

• 综 述 •

临床视角下抗肿瘤药物特殊用法的合理性研究进展

刘婧琳, 宋晓坤*, 张 洁

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心
药学部, 天津 300060

摘 要: 恶性肿瘤已成为全球第二大死亡原因, 药物治疗是肿瘤治疗的重要手段之一。随着肿瘤治疗理念和临床实践的快速推进, 抗肿瘤药物已经不只局限于传统的细胞毒性药物, 以细胞受体、关键基因调控分子为靶点的新型抗肿瘤药物已应用于临床; 在应用上, 药品说明书往往滞后于临床实践, 严格遵循药品说明书中的传统用法已无法满足肿瘤治疗实践的需求, 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。因此, 在充分理论和实践证据支持的基础上对抗肿瘤药物超说明书用法、含新型抗肿瘤药物联合用法以及妊娠期癌症用药等特殊用法进行综述, 以期临床规范用药提供参考。

关键词: 新型抗肿瘤药物; 超说明书用药; 联合用药; 妊娠期; 合理用药

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-1076-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.043

Advance in the rationality of unconventional application of anti-tumor drugs from clinical perspective

LIU Jing-lin, SONG Xiao-kun, ZHANG Jie

Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer,
Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Malignant tumor has become the second leading cause of death in the world and drug therapy is one of the important means of tumor treatment. With the rapid development of tumor therapy concept and clinical practice, anti-tumor drugs are not limited to traditional cytotoxic drugs. New anti-tumor drugs targeting cell receptors and key gene regulatory molecules have been applied in clinical practice. Drug instructions often lag behind clinical practice. The traditional usage of drug instructions can no longer meet the needs of oncology treatment practice and some usages with high level evidence-based medicine evidence are not clearly stipulated in drug instructions in time. Therefore, on the basis of sufficient theoretical and practical evidence support, the off-label use of anti-tumor drugs, the combined use of new anti-tumor drugs, and the special use of cancer drugs in pregnancy were reviewed in order to provide reference for rational drug use.

Key words: new anti-tumor drug; off-label drug use; drug combination; pregnancy; rational drug use

近年来, 随着人们对肿瘤微环境、免疫学、分子生物学领域的深入研究, 以及基因工程技术的进步, 抗肿瘤药物已经不只局限于传统的细胞毒性药物, 以细胞受体、关键基因调控分子为靶点的新型抗肿瘤药物已应用于临床^[1-2]。肿瘤治疗理念不断提升、药品临床试验快速推进, 严格遵循药品说明书中的传统用药方法已无法满足肿瘤治疗实践的需

求, 肿瘤临床显示多途径和方法已逾越固有范围之外^[3]。因此, 根据临床的实际需求, 以尽可能提高疗效、减少药物毒副反应为目标, 在充分的理论和实践证据支持的基础上, 总结传统治疗药物和新型抗肿瘤药物的一些特殊用法, 主要包括超药品说明书用药(超说明书用药)、含新型抗肿瘤药物联合用药和妊娠期癌症用药等药物特殊用法进行合理

收稿日期: 2020-12-24

作者简介: 刘婧琳(1988—), 女, 天津人, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: nk_liujinglin@126.com

*通信作者: 宋晓坤, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: xiaokun18@hotmail.com

评判,遵循循证医学进行规范化用药,可有望提高肿瘤治疗效果。基于此,笔者以“新型抗肿瘤药物”“超说明书用药”“联合用药”“妊娠期用药”“new anti-tumor drug”“off-label drug use”“drug combination”“drug safety during pregnancy”为关键词,在万方数据库、中国知网、Web of Science、PubMed 等数据库中组合查询 2014 年 1 月—2020 年 12 月发表的相关文献,共检索到相关文献 4 374 篇,排除内容不相关、重复文献和无法获取全文的文献后,共得到文献 39 篇,同时结合相关专业书籍、国内外抗肿瘤药物临床实践指南、药品说明书对目前临床超常规应用的抗肿瘤药物超说明书用法、含新型抗肿瘤药物联合用药的安全性和妊娠期癌症用药进行归纳总结,分析应用合理性,以期为促进临床合理用药及后续深入研究提供参考。

1 抗肿瘤药物超说明书用法

超药品说明书用药又称“药品未注册用法”,即药品使用的适应证、剂量、适用群体和给药途径等不在药监部门批准的说明书范围之内的用法,此外还包括禁忌症下用药等^[2]。由于药物上市前研究范围受到局限,药品生产企业未及时进行安全性和

