危患者不建议单独使用沙利度胺进行维持治疗。

6. 服用后会出现嗜睡，眩晕，不建议开车，应临睡前服用。

\*7. 沙利度胺可以用于初治及难治复发多发性骨髓瘤病人（在国外大多数国家都已经批准用于初治以及难治复发骨髓瘤治疗）。

## **十五、伊沙佐米 Ixazomib**

**制剂与规格：**胶囊：2.3mg、3mg、4mg

**适应证：**与来那度胺和地塞米松联用，治疗已接受过至少一种既往治疗的多发性骨髓瘤成人患者。

**合理用药要点：**

1. 本品的给药途径为口服。患者应该在每个治疗周期第 1、8 和 15 天大致相同的时间服药，在进餐前至少 1 小时或进餐后至少 2 小时服用本品，应用水送服整粒胶囊。请勿压碎、咀嚼或打开胶囊。

2. 在开始一个新的治疗周期前应满足：中性粒细胞绝对计数应为  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 、血小板计数应  $\geq 75.0 \times 10^9/L$ ，非血液学毒性一般应恢复至患者的基线状况或  $\leq 1$  级。

3. 治疗应持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。由于 24 个周期之后的耐受性和毒性相关数据有限，因此对于需要长于 24 个周期的联合给药治疗，应基于患者个体获益风险评估结果。

4. 如果延误或漏服一剂本品，只有当距离下次计划给药时间  $\geq 72$  小时，方可补服漏服剂量。距离在下次计划给药的 72 小时内不得补服漏服剂量。不得服用双倍剂量以弥补漏服的剂量。如果患者在服药后呕吐，不应重复服药，而应在下次计划给药时恢复给药。

5. 在接受本品治疗的患者中，应考虑抗病毒药物的预防治疗，降低带状疱疹病毒再激活的风险。在伊沙佐米研究中，接受抗病毒药物预防治疗患者的带状疱疹感染发生率低于未接受预防治疗的患者。

6. 对于伊沙佐米和来那度胺血小板减少、中性粒细胞减少和皮疹的重叠毒性，建议交替调整伊沙佐米和来那度胺的

剂量。对于这些毒性，剂量调整的第一步是停用/减低来那度胺剂量，关于这些毒性的剂量减低步骤，参见来那度胺药品说明书。

7. 对于轻度肝功能损伤患者（总胆红素 $\leq$ ULN 和 AST $>$ ULN，或总胆红素 $>1\sim1.5$  倍 ULN 和 AST 任何水平），无需调整本品的剂量。对于中度（总胆红素 $>1.5\sim3$  倍 ULN）或重度（总胆红素 $>3$  倍 ULN）肝功能损伤患者，建议减量至 3mg。

8. 对于轻中度肾功能损伤患者（肌酐清除率 $\geq 30\text{ml/分钟}$ ），无需调整本品的剂量。对于重度肾功能损伤（肌酐清除率 $<30\text{ml/分钟}$ ）或需透析的终末期肾病（ESRD）患者，建议减量至 3mg。伊沙佐米不能通过透析清除，因此给药时可以无需考虑透析时间。

9. 对于年龄大于 65 岁的患者，无需调整本品的剂量。

10. 伊沙佐米的不良反应包括骨髓抑制、腹泻、便秘、外周水肿。周围神经病变的发生率低于硼替佐米。

11. 伊沙佐米和 CYP3A 强效抑制剂、CYP1A2 强效抑制剂联合给药需要进行剂量调整。

12. 当伊沙佐米与地塞米松（已知是 CYP3A4、其他酶和转运蛋白的一种弱效至中效诱导剂）联合给药时，需考虑口服避孕药疗效降低的风险。使用激素避孕的女性还需采用屏障避孕。

13. 新诊断的多发性骨髓瘤、淀粉样变性、华氏巨球蛋白

白血症（仅有 I~II 期临床数据）。

## 十六、达雷妥尤单抗 Daratumumab

**制剂与规格：**注射液：100mg（5ml）/瓶、400mg（20ml）/瓶

**适应证：**单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者，患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。

### 合理用药要点：

1. 即刻输注相关反应的处理：达雷妥尤单抗是一种生物制剂，作为一种外源性蛋白与其他靶向性单抗一样，有输注相关反应（IRR）。IRR 主要表现为鼻塞、咳嗽、咽喉部刺激感、寒战、恶心和呕吐，严重的 IRR 表现为支气管痉挛，呼吸困难，喉头水肿，肺水肿和高血压。注射达雷妥尤单抗时应严格遵守规定的输注速率以降低输注相关反应的发生风险。对于任何等级/严重程度的 IRR，应立即中断本品输注并对症治疗。达雷妥尤单抗 IRR 主要发生在首次输注后约为 46%。发生 IRR 的中位时间为 1.5 小时，由于反应引起的输注中断发生率为 35%。输液中断后达雷妥尤单抗可在室温下保存 15 小时（包括输注时间）。发生 1~2 级（轻度至中度）输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生 IRR 时输注速率的一半。如果患者未发生任何进一步的 IRR 症状，可以继续递增输注速率，增量和间隔视

临床情况而定，直至最大速率 200ml/小时。发生 3 级（重度）输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生 IRR 时输注速率的一半。如果患者没有出现其他症状，可以重新开始递增输注速率，增量和间隔视临床情况而定。如果再次发生 3 级症状，应重复上述步骤。第三次发生  $\geq 3$  级输注相关反应时，应永久终止本品治疗。发生 4 级（危及生命）IRR，应永久终止本品治疗。每次输注本品前 1~3 小时给予所有患者以下输注前用药，可以降低 IRR 风险：（1）糖皮质激素（长效或中效）：静脉输注 100 mg 甲泼尼龙或等效药物。在第二次输注后，可以减少糖皮质激素剂量（口服或静脉内给予甲泼尼龙 60mg）。（2）退热剂（口服对乙酰氨基酚 650~1000mg）。（3）抗组胺药（口服或静脉内给予苯海拉明 25~50mg 或等效药物）。

2. 迟发性输注相关反应：表现为延迟发热。可在每次输注本品后 2 天（从输注后次日开始）每天给予口服糖皮质激素（20mg 甲泼尼龙或等效剂量的中效/长效糖皮质激素，视当地标准而定）降低迟发性输注相关反应的风险。另外，对于患有慢性阻塞性肺疾病病史的患者，应考虑使用包括短效和长效支气管扩张剂以及吸入性糖皮质激素在内的输注后用药。在前四次输注之后，如果患者没有发生重大 IRR，则可以由医师自行决定停用这些吸入性输注后药物。

3. 对血型判定的影响以及输血策略：达雷妥尤单抗可以

与红细胞膜表面低水平表达的 CD38 抗原结合，造成交叉配血过程中的间接抗人球蛋白试验假阳性，干扰配血，这种假阳性可能持续到末次输注达雷妥尤单抗后 6 个月。应在患者开始达雷妥尤单抗治疗前完成血型判定并进行抗体筛查。在计划输血的情况下，应通知输血中心这一间接抗球蛋白试验的干扰因素。应用二硫苏糖醇（DTT）处理待检患者红细胞是处理方法之一。红细胞基因分型不受达雷妥尤单抗的影响，可以随时进行。

4. 达雷妥尤单抗有骨髓抑制，应用后需要注意血常规的监测。

5. 达雷妥尤单抗可能会引起带状疱疹感染风险增加，约 3% 的患者报告了带状疱疹再激活。无论单药使用还是与其他任意方案联用，都推荐使用抗病毒预防性治疗来预防带状疱疹病毒再激活。

6. 在伴有肝肾功能不全患者中不需要调整达雷妥尤单抗剂量。

7. 在接受本品治疗的患者中，有乙肝病毒再燃的风险。在使用达雷妥尤单抗治疗前应进行 HBV 筛查，HBV 携带者应预防性使用抑制病毒复制的药物及监测病毒载量；在达雷妥尤单抗治疗中，若出现 HBV 再激活的患者，应停止使用达雷妥尤单抗及任何联合激素、化疗，并给予适当的治疗。对于 HBV 血清学检测结果呈阳性的患者，应在本品治疗期间以及

治疗结束后至少6个月内监测 HBV 再激活的临床和实验室指征。

8. 其他治疗：达雷妥尤单抗联合地塞米松及硼替佐米用于初诊的系统性轻链型淀粉样变中的III期临床试验在进行中，中期分析含达雷妥尤单抗组较对照组血液学缓解率明显增加。达雷妥尤单抗联合其他药物在 NCCN 指南已经获批用于难治复发以及初治多发性骨髓瘤患者治疗，包括达雷妥尤单抗联合来那度胺及地塞米松用于复发患者以及老年初治患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米及地塞米松用于难治复发患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米、美法仑及醋酸泼尼松用于老年初治患者，达雷妥尤单抗联合硼替佐米、沙利度胺及地塞米松用于年轻初治患者。

## **十七、芦可替尼 Ruxolitinib**

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**用于中危或高危的原发性骨髓纤维化(PMF)(亦称为慢性特发性骨髓纤维化)、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化(PPV-MF)或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化(PET-MF)的成年患者，治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状。

**合理用药要点：**

1. 治疗剂量：按照血小板计数给予起始剂量。(1) 血小板计数在  $(100.0 \sim 200.0) \times 10^9/L$ ，起始剂量为 15mg，每

日两次。(2) 血小板计数  $>200.0 \times 10^9/L$ ，起始剂量为 20mg，每日两次。(3) 血小板计数在  $(50.0 \sim 100.0) \times 10^9/L$ ，起始剂量为 5mg，每日两次。

2. 本品可能造成血液系统不良反应，包括血小板减少、贫血和中性粒细胞减少。治疗前，必须进行全血细胞计数检查，之后每周监测一次，4 周后可每 2~4 周监测一次，直到达到稳定，然后可以根据临床需要进行监测。当出现血小板减少或贫血时，可减少剂量或暂时停止用药，必要时输注血小板或红细胞。

3. 中断或终止本品治疗后，骨髓纤维化的症状可能在大约一周后再次出现。若非必须紧急终止治疗，应可以考虑逐步减少本品的用药剂量。

4. 本品与强效 CYP3A4 抑制剂或 CYP2C9 和 CYP3A4 酶双重抑制剂合并使用时，每日总剂量应减少约 50%。

## 泌尿系统肿瘤用药

### 一、依维莫司 Everolimus

制剂与规格：片剂：2.5mg、5mg、10mg

适应证：

1. 既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌（RCC），数据主要基于透明细胞肾癌。

2. 与仑伐替尼联用治疗既往接受抗血管生成药物治疗失败或进展的晚期 RCC。

#### **合理用药要点：**

1. 肝功能损伤会使依维莫司暴露量增加，按如下方式进行给药调整：（1）轻度肝功能损伤（Child-Pugh A 级）：推荐剂量为每天 7.5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 5mg。（2）中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级）：推荐剂量是每天 5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 2.5mg。（3）重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）：如果预期的获益高于风险，可以采用每天 2.5mg，但不得超过这一剂量。