有效性的证据更新和完善药品说明书,导致药品说明书信息滞后于临床实践,无法满足特殊疾病和特定人群的治疗需求,因此,超说明书用药在临床中往往是不可避免的,甚至有时会成为挽救生命的唯一手段^[3]。本文总结的抗肿瘤药物超说明书用法共涉及 25 个药品品种、85 种超说明书用药项目,超说明书内容涉及超适应证、超用药方案、超给药途径、超治疗线数、超给药剂量等。超说明书用药项目主要集中在超适应证方面,共有 71 项,超用药方案共有 2 项,超给药途径有 3 项,超治疗线数共有 2 项,超给药剂量共有 7 项。其中有 10 项超说明书用药方案得到美国食品药品监督管理局(FDA)批准,80 项得到《NCCN 临床实践指南》、《ESMO 临床实践指南》等权威指南的支持,所有超说明书用药项目研究均有 SCI 或权威杂志研究数据支持。

1.1 超适应证用药

超适应证用药中,涉及烷化剂、植物药及其衍生物、抗生素、抗代谢、蛋白酶体抑制剂和单克隆抗体等 6 大类 16 种共 71 项超适应证用药,根据 Micromedex 进行 Thomson 分级,并对有效性、推荐等级和证据强度分级划分。见表 1。

表 1 抗肿瘤药物超适应证用法
Table 1 Classification of over indication of anti-tumor drugs

药品类别	药品名称	超说明书用法内容	依据			Thomson 分级		
			FDA	指南	文献	有效性	推荐等级	证据强度
烷化剂	奥沙利铂	卵巢癌 ^[4] 、膀胱癌 ^[5] 、胰腺癌 ^[6]	√	√	√	Class II a	Class II a/II b	Category B
	苯达莫司汀	霍奇金淋巴瘤 ^[7]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	达卡巴嗪	子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
植物药及其衍生物	长春瑞滨	恶性胸膜间皮瘤 ^[9] 、霍奇金淋巴瘤 ^[7] 、软组织肉瘤 ^[10] 、小细胞肺癌 ^[11]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class II a	Class a/II b	Category B
	多西他赛	骨癌 ^[12] 、软组织肉瘤 ^[10] 、小肠腺癌 ^[13]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		膀胱癌 ^[5]	√	√	√	Class II a	Class II a/II b	Category B
		胰腺癌 ^[6]	√	√	√	Class II a	Class II b	Category B
		子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class II b	Class II b/III	Category B
	伊立替康	横纹肌肉瘤 ^[10] 、宫颈癌 ^[14] 、骨癌 ^[12] 、肝胆管癌 ^[15] 、小肠腺癌 ^[13]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		食管癌 ^[16]	√	√	√	Class II a	Class II a/II b	Category B
		胰腺癌 ^[6]	√	√	√	Class I	Class I/II a	Category A
	紫杉醇	皮肤黑色素瘤 ^[17] 、小肠腺癌 ^[13] 、小细胞肺癌 ^[11] 、阴茎癌 ^[18]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		头颈部肿瘤 ^[19]	√	√	√	Class II a	Class a/II b	Category B
		子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class I	Class I/II a	Category B

续表 1

药品类别	药品名称	超说明书用法内容	依据			Thomson 分级		
			FDA	指南	文献	有效性	推荐等级	证据强度
抗生素	白蛋白结合型紫杉醇	宫颈癌 ^[14] 、膀胱癌 ^[5] 、葡萄膜黑色素瘤 ^[20] 、小肠腺癌 ^[13] 、子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		肝胆管癌 ^[15] 、皮肤黑色素瘤 ^[17]	√	√	√	Class II a	Class II b	Category B
	放线菌素 D	卵巢癌 ^[4]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	多柔比星脂质体	多发性骨髓瘤 ^[21]	√	√	√	Class I	Class I	Category A
		弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ^[22] 、外周 T 细胞淋巴瘤 ^[23] 、子宫肿瘤 ^[8] 、霍奇金淋巴瘤 ^[7]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
抗代谢	吉西他滨	恶性胸膜间皮瘤 ^[9] 、骨癌 ^[12] 、霍奇金淋巴瘤 ^[7] 、外周 T 细胞淋巴瘤 ^[23] 、小细胞肺癌 ^[11] 、小肠腺癌 ^[13] 、子宫肿瘤 ^[8]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		皮肤纤维肉瘤 ^[24] 、肾癌 ^[25]	√	√	√	Class II a	Class II b	Category B
		头颈部肿瘤 ^[19]	√	√	√	Class I	Class I / II a	Category A
蛋白酶体抑制剂	硼替佐米	外周 T 细胞淋巴瘤 ^[23]	√	√	√	Class II a	Class II b	Category B
单克隆抗体	贝伐珠单抗	成人复发性胶质母细胞瘤 ^[26]	√	√	√	Class I	Class I	Category A
		恶性胸膜间皮瘤 ^[9]	√	√	√	Class I	Class I / II a	Category B
		肝胆管癌 ^[15] 、软组织肉瘤 ^[10] 、头颈部肿瘤 ^[19] 、小肠腺癌 ^[13]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	利妥昔单抗	霍奇金淋巴瘤 ^[7]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	西妥昔单抗	非小细胞肺癌 ^[27]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	纳武利尤单抗	恶性胸膜间皮瘤 ^[9] 、葡萄膜黑色素瘤 ^[20] 、小肠腺癌 ^[13] 、小细胞肺癌 ^[11]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
		肝胆管癌 ^[15]	√	√	√	Class I	Class I	Category A
		霍奇金淋巴瘤 ^[7]	√	√	√	Class II a	Class II b	Category B
		膀胱癌 ^[5]	√	√	√	Class I	Class II a	Category A
		皮肤黑色素瘤 ^[17]	√	√	√	Class I	Class I / II a	Category A
		肾癌 ^[25]	√	√	√	Class II a	Class I / II a	Category B
		头颈部肿瘤 ^[19]	√	√	√	Class II a	Class I / II b	Category B

超适应证中所收录的用法均为药品适应证在批准的上市药品说明书适应证范围之外,各个超适应证用法均通过国内外 II 期或 III 期标准化临床试验研究,结合循证医学对临床证据的评估分析,收录于国内外权威指南。值得注意的是,贝伐珠单抗用于成人复发性胶质母细胞瘤的超适应证用法已纳入 FDA 上市药品说明书中;FDA 于 2017 年批准纳武利尤单抗用于在索拉非尼治疗或治疗后进展的肝细胞癌患者,临床使用时可参考借鉴。

1.2 超用药方案

超用药方案方面所收录的用法为单药或联合

用药中整体用药方案的变化,即单种或多种药物同时进行的剂量、频率或用药顺序的调整。两项超用药方案中,重组人血管内皮抑制素持续静脉泵入方案为应用便携式微量输液泵连续 7 d 静脉泵入,使血药浓度维持更加平稳,对多种实体瘤都具有显著抗肿瘤血管生成作用,治疗依从性明显优于连续给药 14 d 的传统方式。国内文献对此种用法多有报道,目前国内已临床使用^[28];FDA 已批准利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺(FCR 方案)用于年龄小于 65 岁无明显并发症的慢性淋巴细胞白血病,该方案显著改善患者无进展生存率和总生存率^[29]。

1.3 超给药途径

超给药途径方面所收录的用法为超出说明书范围的临床给药途径。3 项超给药途径方案中, 培美曲塞二钠经 Ommaya 囊脑室内给药相较于反复腰椎穿刺给药, Ommaya 囊操作安全、便捷, 利于重复推送脑脊液、监测药物浓度和肿瘤指标动态变化; 药物可随脑脊液循环均匀分布于中枢神经的各个部位, 药物浓度可达到同等剂量经腰椎穿刺给药的 10 倍^[30]。硼替佐米皮下注射给药已获 FDA 批准, 国内已在临床应用。目前获批的皮下注射和静脉注射两种给药方式中, 药物配置浓度有所不同, 皮下注射给药应使用 1.4 mL 生理盐水配制 2.5 mg/mL 的药物溶液; 静脉注射给药应使用 3.5 mL 生理盐水配制为 1 mg/mL 的药液, 临床应用和审方时都要对此给予足够重视^[23]。国内外文献研究表明, 贝伐珠单抗可腹腔灌注用于卵巢癌恶性腹水、胸腔灌注用于晚期癌症的恶性胸腔积液、心包内给药用于转移癌恶性心包积液, 目前国内已用于临床^[31-33]。