2. 用药期间必须注意常见的口腔炎等；应特别注意非感染性肺炎的发生。

3. 避免合并使用强效 CYP3A4 诱导剂。

4. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

5. 和仑伐替尼的联合治疗的其他注意事项请参考“仑伐替尼”部分。

## **二、索拉非尼 Sorafenib**

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**晚期肾癌。

#### **合理用药要点：**

1. CYP3A4 诱导剂联合索拉非尼可减低索拉非尼的药物浓度，而根据目前数据，CYP3A4 抑制剂和索拉非尼在临床药代动力学方面不太可能存在相互作用。

2. 空腹给药，用药前无需进行基因检测。

3. 存在可疑的药物不良反应时，可能需要暂停和/或减少索拉非尼剂量。

4. 最常见的不良反应有腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹。避免应用 CYP3A4 强效抑制剂和强效诱导剂。

5. 对索拉非尼或本品任一非活性成分有严重过敏症状的患者禁用。

### **三、舒尼替尼 Sunitinib**

**制剂与规格：**胶囊：12.5mg

**适应证：**晚期肾癌。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为 50mg，每日一次，口服，服药 4 周，停药 2 周（4/2 给药方案）。

2. 根据患者个体的安全性和耐受性，以 12.5mg 为梯度单位逐步调整剂量。每日最高剂量不超过 75mg，最低剂量为 25mg。根据患者个体的安全性和耐受性情况可能需要中断治疗。

3. 避免与强效 CYP3A4/5 抑制剂或诱导剂合用。

4. 舒尼替尼服用 4 周，停药 2 周（4/2 给药方案）可能会发现白细胞及血小板下降等严重骨髓抑制，因此用药期间需要密切监测血常规。必要时可采用 2/1 给药方案，即舒尼替尼服用 2 周，停药 1 周。

#### **四、阿昔替尼 Axitinib**

**制剂与规格：**片剂：1mg、5mg

**适应证：**

1. 用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期 RCC 的成人患者。
2. 联合帕博利珠单抗适用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 阿昔替尼推荐的起始口服剂量为 5mg，每日两次，可与食物同服或空腹给药，每日两次给药的时间间隔约为 12 小时。只要观察到临床获益，就应继续治疗直至发生不能接受的毒性。如果患者呕吐或漏服一次剂量，不应另外服用一次剂量，应按常规服用下一次剂量。

2. 建议根据患者安全性和耐受性的个体差异增加或降低剂量：（1）在治疗过程中，满足下述标准的患者可增加剂量：能耐受阿昔替尼至少两周连续治疗、未出现 2 级以上不良反应、血压正常、未接受降压药物治疗。当推荐从 5mg，每日两次开始增加剂量时，可将阿昔替尼剂量增加至 7mg，

每日两次，然后采用相同标准，进一步将剂量增加至 10mg，每日两次。(2) 在治疗过程中，可能需要暂停或永久终止给药，或降低阿昔替尼剂量。如果需要从 5mg，每日两次开始减量，则推荐剂量为 3mg，每日两次。如果需要再次减量，则推荐剂量为 2mg，每日两次。

3. 避免与强效 CYP3A4/5 抑制剂或诱导剂合用。

4. 联合帕博利珠单抗治疗晚期肾透明细胞癌时，推荐阿昔替尼的剂量为 5mg，每日两次，如能耐受，可考虑剂量滴定。联合治疗期间帕博利珠单抗的用药要点请参见“帕博利珠单抗”部分。

## 五、培唑帕尼 Pazopanib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**本品适用于晚期 RCC 患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期 RCC 患者的治疗。

### **合理用药要点：**

1. 培唑帕尼的推荐剂量为 800mg，每日一次，空腹服药。如果漏服剂量，且距下次剂量的服用时间不足 12 小时，则不应补服。

2. 剂量调整应根据个体耐受情况，按 200mg 的幅度逐步递增或递减，以控制不良反应。培唑帕尼的剂量不应超过 800mg。

3. 在培唑帕尼使用期间，轻度或中度肝功能损伤患者应

慎用培唑帕尼，并且应密切监测，对于基线总胆红素的数值 $\leq 1.5$ 倍ULN，且AST及ALT的数值 $\leq 2$ 倍ULN的患者，其剂量调整参见针对药物性肝毒性的剂量调整指南。

4. 用药期间必须注意常见的肝功能损伤和高血压。

5. 避免同时使用CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）或乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的强抑制剂治疗。

## 六、仑伐替尼 Lenvatinib

**制剂与规格：**片剂：4mg、10mg

**适应证：**与依维莫司联用治疗既往接受抗血管生成药物治疗失败或进展的晚期肾细胞癌（RCC）

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为18mg口服联合依维莫司5mg口服，每日一次。

2. 避免合并使用强效CYP3A4诱导剂。

3. 用药过程需密切监测不良反应的发生。在肾癌治疗中，最常见的不良反应（ $\geq 30\%$ ）为腹泻、乏力、骨关节疼痛、食欲减退、恶心、呕吐、口腔炎、高血压等。必要时减量、暂停用药或永久停药。

4. 减量推荐：需按照18mg $\rightarrow$ 14mg $\rightarrow$ 10mg $\rightarrow$ 8mg的剂量减量。

5. 严重肾功能障碍和肝功能不全的患者，仑伐替尼的剂量应改为10mg。

6. 仑伐替尼应在每天固定时间服用，空腹或与食物同服均可。如果患者遗漏一次用药且无法在 12 小时内服用，无需补服，应按常规用药时间进行下一次服药。

## 七、安罗替尼 Anlotinib

**制剂与规格：** 胶囊：8mg、10mg、12mg

**适应证：** 本品适用于晚期 RCC 中高危患者的一线治疗和曾接受 VEGFR-TKI 治疗失败的晚期 RCC 患者的治疗。

### 合理用药要点：

1. 推荐剂量为每次 12mg，每日 1 次，早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 天）为一个疗程。

2. 本品所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药和 / 或调整剂量等方式处理。（1）第一次调整剂量：10mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周。（2）第二次调整剂量：8mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周如 8mg 剂量仍无法耐受，则永久停药。

3. 治疗期间应对患者的出血相关体征和症状进行监测，具有出血风险、凝血功能异常的患者慎用本品，服用本品期间应严密监测血小板，凝血酶原时间。

4. 轻中度肝肾功能不全患者慎用本品，重度肝肾功能不全患者禁用。

5. CYP1A2 和 CYP3A4/5 诱导剂（如奥美拉唑或利福平）可能降低本品的血浆浓度，建议避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 的

抑制剂及诱导剂合用。

6. 用药期间应密切关注高血压的发生，常规降压药物可有效控制患者血压。

## 八、帕博利珠单抗 Pembrolizumab

**制剂与规格：**注射液 100mg

**适应证：**帕博利珠单抗联合阿昔替尼适用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

### 合理用药要点：

1. 帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗适应证是基于全球III期 KEYNOTE-426 临床研究的结果。帕博利珠单抗通过静脉注射给药 200mg 固定剂量，每3周一次，每次持续至少 30 分钟，阿昔替尼 5mg，每日两次口服（部分患者进行了剂量滴定）。该联合方案已获得美国 FDA 批准，但目前尚未得到中国 NMPA 的获批，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。

2. 对于既往靶向治疗失败的晚期肾透明细胞癌，也可以考虑帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于二三线治疗。

3. 在使用本品之前应避免使用全身性糖皮质激素或免疫抑制剂，因为这些药物可能会影响本品的药效学活性及疗效。但在本品开始给药后，可使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗免疫介导性不良反应。

4. 根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药

或停药，不建议增加或减少剂量。

5. 根据不良反应判断其与药物的相关性。如发生4级或复发性3级，考虑与帕博利珠单抗相关的不良反应，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应永久性停用帕博利珠单抗。有关阿昔替尼的具体用法详见阿昔替尼部分的介绍。

6. 老年人群的数据尚不明确，轻或中度肾功能不全患者无需调整剂量，重度肾功能不全患者的数据有限。

7. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行本品的相关研究。

8. 帕博利珠单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在帕博利珠单抗治疗期间或帕博利珠单抗治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测。

9. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，暂停帕博利珠单抗治疗，并给予糖皮质激素或非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。必要时与相关领域学科进行多学科诊疗。

10. 在患者接受免疫抑制剂剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制治疗期间，不可重新使用帕博利珠单抗治疗。

## 九、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格：**注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品联合伊匹单抗适用于国际转移性肾细胞癌联合数据库（IMDC）评分为中高危的晚期肾细胞癌患者的一线治疗。

**合理用药要点：**

1. 纳武利尤单抗联合伊匹单抗用于 IMDC 评分为中高危的晚期肾细胞癌的一线治疗基于 CheckMate214 研究。该治疗方法已获得美国 FDA 和欧洲药品管理局获批，推荐临床剂量是纳武利尤单抗 3mg/kg 每次持续至少 60 分钟+伊匹单抗 1mg/mg 每次持续至少 30 分钟，每 3 周 1 次，连续 4 次后，改为纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周 1 次，每次持续至少 60 分钟。但该适应证尚未获得中国 NMPA 批准，可在与患者充分沟通的情况下考虑使用。

2. IMDC 评分内容包括：贫血（低于正常值下限）、中性粒细胞升高（高于正常值上限）、血小板升高（高于正常值上限）、KPS 评分 <80、一线治疗距诊断时间 <1 年、高钙血症。每项为 1 分。总分 0 分为低危人群，1~2 分为中危人群，≥3 分为高危人群。

3. 因部分患者使用免疫治疗可能会出现假性进展（治疗最初数月内肿瘤出现短暂性增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小甚至消失），故只要观察到临床获益，应继续使用纳武利尤单抗联合伊匹单抗或纳武利尤单抗单药治疗至明确疾病进展或发生不可接受的毒性。如果患者临床症状稳定，

即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

4. 根据个体患者的安全性和耐受性，可暂停给药或停药。不建议增加或减少剂量。

5. 根据不良反应判断其与药物纳武利尤单抗及伊匹单抗的相关性。如发生4级或复发性3级，虽然进行治疗调整但仍持续存在2级或3级不良反应，应充分分析引发该不良反应的可能的药物，可能需要永久性停用双抗或纳武利尤单抗或伊匹单抗。

6. 老年患者数据有限，轻或中度肾功能损伤患者无需调整剂量。重度肾功能损伤患者的数据有限。

7. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对中度、重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究。

8. 纳武利尤单抗±伊匹单抗可引起免疫相关性不良反应。因为不良反应可能在免疫治疗期间或免疫治疗停止后的任何时间发生，应持续进行患者监测。

9. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素或非糖皮质激素性免疫抑制剂治疗。必要时与相关领域学科进行多学科诊疗。

10. 在患者接受免疫抑制剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。

# 乳腺癌用药

## 一、曲妥珠单抗 Trastuzumab

**制剂与规格：**注射剂：440mg（20ml）/瓶

**适应证：**

1. 复发转移性乳腺癌：本品适用于 HER2 阳性转移性乳腺癌，单药用于已接受过多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或多西他赛等化疗药物联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。

2. 乳腺癌辅助治疗：本品适用于肿瘤直径  $>0.5\text{cm}$  的 HER2 阳性可手术乳腺癌的辅助治疗；对肿瘤直径  $<0.5\text{cm}$  浸润性乳腺癌，需要结合其他因素考虑是否使用。曲妥珠单抗一般不与蒽环类药物联合使用，但可序贯使用；可与紫杉类及其他（环磷酰胺、卡铂等）化疗药物合用，还可与放疗、辅助内分泌治疗同时使用。

3. 乳腺癌新辅助治疗：与化疗联合进行新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）的 HER2 阳性乳腺癌。术后继续使用曲妥珠单抗总疗程为 1 年。

**合理用药要点：**

1. 在接受曲妥珠单抗治疗前，应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测，HER2 阳性患者方可应用曲妥珠单抗治疗，

HER2 阳性的定义为 IHC3+和/或 FISH 阳性。

2. 与蒽环类药物同期应用须慎重，可能增加心脏毒性，严重者会发生心力衰竭，建议序贯使用或分别使用。

3. 临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后，再开始应用曲妥珠单抗，使用期间应每 3 个月监测 LVEF。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高。出现下列情况时：治疗中若出现 LVEF < 50% 或低于治疗前 16% 以上，应暂停治疗，并跟踪监测 LVEF 动态变化，直至恢复到 50% 以上方可继续用药。LVEF 持续下降（大于 8 周），或者 3 次以上因心脏毒性而停止曲妥珠单抗治疗，应永久停用曲妥珠单抗。

4. 多项临床研究证实，HER2 阳性转移性乳腺癌患者，在其他化疗药物或内分泌药物治疗时，联合曲妥珠单抗可进一步增加临床获益。

5. 曲妥珠单抗治疗后进展的 HER2 阳性乳腺癌，也有证据证实继续使用曲妥珠单抗的临床获益。

6. 每周给药方案初次负荷剂量：建议本品的初次负荷量为 4mg/kg。静脉输注 90 分钟以上。维持剂量：建议本品每周用量为 2mg/kg。如初次负荷量可耐受，则此剂量可静脉输注 30 分钟。3 周给药方案初始负荷剂量为 8mg/kg，随后 6mg/kg 每三周给药一次。且重复 6mg/kg 每三周给药一次时输注时间约为 90 分钟。如果患者在首次输注时耐受性良好，

后续输注可改为 30 分钟。

7. 疗程：乳腺癌患者术后使用曲妥珠单抗辅助治疗时间为 1 年，不建议延长治疗时间。

## 二、恩美曲妥珠单抗 Trastuzumab Emtansine

**制剂与规格：** 针剂：100mg/瓶、160mg/瓶

**适应证：** 单药适用于接受了紫杉类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。

### 合理用药要点：

1. 恩美曲妥珠单抗（T-DM1）与曲妥珠单抗为不同药物，禁止在临床应用中进行替换。

2. 接受 T-DM1 辅助治疗的患者应符合以下要求：（1）应在有资质的病理实验室通过 HER2 检测确认为 HER2 阳性（HER2 阳性的定义为 IHC3+和/或 FISH 阳性）；（2）完成以曲妥珠单抗（H）和紫杉类为基础的新辅助治疗方案；（3）新辅助治疗后的病理评估结果未能达到病理学完全缓解。病理学完全缓解（pCR）定义为乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性，即 ypT0/Tis ypN0。新辅助治疗后仅残余乳腺脉管内肿瘤或仅淋巴结内残余 ITC 均不能诊断 pCR。

3. T-DM1 的推荐剂量为 3.6mg/kg，采用静脉输注给药，每 3 周一次（21 天为一个周期）。早期乳腺癌患者应接受共 14 个周期的治疗，除非疾病复发或出现无法控制的毒性。发

生不良反应时应根据说明书及时调整剂量，剂量降低方案如下表。降低剂量后，不应再增加 T-DM1 剂量。

表 4 恩美曲妥珠单抗剂量降低方案

剂量降低方案	剂量水平
起始剂量	3.6mg/kg
第一次降低剂量	3mg/kg
第二次降低剂量	2.4mg/kg
需要进一步降低剂量	终止治疗

4. 临床实践中要对既往史、体格检查、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估后，再开始应用 T-DM1，使用期间应每 3 个月监测 LVEF。若患者有无症状性心功能不全，监测频率应更高。出现下列情况时：（1）LVEF < 45% 应暂停治疗，3 周内重复评估 LVEF。如果确认 LVEF < 45%，应终止治疗。（2）LVEF 为 45% 至 < 50%，且相对基线下降  $\geq 10\%$ ，应暂停治疗，并在 3 周内重复评估 LVEF。如果 LVEF 仍为 < 50%，并且相对基线未恢复至 < 10%，应终止治疗。（3）LVEF 为 45% 至 < 50%，相对基线下降 < 10%，可继续治疗，并在 3 周内重复评估 LVEF。

（4）LVEF  $\geq 50\%$ ，可继续进行治疗。（5）症状性充血性心力衰竭（CHF），3~4 级左心室收缩功能障碍（LVSD）或 3~4 级心力衰竭，或 2 级心力衰竭伴有 LVEF < 45%，应终止治疗。

5. 建议在每次 T-DM1 给药之前监测血小板计数：（1）如果计划治疗日时为 2~3 级  $(25.0 \sim 75.0) \times 10^9/L$ ，则应延迟至血小板计数恢复至  $\leq 1$  级  $(\geq 75.0 \times 10^9/L)$  后以相同剂

量水平进行治疗。如果患者因血小板减少症需延迟 2 次给药，应考虑降低一个剂量水平进行治疗。(2) 如果血小板降低达到 4 级 ( $<25.0 \times 10^9/L$ )，则应延迟至血小板计数恢复至  $\leq 1$  级 ( $\geq 75.0 \times 10^9/L$ ) 后降低一个剂量水平进行治疗。(3) 对于出现血小板减少症 (血小板计数  $<100.0 \times 10^9/L$ ) 的患者和正在接受抗凝治疗的患者，在本品治疗期间，应该对其进行密切监测。(4) 绝大多数血小板减少可以根据说明书进行暂停或减量及停药处理后恢复。经常规升血小板治疗后效果不佳时，应尽早请血液科专科医师会诊，必要时给予针对性的检查如骨髓穿刺、血小板生成素 (TPO) 抗体、血小板抗体检测等，明确可能的病因后给予对症处理。

6. 两项国际多中心 III 期临床研究结果提示：T-DM1 用于曲妥珠单抗治疗失败的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者，对比拉帕替尼联合卡培他滨和医师选择的治疗方案均可显著延长患者的无进展生存期和总生存。T-DM1 可作为 HER2 阳性晚期乳腺癌患者二线及后线的治疗选择。

### **三、帕妥珠单抗 Pertuzumab**

**制剂与规格：**注射液：420mg (14ml) /瓶

**适应证：**

1. 乳腺癌辅助治疗：本品与曲妥珠单抗和化疗联合，用于高复发风险的 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合，还可与辅助内分泌治疗同时使

用。

2. 乳腺癌新辅助治疗：本品与曲妥珠单抗和化疗联合，用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（肿瘤直径 >2cm 或淋巴结阳性）的新辅助治疗。

3. 复发转移性乳腺癌治疗：本品与曲妥珠单抗和紫杉类化疗药联合用于 HER2 阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。患者既往针对转移性疾病应未接受过抗 HER2 治疗，或既往辅助治疗阶段接受过抗 HER2 治疗，停止抗 HER2 治疗后一年以上复发转移的患者。

#### **合理用药要点：**

1. 接受帕妥珠单抗治疗的患者病灶组织标本，应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测，HER2 阳性患者方可应用，HER2 阳性的定义为 IHC3+和/或 FISH 阳性。

2. 帕妥珠单抗的推荐起始剂量为 840mg，静脉输注 60 分钟，此后每 3 周给药一次，给药剂量为 420mg，输注时间 30~60 分钟。在每次完成帕妥珠单抗输液后，建议观察 30~60 分钟。观察时间结束后方可给予后续曲妥珠单抗或化疗。

3. 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗必须序贯给药，但先后顺序均可。在与帕妥珠单抗联合使用时，曲妥珠单抗的使用建议采用每 3 周一次使用；对于接受紫杉类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗给药应先于紫杉类药物；对于接受蒽环类药物治疗的患者，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗应在完成完

整蒽环类药物治疗方案后给予。

4. 帕妥珠单抗稀释于 250ml 的 0.9%氯化钠中，不得使用 5%葡萄糖溶液稀释帕妥珠单抗，同时也不得与其他药物混合或稀释。配置好后应轻轻倒置输液袋以混合溶液，避免起泡。

5. 用于术前新辅助治疗时，建议患者接受 4~6 个周期的含帕妥珠单抗联合治疗。用于辅助治疗时（手术后），作为早期乳腺癌完整治疗方案的一部分（包括标准的蒽环类和/或紫杉类化疗），帕妥珠单抗应与曲妥珠单抗联合使用，疗程一年。用于复发转移性乳腺癌治疗时，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和紫杉类化疗药物联合使用，直至出现疾病进展或不可控制的毒性，即使终止化疗后，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的治疗也可继续。

6. 在首次接受帕妥珠单抗治疗之前评估 LVEF，并在治疗期间予以定期评估（约 4 个周期见表 5），以确保 LVEF 在正常范围内（>50%）。如果 LVEF 下降并未改善，或者在后续评估中进一步下降，应考虑停用帕妥珠单抗及曲妥珠单抗。

7. 临床研究证实，HER2 阳性复发转移性乳腺癌患者，在其他化疗药物或内分泌药物治疗时，联合帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可进一步增加临床获益。

8. 帕妥珠单抗用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚未确定。

表 5 左心室功能不全的帕妥珠单抗剂量推荐

	治疗前的 LVEF:	LVEF 监测间 隔:	当 LVEF 下降至以下水 平, 帕妥珠单抗和曲妥 珠单抗至少暂停 3 周:		如果 LVEF 缓解至以下 水平, 则在 3 周后重新 使用帕妥珠单抗和曲妥 珠单抗:	
转移性乳腺 癌	≥50%	约 12 周	<40%或	40%~45%, 与治疗前绝 对数值相比 降低了 ≥ 10%	>45%或	40%~45%, 与治疗前 绝对数值 相比降低 了 <10%
早期乳腺癌	≥55%*	约 12 周 (在 新辅助治疗 期间监测一 次)	<50%, 且与治疗前绝对 数值相比降低了 ≥10%		≥50%或	与治疗前 绝对数值 相比降低 了 <10%

\*对于接受蒽环类药物化疗的患者, 在完成蒽环类药物化疗之后和在首次帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之前, LVEF 值需 ≥50%。