1.4 超治疗线数

超治疗线数中所收录的用法为后线治疗方案变为前线治疗方案。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 类的代表性药物厄洛替尼、吉非替尼的国内说明书对这两种药物的适应证为既往接受过化学治疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌, 而 FDA 已批准该两种药物用于 EGFR 阳性突变的晚期非小细胞肺癌亚洲患者的一线治疗方案。目前大量研究已证实 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌相比化疗, 可提高无进展生存期^[27]。

1.5 超给药剂量

超给药剂量方案中收录的用法为超出说明书剂量范围的临床用法。涉及烷化剂、植物药及其衍生物、抗生素和抗代谢等 4 大类共 7 项超剂量方案, 见表 2。药物的毒副作用需要采取相应方法予以监测和减缓: 环磷酰胺的代谢产物对尿路有刺激性, 大剂量给药时应水化、利尿, 同时给予美司钠, 并密切关注肝肾功能, 及时调整治疗剂量^[34]。大剂量异环磷酰胺联合甲氨蝶呤、顺铂和阿霉素用于骨肉瘤新辅助化疗, 可提高患者的手术机会。异环磷酰胺可导致出血性膀胱炎, 应使用尿路保护剂美司钠解毒^[35]; 大剂量依托泊苷^[36]、吉西他滨用于自体造血干细胞移植前的用药方案克服了放化疗对正常组织和造血干细胞的毒性, 明显提高疗效。其中吉西他滨采用 10 mg/(min·m²) 固定速率滴注, 避免吉西他滨长时间暴露和骨髓瘤细胞内激活酶饱和^[6, 39]; 指南中支持放线菌素 D 在治疗儿童横纹肌肉瘤中, 小于 1 岁的儿童用药剂量为 0.025 mg/kg, 1 岁以上儿童用药剂量为 0.045 mg/kg, 但该药的剂量上限为 2.5 mg, 超剂量使用过程中需引起重视^[10, 37]; 甲氨蝶呤相关代谢酶基因存在多态性, 大剂量给药血药浓度易受诸多因素影响, 给药前后涉及到水化、碱化、亚叶酸钙解救、尿 pH 值监测, 输注时间、出入量记录等, 治疗指数低, 毒性大, 可能引发肾毒性、骨髓抑制, 用药风险极高, 需要进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)^[40]。以上超给药剂量用法在临床监护中应注意用药过程中的个体差异, 制定应急预案, 必要时立即对症处置, 应广泛开展基因检测和 TDM。

表 2 抗肿瘤药物超给药剂量用法

Table 2 Classification of overdose of anti-tumor drugs

药品类别	药品名称	超说明书用法内容	依据			Micromedex 分级		
			FDA	指南	文献	有效性	推荐等级	证据强度
烷化剂	环磷酰胺	50~60 mg/kg ^[34]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	异环磷酰胺	15 g/m ² ^[35]		√	√	Class II a	Class II a	Category B
植物药及其衍生物	依托泊苷	2.4 g/m ² ^[36]			√	Class II a	Class II b	Category B
抗生素	放线菌素 D	45 μg/kg (最大剂量 2.5 mg) ^[10, 37]		√	√	Class II a	Class II a	Category B
抗代谢	阿糖胞苷	2~3 g/m ² ^[38]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B
	吉西他滨	静脉固定速率滴注: 1 875 mg/m ² 或 10 mg/(min·m ²) ^[6, 39]		√	√	Class II a	Class II b	Category B
	甲氨蝶呤	>500 mg, 常用 12 g/m ² ^[40]	√	√	√	Class II a	Class II a	Category B

2 含新型抗肿瘤药物的联合用药方案

传统细胞毒性抗肿瘤药的联合用药方案已较为成熟^[41]，而肿瘤靶向和免疫疗法的迅速发展促进大量新型抗肿瘤药物问世，含新型抗肿瘤药物联合用药方案目前仍处于探索阶段；临床批准的靶向抗肿瘤抗体药物主要包括单克隆抗体药物、抗体偶联药物、双特异性抗体药物和靶向免疫检查点药物。不同作用机制的药物合理联用可以增强疗效。临床应用中应注意肿瘤的异质性，根据药物作用机制、基因表型谨慎选择合理的联用方案。因此对新型抗肿瘤药物之间或与传统细胞毒药物联合给药方案的给药顺序、间隔时间、机制和依据等进行了总结。

2.1 传统化疗药物联用新型抗肿瘤药物

吉非替尼与多西他赛在联用中，吉非替尼在多西他赛给药同时或之后给予可消除多西他赛对细胞周期的抑制作用^[42]；CHOP 方案（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）与利妥昔单抗联用时，先给予利妥昔单抗，可恢复耐药细胞对化疗药物的敏感性，提高 CHOP 方案的肿瘤细胞杀伤率；西妥昔单抗与伊立替康在联用中，细胞因子释放综合征（CRS）一般发生在滴注西妥昔单抗后的 1 h 内，在此期间应严密监护输液相关反应，并在滴注结束 1 h 无严重不良反应后再给予伊立替康；帕妥珠单抗/曲妥珠单抗与紫杉类药物联用时，应先给予帕妥珠单抗/曲妥珠单抗，若患者出现严重超敏反应，应立即停止输注，且永久停药^[43]。而帕妥珠单抗/曲妥珠单抗与蒽环类药物联用时，由于蒽环类药物具有心脏毒性，在完成蒽环类药物化疗后和首次接受帕妥珠单抗/曲妥珠单抗治疗前，左心室射血分数（LVEF）需 $\geq 50\%$ ；纳武利尤单抗与铂类联用时，铂类药物可通过改变肿瘤微环境的免疫抑制状态，增加机体对肿瘤的免疫反应，提高肿瘤免疫治疗的临床疗效^[44]。

2.2 新型抗肿瘤药物间联用

血管内皮生长因子（VEGF）类药物与 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 抑制剂相互联用中，抗 VEGF 单抗能降低内皮细胞上黏附因子的表达与免疫检查点药物可产生协同效应^[41]；丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）类药物与 CTLA-4 抑制剂联用中，MAPK 通路药物能显著增加肿瘤内 T 细胞浸润，从而抵抗肿瘤细胞的免疫逃逸^[42, 45]；EGFR-TKI 类药物与 PD-1/PD-L1 抑制剂联用时，EGFR-TKI 可激活非小细胞肺癌细胞中 PD-L1 高表达，抵抗肿瘤细胞免疫

逃逸^[42, 45]；帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联用具有协同作用，联合用药比单独用药提供了更有效的 HER-2 信号传导阻断作用，联用中应序贯用药，先后顺序均可^[43]。CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂联用中，CTLA-4 抑制剂可有诱导 PD-L1 在抗肿瘤微环境的表达，增加 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗获益机会^[46-47]。

3 妊娠期癌症用药

妊娠期肿瘤患者用药在特殊人群中最为引人关注，化学治疗挑战性大，对治疗合理性的研判最为迫切。孕妇中癌症发病率为 0.05%~0.1%，妊娠常见肿瘤有宫颈癌、卵巢癌、外阴和阴道癌、乳腺癌、淋巴瘤等。FDA 依据药物对胎儿的危害性将妊娠用药分为 A、B、C、D、X，共 5 个级别，危害程度随级别递增。用于癌症治疗的化疗药物均为 D 级或 X 级，致畸作用风险高。妊娠期化疗的目的是在不伤害胎儿的同时给予患者最适合的治疗。孕期的生理变化会通过改变药物的分布、代谢和排泄影响疗效。研究表明，铂类药物（顺铂、卡铂）、蒽环类药物（多柔比星、表柔比星和柔红霉素等）、紫杉烷类（紫杉醇、多西他赛）药物在妊娠期使用相对安全。

妊娠期抗肿瘤药物使用须权衡疗效、胎儿发育的影响。孕早期是器官形成的时期，应避免低相对分子质量和高脂溶性的药物，绝对禁止使用细胞毒性药物，以防止流产、胎儿畸形和死亡的发生。系统化疗的支持性建议为：在妊娠的前 3 个月禁止化疗，以避免干扰胎儿器官发育。因为妊娠早期用药与 10%~20% 重大畸形的风险相关。延迟到妊娠中期化疗会大大提高胎儿的安全性。怀孕 14 周后，可以使用一些化疗药物，包括紫杉烷、铂类药物、蒽环类药物、依托泊苷和博来霉素。相关研究发现，在妊娠中后期进行化疗，胎儿出生畸形率与普通人群相当，证明了妊娠中后期化疗的相对安全性。分娩前最后一次化疗不宜超过 35 周。保证最后 1 个化疗周期和分娩之间有 3 周的窗口期，以便胎儿体内的化疗药物通过母体血液循环充分代谢消除，避免残留体内导致胎儿骨髓抑制。化疗药物的给药剂量应以实际体质量为基础，给药剂量应与非妊娠患者相同^[48]；妊娠期禁止使用抗血管内皮生长因子和其他抗血管生成药物，应避免靶向和激素治疗。有研究表明，曲妥珠单抗在妊娠中晚期使用出现少羊水、无羊水的情况，而在孕早期使用则没有这种现象。若有强用药指征，曲妥珠单抗在严密监护下，