#### 四、伊尼妥单抗 Inetetamab

**制剂与规格:** 针剂: 50mg/支

**适应证:** 本品适用于 HER2 阳性, 与长春瑞滨联合治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌患者。

**合理用药要点:**

1. 在接受伊尼妥单抗治疗前, 应在有资质的病理实验室进行 HER2 检测, HER2 阳性患者方可应用伊尼妥单抗治疗。

2. 伊尼妥单抗注册临床研究中使用了单周用药方案和三周用药方案。单周用药方案中伊尼妥单抗的推荐初始负荷剂量为 4mg/kg, 静脉滴注 90 分钟以上; 维持剂量为 2mg/kg,

每周 1 次。三周用药方案中伊尼妥单抗的推荐初始负荷剂量为 8mg/kg，静脉滴注 90 分钟以上；维持剂量为 6mg/kg，每 3 周 1 次。

3. 与蒽环类药物同期应用须慎重，可能增加心脏毒性，严重者会发生心力衰竭，应序贯使用或分别使用。

4. 使用伊尼妥单抗治疗前，应进行病史、体检、心电图、超声心动图 LVEF 基线评估，使用期间应每 3 个月监测 LVEF。若 LVEF 值相对基线下降 >10%，并且下降至 50% 以下，则应暂停使用伊尼妥单抗，并在约 3 周内重复评估 LVEF。若 LVEF 无改善或进一步下降，或出现有临床意义的充血性心力衰竭，则强烈建议终止伊尼妥单抗用药。对于发生无症状心功能不全的患者，应频繁监测（如每 6~8 周一次）。

5. 不推荐合并有以下疾病的患者使用本品：（1）充血性心力衰竭。（2）高危、未控制心律失常。（3）需要药物治疗的心绞痛。（4）有临床意义的心瓣膜疾病。（5）心电图提示透壁性心肌梗死。（6）控制不佳的高血压。

6. 使用伊尼妥单抗发生呼吸困难或者临床显著的低血压时应中断输注，同时给予相应药物治疗，包括肾上腺素、糖皮质激素、苯海拉明、支气管扩张剂和氧气等。发生严重和危及生命的输注相关反应的患者应永久停止使用。

7. 伊尼妥单抗注册临床研究数据显示，伊尼妥单抗联合长春瑞滨治疗既往接受过 1 个或多个化疗方案的 HER2 阳性

转移性乳腺癌患者，对比长春瑞滨可显著延长中位 PFS(39.1 周 vs14.0 周，HR=0.24， $p<0.0001$ )，使得患者临床获益。

## 五、拉帕替尼 Lapatinib

**制剂与规格：**片剂：0.25g

**适应证：**拉帕替尼与卡培他滨联用，适用于 HER2 过表达且既往接受过包括蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的晚期或者转移性乳腺癌患者的治疗。

### 合理用药要点：

1. 考虑使用本药的患者需进行组织标本（原发灶或转移灶）的 HER2 检测，无论是原发灶还是转移灶，HER2 阳性患者方可应用，HER2 阳性的定义为 IHC3+和/或 FISH 阳性。

2. 仅适用于复发转移患者，原则上不推荐一线使用，除非是患者有曲妥珠单抗的禁忌证或参加新药临床试验。

3. 本品单独使用时每次 1.25g，每日一次，第 1~21 天连续服用。与卡培他滨联用时，拉帕替尼的推荐剂量同上，每日一次，每 21 天 1 个周期，建议将每日剂量一次性服用，不推荐分次服用。应在餐前至少 1 小时，或餐后至少 1 小时服用。卡培他滨推荐剂量为  $2\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ ，分 2 次口服。间隔约 12 小时，连服 14 天，休息 7 天，21 天为一个周期。卡培他滨应和食物同时服用，或餐后 30 分钟内服用。

4. 主要不良反应为腹泻和皮疹，腹泻可对症止泻，用药期间避免直接日晒，外出注意防晒。使用本品可发生心脏毒

性，主要表现为 LVEF 减低，建议治疗前评估 LVEF，治疗中定期检测 LVEF，若 LVEF 下降至正常值下限，或出现 2 级或 2 级以上与 LVEF 下降相关的症状，应停药。若恢复至正常，且患者无症状，可以在停用至少 2 周后将本品减量使用（每天 1g 与卡培他滨联用）。部分病人还可出现肝功能损伤。

5. 如果患者漏服了某一天的剂量，第二天的剂量不要加倍，在下次服药时间按计划继续服用即可。治疗应当持续至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。

6. 本品主要经 CYP3A4 代谢。服药期间禁食葡萄柚、葡萄柚果汁，与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂联合给药时需谨慎，谨慎与质子泵抑制剂合用。

7. 也有临床研究证明，拉帕替尼联合其他化疗药物或内分泌治疗药物可使病人临床获益。

## **六、吡咯替尼 Pyrotinib**

**制剂与规格：**片剂：80mg、160mg

**适应证：**吡咯替尼联合卡培他滨，适用于治疗 HER2 阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用吡咯替尼前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。

### **合理用药要点：**

1. 在使用吡咯替尼治疗前，应使用经充分验证的检测方法进行 HER2 状态的检测。吡咯替尼仅可用于 HER2 阳性的乳腺癌患者。

2. 适用于 HER2 阳性复发或转移性乳腺癌患者。
3. 只要观察到临床获益，应继续吡咯替尼治疗，直至患者不能耐受或疾病进展。
4. 吡咯替尼推荐剂量为 400mg，每日一次，餐后 30 分钟内口服，每天同一时间服药。连续服用，每 21 天为一个周期。如果患者漏服某一天的吡咯替尼，不需要补服，下一次按计划服药即可。
5. 治疗过程中如患者出现不良反应，可通过暂停给药、降低剂量或者停止给药进行管理。对于腹泻、皮肤不良反应可首先进行对症治疗并密切观察。一些持续存在的 2 级不良反应也可能需要多次暂停用药和/或下调剂量。如暂停给药后受试者仍有临床不可控制（即临床治疗或观察 $\leq$ 14 天后仍存在，出现 $\geq$ 2 次）的不良事件，则在暂停后恢复用药时应减少一个水平的剂量，吡咯替尼允许下调最低剂量为 240mg。
6. 如合并使用 CYP3A4 强抑制剂和强诱导剂，应密切监测，结合临床观察考虑是否进行剂量调整。
7. 吡咯替尼主要经肝脏代谢，中重度肝功能损伤的患者不推荐使用。肾功能损伤对吡咯替尼暴露影响非常有限，肾功能损伤患者仍应在医师指导下谨慎使用吡咯替尼。
8. 腹泻是吡咯替尼临床试验中观察到的最常见的不良反应。治疗期间患者应关注排便性状和频率的变化，发现大便不成形后，尽早开始抗腹泻治疗，可选用洛哌丁胺或蒙脱

石散。如出现持续的3级腹泻、或1~2级腹泻伴并发症（≥2级的恶心、呕吐、发热、便血或脱水等）时，患者应立即联系医师并接受治疗上的指导，尽早开始对症治疗。发生腹泻后可根据剂量调整指导原则进行处理。对于治疗期间频繁发生腹泻的患者，应警惕发生严重腹泻的可能。

9. 尚缺乏吡咯替尼在18岁以下儿童和青少年患者中的安全性和有效性数据。

10. 吡咯替尼III期临床试验（PUFFIN）数据显示，吡咯替尼联合卡培他滨治疗既往接受过曲妥珠单抗治疗失败，同时接受过蒽环类或紫杉类化疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者，对比拉帕替尼联合长春瑞滨可显著延长中位PFS（12.5个月 vs 6.8个月，HR=0.39， $p<0.0001$ ）。

## 七、奈拉替尼 Neratinib

**制剂与规格：**片剂：40mg

**适应证：**适用于HER2阳性的早期乳腺癌成年患者，在接受含曲妥珠单抗辅助治疗之后的强化辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 考虑使用本药的患者需进行HER2检测，HER2阳性患者方可应用奈拉替尼进行治疗。

2. 奈拉替尼的推荐剂量为240mg，每天一次，随餐服用，连续用药一年。指导患者在每天大致同一时间服用奈拉替尼，应整片吞服奈拉替尼（药片在吞服前不得咀嚼、压碎或劈开）。

如果患者漏服，不得补服漏服的剂量，应指导患者按每日剂量于次日重新服用奈拉替尼。

3. 主要不良反应为腹泻。预防性使用止泻药、饮食改变以及适当调整奈拉替尼剂量可降低腹泻发生率和腹泻的严重程度。指导患者于第一剂奈拉替尼给药时即开始预防性服用止泻药洛哌丁胺，持续用药 2 个周期（56 天）。洛哌丁胺的预防性用药方案如下表：

表 6 洛哌丁胺预防性用药方案

奈拉替尼用药时间	洛哌丁胺剂量和服药频率
第 1~2 周（第 1~14 天）	4mg，每日三次
第 3~4 周（第 15~28 天）	4mg，每日两次
第 5~8 周（第 29~56 天）	4mg，每日两次
第 9~52 周（第 57~365 天）	4mg 按需使用，不得超过 16mg/天

根据临床需要，可以通过暂时中断奈拉替尼给药或减少其用药剂量来控制腹泻，最低奈拉替尼服用剂量为 120mg/天。

4. 重度肝功能损伤患者中奈拉替尼起始剂量降低至 80 mg。对于轻中度肝功能损伤患者，不推荐剂量调整。

5. 药物相互作用：（1）质子泵抑制剂（PPI）：避免与奈拉替尼联合用药。（2）H<sub>2</sub>受体拮抗剂：在下一剂 H<sub>2</sub>受体拮抗剂给药前至少 2 小时或在 H<sub>2</sub>受体拮抗剂给药后 10 小时服用奈拉替尼。（3）抗酸药：在抗酸药给药 3 小时后方可给予奈拉替尼。（4）避免奈拉替尼与强效或中等 CYP3A4 诱导剂伴

随用药。

6. 有研究表明，奈拉替尼联合卡培他滨对治疗晚期或转移性乳腺癌可使病人临床获益。

## 八、哌柏西利 Palbociclib

**制剂与规格：** 胶囊：75mg、100mg、125mg

**适应证：** 本品适用于激素受体（HR）阳性、HER2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌：（1）与芳香化酶抑制剂联合使用，作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗。鉴于芳香化酶抑制剂的作用机制，绝经前/围绝经期女性接受哌柏西利与芳香化酶抑制剂联合治疗时，必须进行卵巢切除或使用促黄体生成激素释放激素（LHRH）激动剂抑制卵巢功能。（2）与氟维司群联合使用治疗内分泌治疗后进展的转移性乳腺癌女性患者。哌柏西利联合氟维司群用于绝经前/围绝经期女性，需要与 LHRH 激动剂联合用药。（3）男性乳腺癌：2019 年 4 月 4 日，FDA 批准了美国哌柏西利 HR 阳性、HER2 阴性晚期男性乳腺癌的适应证。

### 合理用药要点：

1. 在接受哌柏西利治疗前，应在有资质的病理实验室进行检测证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。HR 阳性的定义为雌激素受体免疫组化染色显示超过 1%的肿瘤细胞核染色阳性。HER2 阴性的定义为 IHC0-1+或 FISH 阴性。

2. 本品起始剂量是 125mg/d，4 周为一个用药周期：服

药 3 周后需停药 1 周。应与食物同服，不得与葡萄柚或葡萄柚汁同服，最好随餐服药以确保哌柏西利暴露量一致。

3. 常见副作用为骨髓抑制，因此建议在使用本品前行血常规检查，在中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且血小板计数 $\geq 50.0 \times 10^9/L$ 时开始接受治疗。在第 15 天检测血常规，中性粒细胞绝对计数 $0.5 \times 10^9/L$ 至 $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 时，可以继续服药至 21 天。如果第 15 天中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 时，需暂停服用哌柏西利，直至恢复至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，再以降低一个剂量级开始下一疗程治疗。如果下个疗程前一天检测血常规，中性粒细胞恢复至 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，可以原剂量开始下一疗程，但如果延迟恢复，则需要降低一个剂量级开始下一疗程。

4. 避免伴随使用 CYP3A 强效抑制剂，考虑强效抑制剂替换为没有或只微弱 CYP3A 抑制作用的其他伴随用药。如果患者必须伴随用药 CYP3A 强效抑制剂，则将哌柏西利剂量减少至 75mg，每天一次。如果停用强效抑制剂，则将哌柏西利的剂量增加至开始使用 CYP3A 强效抑制剂之前的剂量（在抑制剂的 3~5 个半衰期后）。

## 九、西达本胺 Chidamide

**制剂与规格：**片剂：5mg

**适应证：**联合芳香化酶抑制剂用于 HR 阳性、HER2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺

癌患者。

### 合理用药要点：

1. 在接受西达本胺治疗前，经病理学证实 HR 阳性、HER2 阴性患者方可使用。

2. 本品起始剂量是每次服药 30mg，每周服药两次，两次服药间隔不应少于 3 天（如周一和周四、周二和周五、周三和周六等）。每 4 周为一个用药周期。若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应，建议持续服药。餐后 30 分钟服用。

3. 常见的不良反应主要是血液学不良反应，因此建议在使用本品前行血常规检查，指标满足以下条件方可开始用药：中性粒细胞绝对值  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板  $\geq 75.0 \times 10^9/L$ ，血红蛋白  $\geq 90.0g/L$ 。用药期间需定期检测血常规（通常为每周一次）。当血液学不良反应严重程度达到 3 级或 4 级时，应暂停本品用药。待指标恢复至服药前水平时，经过连续两次检查确认，可继续本品治疗。恢复用药时的剂量如下：如之前的不良反应为 3 级，恢复用药时可采用原剂量或剂量降低至 20mg/次；如之前的不良反应为 4 级，恢复用药时剂量应降低至 20mg/次。

4. 在临床相关浓度下，西达本胺对人肝微粒体 CYP450 酶主要亚型无明显抑制或诱导作用。

# 皮肤肿瘤用药

## 一、伊马替尼 Imatinib

**制剂与规格：**（1）片剂：100mg、400mg；（2）胶囊：100mg

**适应证：**对不能切除和/或转移性 KIT 突变的恶性黑色素瘤患者。

### 合理用药要点：

1. 用药前必须经由国家药品监督管理局批准的检测方法确定肿瘤为 C-KIT 突变阳性，才可使用伊马替尼治疗，免疫组化 CD117 阳性不能替代 KIT 突变基因检测，伊马替尼不能用于 KIT 野生型黑色素瘤患者。

2. 对于 KIT 突变的晚期黑色素瘤患者的推荐剂量为 400mg；400mg 治疗进展后可遵医嘱增量至 600mg、800mg，仍有部分患者获益，但不良反应亦加重。

3. 用药期间常见的反应包括水肿、乏力、食欲减退、皮疹、粒细胞下降等，服药期间应定期检测血常规、肝肾功能。

4. 不能吞咽药片的患者，可以将药片分散于不含气体的水中（100mg 片约用 50ml，400mg 约用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。

5. 本品是 CYP3A4 的底物，同时给予 CYP3A4 诱导剂后伊马替尼的血浆浓度降低，从而导致疗效减低，应避免伊马替尼与 CYP3A4 诱导剂同时服用。

6. 伊马替尼应在进餐时服用，并饮一大杯水。使用胶囊剂型时，对于不能吞咽胶囊的患者（包括儿童），可以将胶囊内药物分散于水或苹果汁中。使用片剂时，可以将药片分散于不含气体的水或苹果汁中（100mg 片约用 50ml，400mg 约用 200ml）。应搅拌混悬液，一旦药片崩解完全应立即服用。

(2) 如果接受伊马替尼治疗过程中出现严重非血液学不良反应（如严重体液潴留），应停药，直到不良反应消失，然后再根据该不良反应的严重程度调整剂量。(3) 对于 3 岁以上儿童使用伊马替尼的研究，主要来自国外儿童研究数据，中国儿童人群用药安全有效性数据有限。尚无 3 岁以下儿童用药经验。(4) 已有报告显示接受伊马替尼的儿童和青春前期青少年出现发育迟缓。暂不知伊马替尼延长治疗对儿童发育的长期影响。因此，建议对使用伊马替尼的儿童的发育情况进行密切监测。

## **二、维莫非尼 Vemurafenib**

**制剂与规格：**片剂：240mg

**适应证：**经国家药品监督管理局批准的检测方法确定的 BRAFV600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤。

**合理用药要点：**

1. 用药前必须经由国家药品监督管理局批准的检测方法确定肿瘤为 BRAFV600 突变阳性，才可使用维莫非尼治疗，维莫非尼不能用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 用药期间必须注意常见的皮肤反应如皮疹，光敏反应等。

3. 基线 QTc > 500ms 时不建议开始服用维莫非尼，对于存在无法纠正的电解质异常、长 QT 综合征或正在服用已知能延长 QT 间期的药物的患者，不建议接受维莫非尼治疗。

4. 没有证据表明维莫非尼联合伊匹单抗 (Ipilimumab) 可以增效，使用维莫非尼时不建议与伊匹单抗联合用药。

5. 妊娠期妇女禁止使用维莫非尼，除非对于母亲的可能受益超过对胎儿的可能风险。不建议哺乳期妇女使用维莫非尼，必须在权衡哺乳喂养对婴儿的益处以及治疗对母亲的益处之后，做出是否停止母乳喂养或停止维莫非尼治疗的决定。

6. 使用维莫非尼时不建议与经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢、且安全治疗窗较窄的药物联合应用，使用维莫非尼时慎用强效 CYP3A4 抑制剂。

### 三、达拉非尼 Dabrafenib

**制剂与规格：** 胶囊：50mg、75mg

**适应证：**

1. 达拉非尼联合曲美替尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

2. 达拉非尼联合曲美替尼适用于 BRAF V600 突变阳性的

III期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 本品联合曲美替尼治疗前须经国家药品监督管理局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测，确认为 BRAF V600 突变阳性的患者方可接受本品治疗。本品联合曲美替尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 达拉非尼的推荐剂量为 150mg 每日两次（300mg 每日总剂量）。本品需联合曲美替尼治疗，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应。

3. 达拉非尼应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用，给药间隔约 12 小时。应在每天相同时间服用本品，如果错过一剂达拉非尼，且距下一次服药时间不足 6 小时，则不应补服。当达拉非尼联合应用曲美替尼时，应在每天相同时间服用曲美替尼每日一次，与在早晨或晚上给药的达拉非尼一起服用。请勿打开、压碎或掰断达拉非尼胶囊。

4. 在给予达拉非尼联合应用曲美替尼治疗时，常见不良反应包括：发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等。如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。如果出现与达拉非尼相关的不良反应（葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤），仅需对达拉非尼治疗进行剂量调整。

5. 轻度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者首次治

疗时无需调整剂量。中重度肝功能损伤患者，重度肾功能损伤患者，应慎用达拉非尼。老年患者（ $\geq 65$ 岁）无需调整初始剂量。尚未确定达拉非尼在儿童和青少年（ $< 18$ 岁）中的安全性和有效性。

6. CYP2C8 或 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂的药物可能影响达拉非尼的血药浓度。可能情况下，接受达拉非尼治疗时应考虑替代现有服用药物中对 CYP2C8 和 CYP3A4 的抑制剂或诱导剂。

#### **四、曲美替尼 Trametinib**

**制剂与规格：**片剂： 0.5mg、2mg

**适应证：**

1. 达拉非尼联合曲美替尼适用于治疗 BRAF V600 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤患者。

2. 达拉非尼联合曲美替尼适用于 BRAF V600 突变阳性的 III 期黑色素瘤患者完全切除后的辅助治疗。

**合理用药要点：**

1. 曲美替尼联合达拉非尼治疗前须经国家药品监督管理局批准的检测方法进行 BRAF V600 突变检测，确认为 BRAF V600 突变阳性得患者方可接受本品治疗。本品联合达拉非尼不适用于 BRAF 野生型黑色素瘤患者。

2. 曲美替尼的推荐剂量是 2mg 每日一次口服，需联合达拉非尼治疗，直至出现疾病进展或不可耐受的毒性反应。

3. 曲美替尼应在餐前至少 1 小时前或餐后至少 2 小时后服用。应在每天相同时间服用曲美替尼。如果错过一剂本品，须最晚在预定的下一次给药之前 12 小时补上。如果距离下次预定的给药时间短于 12 小时，则不应该补服。本品联合达拉非尼时，应在每天相同时间服用本品每日一次，与在早晨或晚上给药的达拉非尼一起服用。不应咀嚼或压碎本品。

4. 在给予达拉非尼联合应用曲美替尼治疗时，常见不良反应包括：发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等。如果出现治疗相关的毒性，则两种治疗应同时进行剂量减少、中断或停止。对于主要与曲美替尼相关的不良反应（视网膜静脉阻塞、视网膜色素上皮脱离、间质性肺病/肺炎和单纯性静脉血栓栓塞），仅需对曲美替尼进行剂量调整。

5. 轻度肝功能损伤患者、轻中度肾功能损伤患者无需进行剂量调整。中重度肝功能损伤患者、重度肾功能损伤患者，应慎用达拉非尼。老年患者（ $\geq 65$  岁）无需调整初始剂量。尚未确定达拉非尼在儿童和青少年（ $< 18$  岁）中的安全性和有效性。

6. 经水解酶代谢的药物可能影响曲美替尼暴露，药物间相互作用不能排除。曲美替尼应谨慎合用强效 P-gp 抑制剂。

## **五、帕博利珠单抗 Pembrolizumab**

**制剂与规格：**注射液：100mg（4ml）/瓶

**适应证：**适用于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑

色素瘤的治疗。

### 合理用药要点：

1. 对于经一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤患者推荐给药方案为 2mg/kg，静脉输注 30 分钟以上，每 3 周给药一次，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。如果患者临床症状稳定，即使有疾病进展的初步证据，但基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