短期用于晚期转移性乳腺癌患者。目前缺乏对拉帕替尼、帕妥珠单抗等其他靶向药物的临床研究,在得到足够可靠的临床数据之前,要避免在妊娠期使用。必要时可使用甲氧氯普胺、5-HT₃拮抗剂、雷尼替丁、质子泵抑制剂、甲基强的松龙、强的松龙或氢化可的松等药物^[48-49]。因此对妊娠相关癌症类型和推荐的系统化疗方案分别进行了总结。

3.1 宫颈癌

宫颈癌是妊娠期间诊断的最常见的恶性肿瘤之一,妊娠发病率为1:(2 000~10 000)。有研究支持将紫杉烷,特别是紫杉醇与铂衍生物联合使用作为化疗方案。尽管有越来越多的数据支持怀孕中期和晚期的患者使用紫杉烷类药物,但其使用仍然存在争议;也有研究支持将紫杉醇用于该类患者的新辅助化疗方案中。目前该类患者的推荐用药方案为紫杉醇联合卡铂(TC方案):紫杉醇 150~175 mg/m²,卡铂 AUC=4~5,静脉滴注,每3~4周重复该方案,共1~3个疗程^[50]。

3.2 卵巢癌

卵巢癌是妊娠期诊断的第5大常见恶性肿瘤,应根据胎龄、疾病分期来决定治疗方案。妊娠期卵巢癌患者与非妊娠期卵巢癌患者预后相似,疾病分期是最重要的预后因素。在早期阶段,最好在怀孕16周后采取手术治疗;中期阶段可开始进行化疗。在晚期疾病中,即使在怀孕期间也可以进行新辅助化疗。此类疾病的推荐采用TC方案:紫杉醇 135~175 mg/m²,卡铂 AUC=5~7.5,静滴,3周为1个周期;非上皮性卵巢癌患者应采用博来霉素、依托泊苷和顺铂联合方案(BEP方案):博来霉素 15 mg/d,依托泊苷 70~100 mg/(m²·d),顺铂 20 mg/(m²·d),3周为1个周期^[51]。

3.3 外阴和阴道癌

外阴和阴道癌是一种罕见的妇科恶性肿瘤,发病率为3.6/10万人。妊娠期外阴和阴道癌最常见的组织学亚型是鳞状细胞癌(80%~90%),其次是肉瘤、腺癌和黑色素瘤。顺铂、紫杉醇和5-氟尿嘧啶(5-FU)是治疗最常用的3种化疗药物。化疗通常采用顺铂/紫杉醇/氟尿嘧啶联合方案(TFP方案):顺铂 75~100 mg/m²,紫杉醇 175 mg/m²,氟尿嘧啶 500~750 mg/m²,3周为1个周期^[52-53]。

3.4 乳腺癌

乳腺癌是孕妇最常见的恶性肿瘤,妊娠相关乳腺癌的患病率高达0.04%,可能原因是生育年龄推

迟、乳腺癌发病率向年轻化趋势发展。抗HER2药物在妊娠期是禁忌。此类疾病的推荐化疗方案为:环磷酰胺/阿霉素/氟尿嘧啶(FAC方案),环磷酰胺 500 mg/m²,阿霉素 50 mg/m²,氟尿嘧啶 500 mg/m²,21 d为1个周期;环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶(FEC方案),环磷酰胺 500 mg/m²,表柔比星 50 mg/m²,氟尿嘧啶 400 mg/m²,28 d为1个周期^[54]。