2. 主要不良反应是疲劳、瘙痒、腹泻和皮疹。接受帕博利珠单抗治疗的患者可发生免疫相关性不良反应，包括严重和致死病例。免疫相关性不良反应可同时发生在多个器官系统，需要对于疑似病例进行充分的评估以确定病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂时停用帕博利珠单抗，并应用糖皮质激素治疗。当免疫相关性不良反应改善至  $\leq 1$  级时，需至少一个月的时间逐步减少糖皮质激素的用量直至停药。倘若发生糖皮质激素无法控制的免疫相关性不良反应时，可以考虑使用其他全身性免疫抑制剂。如果不良反应保持在  $\leq 1$  级，且糖皮质激素剂量已降至  $\leq 10\text{mg}$  泼尼松或等效剂量，可在最后一次使用帕博利珠单抗给药后 12 周内重新开始帕博利珠单抗治疗。对于任何复发性 3 级免疫相关性不良反应以及任何 4 级免疫相关性不良反应，应永久停用

帕博利珠单抗。

3. 出现轻中度输液反应的患者在密切监测下可继续接受帕博利珠单抗治疗，可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药预防。对于重度的输液反应，必须停止输液并永久停用帕博利珠单抗。

4. 孕妇在妊娠期使用可能会对胎儿造成伤害，除非孕妇的临床疾病需要，妊娠期不得用药。建议育龄女性在用药期间采用高效避孕方法，并在最后一次用药后四个月内持续避孕。不能排除本品对新生儿的风险，应权衡哺乳对胎儿的获益以及本品治疗对女性患者的获益来决策。

5. 尚未确定 18 岁以下儿童使用本品的安全性和疗效，在老年人群中不需要进行剂量调整。

6. 轻度肝功能损伤患者无需调整剂量，尚未在中度或重度肝功能不全患者中进行本品的相关研究。

7. 在使用该药前避免使用全身性糖皮质激素或其他免疫抑制剂。

## **六、特瑞普利单抗 Toripalimab**

**制剂与规格：**注射液：240mg（6ml）/瓶

**适应证：**适用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

**合理用药要点：**

1. 用于治疗晚期黑色素瘤的推荐剂量为 3mg/kg，静脉输

注每 2 周一次，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。已观察到部分接受本品治疗的患者存在肿瘤非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤出现暂时增大或者出现新的小病灶，随后肿瘤缩小），如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使在影像学上有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

2. 对于晚期黏膜型黑色素瘤，PD-1 单抗单药疗效有限，根据 CT13 研究，建议采用特瑞普利单抗（3mg/kg，静脉输注每两周一次）联合阿昔替尼（5mg/次，每天两次）的治疗。

3. 不良反应为贫血、ALT 升高、乏力、AST 升高、皮疹、发热、血促甲状腺激素升高、白细胞计数降低、咳嗽、瘙痒、甲状腺功能减退症、食欲下降、血糖升高和血胆红素升高。

4. 对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关性不良反应是可逆的，且可通过中断特瑞普利单抗并使用糖皮质激素支持治疗。对于大部分 3~4 级及某些特定的 2 级免疫相关性不良反应需暂停给药，并给予 1~2mg/（kg·d）强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到≤1 级。糖皮质激素需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起免疫相关不良反应的反复。如果不良反应在糖皮质激素治疗后继续恶化或无改善，则应增加糖皮质激素以外的免疫抑制剂治疗。

5. 对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应，及

任何复发性 3 级免疫相关性不良反应，末次给药后 12 周内 2~3 级免疫相关性不良反应未改善到 0~1 级（除外内分泌疾病），以及末次给药 12 周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/d}$ 强的松等效剂量，应永久停药。

6. 禁忌：（1）禁止用于对特瑞普利单抗注射液活性成份或辅料存在超敏反应的患者。（2）不可与其他药品混合或稀释，药瓶中剩余的药物不可重复使用。（3）不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。

7. 因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

## 骨与软组织肿瘤用药

### 一、依维莫司 Everolimus

制剂与规格：片剂：2.5mg、5mg、10mg

适应证：

1. 需要治疗干预但不适于手术切除的结节性硬化症（TSC）相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤（SEGA）成人和儿童患者。

2. 用于治疗不需立即手术治疗的结节性硬化症相关的

肾血管平滑肌脂肪瘤（TSC-RAML）成人患者。

### 合理用药要点：

1. 肝功能损伤会使依维莫司暴露量增加，按如下方式进行给药调整：（1）轻度肝功能损伤：推荐剂量为每天 7.5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 5mg。（2）中度肝功能损伤：推荐剂量是每天 5mg；如果不能很好地耐受，可将剂量降至每天 2.5mg。（3）重度肝功能损伤：如果预期的获益高于风险，可以采用每天 2.5mg，但不得超过这一剂量。

2. 用药期间必须注意常见的口腔炎等；应特别注意间质性肺炎的发生，可能会发生肌酐、血糖和血脂异常，注意用药期间复查。

3. 避免合并使用强效 CYP3A4 诱导剂，确需合用的，需增加剂量，最大剂量每天 20mg。如需使用 CYP3A4 中度抑制剂或 P-糖蛋白抑制剂，减量至每天 2.5mg，如果耐受可增加至剂量每天 5mg。

4. 在本品治疗期间应避免接种活疫苗，避免与接种过活疫苗的人密切接触。

5. 妊娠妇女服用时可能对胎儿产生危害，应充分告知。

## 二、地舒单抗 Denosumab

**制剂与规格：**注射液：120mg（1.7ml）/瓶

**适应证：**治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤（GCTB），包括成人和骨骼发育成熟

(定义为至少一处成熟长骨且体重 $\geq 45$  kg)的青少年患者。

### 合理用药要点:

1. 地舒单抗治疗 120mg 每 4 周 1 次皮下注射(上臂、大腿或腹部),禁止静脉、肌肉和皮内注射,治疗第 1 个月的第 8 和第 15 天需地舒单抗 120mg 皮下补充注射各 1 次。

2. 地舒单抗治疗前必须先检测血钙水平,如有低钙血症需要先纠正。对于有易发生低钙血症和矿物质代谢失衡倾向患者(如有甲状旁腺功能减退症史、甲状腺和甲状旁腺手术史、营养不良、小肠切除、严重肾功能损伤者),临床需密切监测其血肌酐及血电解质水平(如磷和镁),并指导此类患者关注低钙血症的症状,每日服用钙 500mg 和维生素 D 400IU 以治疗或预防低钙血症。地舒单抗不宜与双膦酸盐合并用药。

3. 服用免疫抑制剂或免疫系统受损的患者接受地舒单抗治疗发生严重感染的风险可能会增加,用药前需充分考虑效益-风险比。对于使用地舒单抗发生严重感染者,医师应评估继续用药的风险。

4. 下颌骨坏死(可自发性发生)通常伴随着拔牙和延迟愈合的局部感染发生。地舒单抗开始治疗前应进行常规的口腔检查,治疗开始后需保持良好的口腔卫生。治疗期间避免侵入性齿科手术和操作(如拔牙、牙科植入、骨手术等)。如发生下颌骨坏死,针对下颌骨坏死的治疗可能反倒加重病

情，此时应考虑停药。

5. 建议育龄期妇女在接受治疗期间以及在最后一剂治疗后至少 5 个月内采取有效的避孕措施。

6. 常见不良反应包括关节痛、头痛、恶心、背部疼痛、疲劳和四肢疼痛。

7. 禁忌证：低钙血症、超敏反应、牙科或口腔术后创口未愈合。

\*8. 美国《NCCN 骨肿瘤临床实践指南（V. 1. 2020）》将地舒单抗作为骨巨细胞瘤的优先推荐用药。

\*9. 有推荐地舒单抗用于不可切除的 GCTB 患者；用于可切除 GCTB 患者的术前新辅助治疗。

\*10. 地舒单抗用于多发性骨髓瘤和实体瘤骨转移患者中骨相关事件（SREs）预防的新适应证上市申请（sNDA）已于 2020 年 4 月被国家药品监督管理局正式受理。

### 三、安罗替尼 Anlotinib

**制剂与规格：**胶囊：8mg、10mg、12mg

**适应证：**适用于腺泡状软组织肉瘤（ASPS）、透明细胞肉瘤（CCS）以及既往至少接受过含蒽环类化疗方案治疗后进展或复发的其他晚期软组织肉瘤（STS）患者的治疗。

**合理用药要点：**

1. 安罗替尼的推荐剂量为 12mg 每日一次早餐前口服。连续服药 2 周，停药 1 周，即 3 周（21 天）为一个治疗周

期，直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。用药期间如出现漏服，确认距下次用药时间短于 12 小时，则不再补服。

2. 安罗替尼所致的不良反应可通过对症治疗、暂停用药和/或调整剂量等方式处理。根据不良反应程度，建议按以下方法调整剂量：（1）第一次调整剂量：10mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周。（2）第二次调整剂量：8mg，每日一次，连服 2 周，停药 1 周。如 8mg 剂量仍无法耐受，则永久停药。发生非出血性不良反应时，参照表 7 的总原则进行剂量调整。

表 7 根据不良反应级别的剂量调整总原则

不良反应级别 (NCI CTC AE4.0)	给药时间	剂量调整原则
3 级	暂停用药,待不良反应恢复到 <2 级	下调一个剂量后继续给药;如 2 周后仍未恢复,则考虑永久 停药
4 级	暂停用药,待不良反应恢复到 <2 级	下调一个剂量后继续给药;如 2 周后仍未恢复,则考虑永久 停药;或根据医师判断考虑永 久停药

NCI CTC AE4.0: 美国国家癌症研究所常见药物毒性反应分级标准 4.0 版。

3. 出血是安罗替尼最重要的不良反应，具有出血风险、凝血功能异常患者应慎用安罗替尼，服药期间应严密监测凝血酶原时间和 INR。一旦出现 2 级出血事件应暂停用药，如 2 周内能恢复至 <2 级者下调一个剂量继续用药；如再次出现，应考虑永久停药。一旦出现 3 级或以上的出血事件，永

久停药。当发生出血的不良反时参照表 8 进行剂量调整。

表 8 发生出血不良反时的剂量调整原则

出血事件*	剂量调整原则
2 级	暂停药，并采取积极对症治疗处理；2 周内能恢复至 < 2 级时，下调一个剂量继续用药
≥3 级	永久停药，并采取紧急医学干预处理

\*出血不良反包括：咯血、消化道出血、鼻出血、支气管出血、牙龈出血、肉眼血尿、便潜血和脑出血等。

用药前 4 周内出现 ≥CTCAE 3 级的任何出血事件、存在未愈合创口、溃疡或骨折和 6 个月内发生过动/静脉血栓事件如脑血管意外（包括暂时性缺血性发作）、深静脉血栓及肺栓塞的患者，应在医师指导下用药，对合用华法林的患者应每 1~2 周监测凝血酶原时间和 INR 值，并注意临床出血迹象。

4. 高血压是安罗替尼最常见的不良反，用药期间应密切监测血压，高血压多在开始服药后 2 周内出现，利尿剂、β 受体阻滞剂和钙通道拮抗剂等常规降血压药物一般可以控制。开始用药的前 6 周应每天监测血压，后续用药期间每周监测血压 2~3 次，发现血压升高或头痛头晕症状应积极与医师沟通并在医师指导下接受降压药物治疗，暂停安罗替尼治疗或剂量调整。当发生 3~4 级高血压(收缩压 ≥180mmHg 或舒张压 ≥110mmHg)，应暂停药；如恢复用药后再次出现 3~4 级高血压，应下调一个剂量后继续用药。如 3~4 级高血压持续，建议停药。出现高血压危象的患者，应立即停药

并接受心血管专科治疗。

5. 安罗替尼可延长 QT/QTc 间期, QTc 间期延长可导致室性快速性心律失常 (如尖端扭转型室性心动过速), 死亡风险增加。患有先天性长 QT 间期综合征的患者应避免用药, 患有充血性心力衰竭、血电解质异常或使用已知能够延长 QTc 间期药物的患者应定期 (每 3~6 周) 接受心电图和血电解质的检测。连续两次独立心电图检测 QTc 间期  $>500\text{ms}$  的患者应暂停用药, 直至 QTc 间期  $\leq 480\text{ms}$  或降至基线水平 (当基线 QTc 间期  $>480\text{ms}$ ), 应下调一个剂量用药。对于出现任何级别的 QTc 间期延长 ( $\geq 450\text{ms}$ ) 并伴有尖端扭转型室性心动过速、多形性室性心动过速、严重心律失常的患者应永久停药, 并及时去心血管专科就诊。

6. 基础心功能异常的患者, 应每 6 周做心脏功能检查, 如出现 III/IV 级心功能不全或心脏彩超显示左室射血分数  $< 50\%$  的患者应停药。

7. 肿瘤患者肺及胸膜下病灶退缩存在自发性气胸风险, 安罗替尼治疗期间或治疗后突发胸痛或呼吸困难等症状应立即就医, 确认气胸后应行胸腔闭式引流术或其他医学干预。

8. 安罗替尼可引起转氨酶或总胆红素升高。轻中度肝功能损伤患者慎用, 重度肝功能损伤患者禁用。服用安罗替尼期间应监测转氨酶和胆红素, 建议在治疗开始前、每个治疗周期以及临床需要时检测肝功能 (ALT、AST、胆红素)。当

患者发生 2 级肝功能异常时，应增加检测频率，当患者发生 3~4 级转氨酶或总胆红素升高时，应暂停用药，同时每周检测转氨酶及总胆红素 2~3 次，2 周内恢复至 <2 级后可下调一个剂量继续用药；如下调剂量后仍出现 3~4 级转氨酶或胆红素持续升高，建议停药。

9. 基础肾功能损伤患者慎用安罗替尼，建议每 6 周检查尿常规，对连续 2 次尿蛋白（++）以上者进行 24 小时尿蛋白定量检测，根据不良反应级别采取暂停用药、剂量调整和永久停药等处理措施。

10. 在安罗替尼治疗开始前，建议检测基线甲状腺功能，在治疗期间，对所有患者应密切观察甲状腺功能减退的体征和症状，定期进行甲状腺功能的实验室监测，对于甲状腺功能减退的患者规范治疗。

11. 安罗替尼可导致腹泻，注意评估是否有脱水或电解质失衡，必要时考虑静脉补液，使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散治疗。严重时也可考虑预防性抗生素治疗并加用生长抑素。对发生严重或持续性腹泻甚至脱水的患者，需要鉴别其他腹泻原因（肠道菌群紊乱、免疫功能低下、类癌综合征等），可采取暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施，并根据腹泻原因积极治疗。

12. 安罗替尼治疗可以出现口腔疼痛、口腔黏膜炎和牙疼。牙龈、口腔肿痛患者应保持口腔清洁、止痛，防治多重

感染，防止口腔黏膜炎进一步加重。推荐使用含利多卡因、碳酸氢钠或氯己定等成分的含漱剂或涂剂对症处理，促进口腔黏膜愈合。注意均衡营养和水的摄取，膳食个体化，避免热、辛辣食物，忌烟酒，禁用含酒精的含漱剂，必要时可到口腔专科就诊。发生牙龈、口腔肿痛时，可采取暂停用药、下调一个剂量直至永久停药措施。

13. 手足综合征多在安罗替尼给药 2 周内出现，表现为手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现，常伴有疼痛。2 级手足综合征患者应采取对症治疗处理，包括加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免压力和摩擦；局部使用含尿素和糖皮质激素成分的乳液或润滑剂；发生感染时局部使用抗真菌药或抗生素治疗，建议在皮肤专科医师指导下使用。如出现  $\geq 3$  级的手足综合征，应下调一个剂量后继续用药。如不良反应仍持续，应停药。

14. 出现高脂血症的患者建议调整为低脂饮食。 $\geq 2$  级的高胆固醇血症 ( $\geq 7.75\text{mmol/L}$ ) 或  $\geq 2$  级的高甘油三酯血症 ( $\geq 2.5$  倍 ULN)，应使用羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂等降血脂药物治疗。

15. 尚不确定安罗替尼是否可导致癫痫或增加癫痫风险，既往有癫痫病史的患者应慎用。

16. 可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS) 在 VEGFR 抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道，并且可能致命。在安罗替尼研

究中尚未报告此类事件发生，在实际使用过程中，应密切监测相关的症状和体征，一旦发生 RPLS 的患者应永久停药。

17. 安罗替尼可能影响患者伤口愈合，建议准备接受外科手术的患者暂停给药以预防术后伤口愈合延迟，术后何时恢复用药由临床医师根据患者具体情况判断。

18. 目前缺乏 18 岁以下患者应用安罗替尼安全性和有效性资料。 $\geq 65$  岁老年患者使用安罗替尼时，无需调整用药剂量。

19. 育龄期女性在接受安罗替尼治疗期间和治疗结束至少 6 个月内应采取有效的避孕措施，妊娠期及哺乳期妇女禁用。

20. 建议安罗替尼避免与 CYP1A2 和 CYP3A4/5 的强抑制剂及强诱导剂合用。

\*21. 安罗替尼被推荐作为晚期或不可切除 STS 的二线治疗药物、晚期或不可切除 ASPS 的一线治疗药物。

## 头颈部肿瘤用药

### 一、尼妥珠单抗 Nimotuzumab

**制剂与规格：**注射液：50mg（10ml）/瓶

**适应证：**与放疗联合治疗 EGFR 基因阳性表达的 III~IV 期鼻咽癌。

### 合理用药要点：

1. 首次给药应在放射治疗的第一天，并在放射治疗开始前完成。之后每周给药一次，共 8 周，患者同时接受标准的放射治疗。

2. 用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻。

3. 尚未确定 18 岁以下儿童使用本品的安全性和疗效。

4. 应由熟练掌握 EGFR 检测技术的专职人员进行 EGFR 表达水平的检验。

5. 尼妥珠单抗冻融后抗体大部分活性将丧失，故在储存过程中严禁冷冻。

6. 尼妥珠单抗配制的溶液在输液容器中 2~8℃ 时，其物理和化学稳定性可保持 12 小时，在室温下可保持 8 小时。储存时间超过上述时间，不宜继续使用。

7. 孕妇或没有采取有效避孕措施的妇女应慎用。本品属于 IgG1 类抗体，由于人 IgG1 能够分泌至乳汁，建议哺乳期妇女在本品治疗期间以及在最后一次给药后 60 天内停止哺乳。

## 二、索拉非尼 Sorafenib

**制剂与规格：**片剂：200mg

**适应证：**治疗局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性分化型甲状腺癌。

### 合理用药要点：

1. 空腹给药，用药前无需进行基因检测。若长期病情稳定，不需服用此类药物。

2. 存在可疑的药物不良反应时，可能需要暂停和/或减少索拉非尼剂量。

3. 最常见的不良反应有腹泻，乏力，脱发，感染，手足皮肤反应，皮疹。

4. 对索拉非尼或本品任一非活性成分有严重过敏症状的患者禁用。

5. 与 UGT1A1 途径代谢/清除的药物联合应用时，需谨慎；与多西他赛联合应用时，需谨慎；与 CYP3A4 诱导剂联合应用时可导致索拉非尼的药物浓度降低；与新霉素联合应用可导致索拉非尼的暴露量下降。

### 三、纳武利尤单抗 Nivolumab

**制剂与规格：**注射液：40mg（4ml）/瓶、100mg（10ml）/瓶

**适应证：**本品适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ ）的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）患者。

#### 合理用药要点：

1. 对于接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞  $\geq 1\%$ ）

的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌患者推荐给药方案为 3mg/kg 或 240mg 固定剂量，静脉注射，持续 30 分钟，每 2 周一次，直至出现疾病进展或产生不可接受的毒性。只要观察到临床获益，应继续本品治疗，直至患者不能耐受。有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或停药，不建议增加或减少剂量。

2. 纳武利尤单抗可引起免疫相关性不良反应，应持续进行患者监测（至少至末次给药后 5 个月），因为不良反应可能在纳武利尤单抗治疗期间或纳武利尤单抗治疗停止后的任何时间发生。对于疑似免疫相关性不良反应，应进行充分的评估以确认病因或排除其他病因。根据不良反应的严重程度，应暂停纳武利尤单抗治疗并给予糖皮质激素。若使用糖皮质激素免疫抑制疗法治疗不良反应，症状改善后，需至少 1 个月的时间逐渐减量至停药。快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果虽使用了糖皮质激素但仍恶化或无改善，则应增加非糖皮质激素免疫抑制剂治疗。在患者接受免疫抑制剂剂量的糖皮质激素或其他免疫抑制剂治疗期间，不可重新使用纳武利尤单抗治疗。在接受免疫抑制剂治疗的患者中，

应使用预防性抗生素预防机会性感染。若出现任何重度、复发的免疫相关性不良反应以及任何危及生命的免疫相关性不良反应，必须永久停止纳武利尤单抗治疗。

3. 出现轻中度输液反应的患者在接受纳武利尤单抗治疗时应密切监测，并依照输液反应的治疗指南预防用药。如果出现重度或危及生命的输液反应，必须停止纳武利尤单抗治疗，给予适当的药物治疗。

4. 纳武利尤单抗有可能会经母体传输至发育中的胎儿。不建议在妊娠期间、在不采用有效避孕措施的育龄期女性中使用纳武利尤单抗，除非临床获益大于潜在风险。应在最后一次应用纳武利尤单抗后至少 5 个月内采用有效避孕措施。无法排除会对新生儿/婴儿造成风险，在考虑母乳喂养对孩子的益处以及治疗对妇女的益处后，必须做出是停止母乳喂养还是停止纳武利尤单抗治疗的决定。

5. 尚未确立本品在 18 岁以下儿童中的安全性和疗效，在老年人群中无需调整剂量。

6. 轻或中度肾功能损伤患者无需调整剂量。重度肾功能损伤患者的数据有限。轻或中度肝功能损伤患者无需调整剂量，没有对重度肝功能损伤患者进行本品的相关研究，重度（总胆红素 > 3 倍 ULN 和任何 AST）肝功能损伤患者必须慎用本品。