3.5 淋巴瘤

数据表明,霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤分别占妊娠期恶性病变的5%~6%。对于妊娠期确诊为淋巴瘤的患者来说,是否立即进行治疗的相关因素有胎儿、母体、病变相关因素,其中最重要的是确诊时的妊娠月龄、病变分期、病变的侵袭性、有无危及生命的症状。有研究表明如果延迟治疗不影响母体的预后,可延迟至妊娠前3个月之后治疗;对于部分患者来说,也可延迟至产后治疗。妊娠期霍奇金淋巴瘤患者的推荐化疗方案为阿霉素/博来霉素/长春花碱/达卡巴嗪(ABVD方案):阿霉素 25 mg/m²,博来霉素 10 mg/m²,长春花碱 6 mg/m²,达卡巴嗪 375 mg/m²,28 d为1个周期;妊娠期非霍奇金淋巴瘤患者的推荐方案为环磷酰胺/长春新碱/泼尼松(CVP方案):环磷酰胺 750 mg/m²,长春新碱 1.4 mg/m²,泼尼松 40 mg/m²,21 d为1个周期;或环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/泼尼松(CHOP方案):环磷酰胺 750 mg/m²,多柔比星 50 mg/m²,长春新碱 1.4 mg/m²,泼尼松 100 mg,21 d为1个周期^[55]。

4 结语

针对超说明书给药方法,临床应谨慎选用、严格监控,根据治疗获益调整治疗方案,必要时应在实验室监测依据的指导下进行。专业机构应根据最新临床研究、药品上市后真实世界的研究证据及时更新超说明书用药指南或专家共识;国家有关部门和制药企业应积极开展药品说明书的修订工作,为临床合理用药提供有力依据。合理适宜的联合用药可以相互协同、避免耐药、提高疗效。肿瘤的分子靶向治疗和免疫治疗极大改变了我们对肿瘤的认识,为肿瘤治疗找到了新的可能,赋予了新的内涵。含新型抗肿瘤药物的合理联用包括药物组合的选择、联合时机的合理安排。使用时要明确病理组织学诊断,评估肿瘤发生的病理类型、分化程度、基因表达、受体情况和进展趋势。对有明确靶点的药物须进行基因检测后使用并严格遵循适应证用药,

同时应对总生存期、客观缓解率、疾病无进展生存期等治疗获益指标进行谨慎评估,并进行药物经济学评价;针对妊娠期患者用药争议和挑战并存,必须权衡胎儿暴露风险和母体获益,合理把握治疗方向和用药选择。应在遵循伦理学的规范指导下客观评估对胎儿的潜在风险。对于有强烈生育意愿的患者要如实告知用药风险,充分遵循患者知情同意原则,并应做好用药监测和跟踪观察。临床药师应紧跟研究前沿,不断强化自身专业技能,与医师、护理人员协同配合,广泛开展科学、规范、严谨的临床试验,积极参与临床用药,提高药学服务水平,实现精准、合理用药,进一步提高肿瘤治愈率和患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Aronson J K, Ferner R E. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(12): 2615-2625.
- [2] 崔学艳, 时银萍, 时海燕, 等. 超说明书用药管理及药学服务模式探讨 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(9): 751-754.
- [3] 刘鑫, 唐彦, 张波, 等. 超说明书用药在罕见病治疗领域的应用现状 [J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(9): 685-690.
- [4] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Ovarian Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2019: OV-C1-9.
- [5] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Bladder Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2019: BL-D1-2.
- [6] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Pancreatic Adenocarcinoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: PANC-F1-7.
- [7] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Hodgkin Lymphoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: HODG-B1-4.
- [8] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Uterine Neoplasms [S]. Washington: NCCN®, 2019: UTSARC-C.
- [9] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Malignant Pleural Mesothelioma [S]. Washington: NCCN®, 2019: MPM-A1-2.
- [10] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Soft Tissue Sarcoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: SARC-F1-7.
- [11] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Small Cell Lung Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2019: SCL-E1-3.
- [12] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Bone Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2020: BONE-B1-5.
- [13] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Small Bowel Adenocarcinoma [S]. Washington: NCCN®, 2020: SBA-D1-7.
- [14] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Cervical Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2020: CERV-F1-2.
- [15] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Hepatobiliary Cancers [S]. Washington: NCCN®, 2019: MS45-51.
- [16] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Esophageal and Esophagogastric Junction [S]. Washington: NCCN®, 2019: ESOPH-F1-13.
- [17] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Cutaneous Melanoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: ME-I1-5.
- [18] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Penile Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2019: PN-D1-4.
- [19] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Head and Neck Cancers [S]. Washington: NCCN®, 2020: SYST-A1-6.
- [20] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Uveal Melanoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: UM-C1-3.
- [21] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Multiple Myeloma [S]. Washington: NCCN®, 2020: MS-33.
- [22] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Diffuse Large B-Cell Lymphoma [S]. Washington: NCCN®, 2019: BCEL-C1-4.
- [23] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Peripheral T-Cell Lymphomas [S]. Washington: NCCN®, 2019: TCEL-B1-5.
- [24] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Dermatofibrosarcoma Protuberans [S]. Washington: NCCN®, 2019: MS-4.
- [25] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Kidney Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2020: UPDATES.
- [26] Liang S L, Fan X, Zhao M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4527-4535.
- [27] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Non-Small Cell Lung Cancer [S]. Washington: NCCN®, 2019: MS-45.
- [28] Zhang C, Deng W Y, Li N, et al. Clinical observation and therapeutic evaluation of intravenous pump of recombinant human endostatin combined with TP regimen in treating patients with advanced ovarian cancer [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(3): 158-162.