7. 应避免在基线开始纳武利尤单抗治疗前使用全身性

糖皮质激素及其他免疫抑制剂。

#### 四、西妥昔单抗 Cetuximab

**制剂与规格：**注射液：100mg（20ml）/瓶

**适应证：**本品用于治疗头颈部鳞状细胞癌：与铂类和氟尿嘧啶化疗联合用于一线治疗复发和/或转移性疾病。

#### 合理用药要点：

1. 本品必须在有抗肿瘤药物使用经验的医师指导下使用。在用药过程中及用药结束后 1 小时内，需密切监测患者的状况，并必须配备复苏设备。

2. 本品应储存在 2~8℃，开启后应立即使用，禁止冷冻。请置于儿童不可触及处。

3. 在首次滴注本品之前至少 1 小时，患者必须接受抗组胺药物和/或糖皮质激素药物的预防用药。建议在后续治疗中，每次使用本品前都给予患者上述预防用药。

4. 所有适应证，本品每周给药一次。初始剂量按体表面积为 400mg/m<sup>2</sup>，之后每周给药剂量按体表面积为 250mg/m<sup>2</sup>。

5. 本品与铂类化合物为基础的化疗药物联合应用于复发和/或转移性头颈部鳞状细胞癌的治疗，随后继续使用本品进行维持治疗，直至疾病进展。化疗药物的使用必须在本品滴注结束 1 小时之后开始。

6. 无论 EGFR 的表达状况如何，所有有效性终点均证实有临床获益。尚无证据证实 EGFR 表达等相关标志物检测能

预测本品在头颈部鳞状细胞癌患者中的疗效。

7. EXTREME 是一项纳入 442 例局部复发和/或转移性头颈部鳞状细胞癌患者的多中心III研究。CHANGE2 是一线治疗中国头颈部复发性及/或转移性鳞状细胞癌患者的疗效和安全性的III研究。中国研究（CHANGE2）的有效性结果与全球研究（EXTREME）结果一致。

8. 本品可使用输液泵、重力滴注或注射泵进行静脉给药。首次给药应缓慢，滴注速度不得超过 5mg/分钟。建议滴注时间为 120 分钟，随后每周给药的滴注时间为 60 分钟，滴注速度不得超过 10mg/分钟。

9. 本品的主要不良反应有皮肤反应，发生率约 80%以上，约超过 10%的患者发生低镁血症，10%以上患者发生轻到中度的输液反应，1%以上的患者会发生重度输液反应。

10. 尚无儿童患者的用药经验，未确立本品在未满 18 岁患者中的有效性。老年患者无需调整剂量。75 岁以上患者的用药经验有限。

11. 本品的药代动力学性质不会受种族、年龄、性别、肝肾状况的影响。到目前为止，仅对肝肾功能正常的患者进行过本品的相关研究。

## 生殖系统肿瘤用药

## 一、奥拉帕利 Olaparib

**制剂与规格：**片剂：100mg、150mg

**适应证：**

1. 铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

2. 携带胚系或体细胞 BRCA 突变（gBRCAm 或 sBRCAm）晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

3. 合并同源重组修复缺陷（HRD 阳性）晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌初治成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后与贝伐珠单抗联合进行的维持治疗。

4. 治疗既往阿比特龙或恩扎卢胺治疗失败的同源重组修复（HRR）基因突变转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）患者的治疗。

5. 携带胚系 BRCA 突变且 HER2 阴性，既往在新辅助，辅助或解救治疗阶段接受过化疗的转移性乳腺癌以及 HR 阳性的乳腺癌患者曾接受过内分泌治疗且被认为不再适合继续接受内分泌治疗。

**合理用药要点：**

1. 推荐剂量为每次 300mg，每日两次，即每日总剂量为

600mg，应在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗，对于复发性卵巢癌持续治疗直至疾病进展或发生不可接受的毒性反应，对于新诊断卵巢癌可持续治疗至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应或完成 2 年治疗，2 年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医师认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。

2. 应整片吞服，不应咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。在进餐或空腹时均可服用。

3. 如果患者漏服一剂药物，无需补服，仍按计划时间正常服用下一剂量，并不影响整体疗效。

4. 患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（血红蛋白、血小板和中性粒细胞水平应恢复至 $\leq$ CTCAE 1 级），才开始本品治疗。在治疗最初的 12 个月内，推荐在基线进行全血细胞检测，随后每月检测一次，之后定期监测治疗期间出现的具有临床意义的参数变化。

5. 用药期间常见的各类不良反应为贫血、血小板减少、中性粒细胞下降、恶心、呕吐、腹泻、上呼吸道感染、疲乏、食欲下降、关节痛、肌痛、味觉障碍和头痛等，其中发生率最高的不良反应依次为恶心、疲乏和贫血，大多为 1~2 级不良反应，3~4 级的贫血发生率为 20%。

6. 3~4 级不良反应可通过剂量中断来管理。待症状恢复

至≤1级时，重新开始原剂量或减量治疗。

7. 如果需要减量，推荐剂量减至每次 250mg (1 片 150mg 片剂，1 片 100mg 片剂)，每日两次，即每日总剂量为 500mg。如果需要进一步减量，则推荐剂量减至每次 200mg(2 片 100mg 片剂)，每日两次，即每日总剂量为 400mg。

8. 不推荐本品与强效或中效 CYP3A 抑制剂合并使用，如果必须合并使用强效或中效 CYP3A 抑制剂，推荐将本品剂量减至 100mg，每日两次，如果必须合并使用中效 CYP3A 抑制剂，推荐将本品剂量减至 150mg，每日两次。

## 二、尼拉帕利 Niraparib

**制剂与规格：**胶囊：100mg

**适应证：**铂敏感的复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

### **合理用药要点：**

1. 推荐剂量为每次 300mg，每日一次，应在含铂化疗结束后的 8 周内开始本品治疗，持续治疗直至疾病进展或发生不可耐受的毒性反应。对于基线体重 <77kg 或基线血小板计数 <150.0×10<sup>9</sup>/L 的患者，推荐 200mg 作为起始剂量。

2. 在每天大致相同时间服用，应整粒吞服，不应溶解或打开胶囊。在进餐或空腹时均可服用。睡前给药可能会有利于控制恶心。

3. 如果患者呕吐或漏服一剂药物，不应补服，而应在第二天的常规时间服用下一次处方剂量。

4. 患者应在既往抗肿瘤治疗引起的血液学毒性恢复之后（基线血液学参数必须符合以下标准：中性粒细胞绝对数  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板  $\geq 100.0 \times 10^9/L$ ，且血红蛋白  $\geq 90.0g/L$ ），才开始本品治疗。在治疗最初的 12 个月内，推荐第一个月内每周检测一次全血细胞计数，随后每月检测一次全血细胞计数，1 年后定期检测。根据个体实验室检测值，可能需要在第二个月内每周一次进行检测。

5. 用药期间常见的各类不良反应为贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、心悸、恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹痛/腹胀、消化不良、口干、疲乏、食欲减退、泌尿系统感染、AST/ALT 水平升高、关节痛、肌痛、头痛、头晕、味觉障碍、失眠等，其中发生率最高的不良反应依次为恶心、血小板减少症和疲乏，大多为 1~2 级不良反应。尼拉帕利用于中国铂敏感复发卵巢癌维持治疗的 NORA 研究盲态数据显示 3~4 级的血小板减少症发生率为 4.3%。

6. 3~4 级不良反应可通过剂量中断和对症处理来管理。对于非血液学毒性，待症状恢复至  $\leq 1$  级时，重新开始原剂量或减量治疗。对于血液学毒性，当中性粒细胞绝对数恢复至  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，血小板恢复至  $\geq 100.0 \times 10^9/L$ ，且血红蛋白恢复至  $\geq 90.0g/L$  时，重新开始原剂量或减量治疗。

7. 如果需要减量，推荐剂量减至每次 200mg，每日一次。  
需要进一步减量，则推荐剂量减至每次 100mg，每日一次。

8. 本品通过羧酸酯酶进行代谢，在与 CYP 诱导剂和 CYP 抑制剂合并使用时，不需要调整剂量。

9. 对于轻中度肝肾功能损伤患者，不需要调整剂量。对于重度肝肾功能损伤患者，应慎用。

## 附表

附表 1 免疫相关性不良反应和治疗调整方案

免疫相关性不良反应	严重程度	治疗调整
反应性毛细血管增生症	3 级	暂停用药
	4 级	永久停药
肺炎	2 级	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	3~4 级或复发性 2 级	永久停药
腹泻及结肠炎	2 级或 3 级	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
肝炎	2 级, 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 在 3~5 倍正常值上限 (ULN) 或总胆红素 (TBIL) 在 1.5~3 倍 ULN	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	3~4 级, AST 或 ALT>5 倍 ULN, 或 TBIL>3 倍 ULN	永久停药
肾炎	2~3 级血肌酐升高	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级血肌酐升高	永久停药
内分泌疾病	症状性 2~3 级甲状腺功能减退, 2~3 级甲状腺功能亢进、2~3 级垂体炎、2 级肾上腺功能不全 3 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级甲状腺功能减退 4 级甲状腺功能亢进 4 级垂体炎 3~4 级肾上腺功能不全 4 级高血糖症或 1 型糖尿病	永久停药
皮肤不良反应	3 级	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级, 史蒂文斯-约翰逊综合征 (SJS) 或中毒性表皮坏死松解症 (TEN)	永久停药
血小板减少症	3 级	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级	永久停药
其他免疫相关性不良反应	3~4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 2~3 级胰腺炎 2 级心肌炎 2~3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	暂停给药,直至不良反应恢复至 0~1 级
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性胰腺炎 3~4 级心肌炎	永久停药

	3~4级脑炎 4级首次发生的其他免疫相关性不良反应	
复发或持续的不良反应	复发性3~4级（除外内分泌疾病） 末次给药后12周内2~3级不良反应 未改善到0~1级（除外内分泌疾病） 末次给药后12周内糖皮质激素未能降至 $\leq 10\text{mg/天}$ 的强的松等效剂量	永久停药
输液反应	2级	降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察
	3~4级	永久停药

附表2 反应性毛细血管增生症分级标准和治疗建议

分级	临床表现	治疗建议
1级	单个最大直径 $\leq 10\text{mm}$ ，伴或不伴破溃出血	继续用药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可采用局部压迫止血治疗
2级	单个最大直径 $> 10\text{mm}$ ，伴或不伴破溃出血	继续用药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可局部压迫止血，或采取局部治疗措施，如激光或手术切除等。避免破溃处感染
3级	呈泛发性，可以并发皮肤感染，可能需要住院治疗	暂停用药，待恢复至 $\leq 1$ 级后恢复给药，易摩擦部位可用纱布保护，避免出血。破溃出血者可局部压迫止血，或采取局部治疗措施如激光或手术切除等，并发感染者给予抗感染治疗
4级	多发和泛发，威胁生命	永久停药
5级	死亡	