- [29] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma [S]. Washington: NCCN®, 2020: CSLL-D1-6.
- [30] 林永娟, 李会颖, 黄明敏, 等. 经 Ommaya 囊脑室内注射培美曲塞治疗非小细胞肺癌软脑膜转移 1 例及文献回顾 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(8): 546-550.
- [31] Chen D W, Song X Y, Shi F, *et al.* Greater efficacy of intracavitary infusion of bevacizumab compared to traditional local treatments for patients with malignant cavity serous effusion [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35262-35271.
- [32] Jiang L X, Li P, Gong Z H, *et al.* Effective treatment for malignant pleural effusion and ascites with combined therapy of bevacizumab and cisplatin [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1313-1318.
- [33] Chen D W, Zhang Y, Shi F, *et al.* Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats malignant pericardial effusion in advanced cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52436-52441.
- [34] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 105-118.
- [35] Casali P G, Bielavk S, Abecassis N, *et al.* Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv79-iv95.
- [36] Carceller F, Hirsch S G, Khabra K, *et al.* High-dose etoposide and cyclophosphamide in adults and children with primary refractory and multiply relapsed acute leukaemias: The Royal Marsden experience [J]. *Leuk Res*, 2019, 85: 106-217.
- [37] Raney R B, Walterhouse D O, Meza J L, *et al.* Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1312-1318.
- [38] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, *et al.* Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v69-v82.
- [39] Nieto Y, Thall P F, Valdez B C, *et al.* Phase II trial of high-dose gemcitabine/busulfan/melphalan with autologous stem cell transplantation for primary refractory or poor-risk relapsed hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8): 1602-1609.
- [40] Howard S C, McCormick J, Pui C H, *et al.* Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.
- [41] 王程程, 彭媛, 陈芙蓉, 等. 肿瘤联合化疗与用药顺序 [J]. 中国药房, 2013, 24(26): 2470-2472.
- [42] Hughes P E, Caenepeel S, Wu L C. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476.
- [43] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则: 2020 年版 [EB/OL]. [2021-04-06]. http://wsj.yueyang.gov.cn/11129/11136/content_1784240.html
- [44] Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello L, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319.
- [45] Akbay E A, Koyama S, Carretero J, *et al.* Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363.
- [46] Wolchok J D, Kluger H, Callahan M K, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133.
- [47] Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune checkpoint inhibitors: an introduction to the next generation cancer immunotherapy [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56 (2): 157-169.
- [48] Amant F, Berveiller P, Boere I A. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1601-1612.
- [49] 储悄悄, 刘韬, 黄红兵. 妊娠期抗肿瘤药物的使用 [J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(4): 269-274.
- [50] Zagouri F, Korakiti A M, Zakopoulou R, *et al.* Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101885.
- [51] Fruscio R, Haan J, Calsteren K V, *et al.* Ovarian cancer in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41: 108-117.
- [52] Matsuo K, Whitman S A, Blake E A, *et al.* Feto-maternal outcome of pregnancy complicated by vulvar cancer: a systematic review of literature [J]. *Eur J Obstet Gynecol*, 2014, 179: 216-223.
- [53] Soo-hoo S, Luesley D. Vulval and vaginal cancer in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016, 33: 73-78.
- [54] Alfasi A, Ben-aharon I. Breast cancer during pregnancy-current paradigms, paths to explore [J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1-16.
- [55] Pinnix C C, Ramirez M M, Samaniego F. Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1065-1069.