· 医院药学 ·

2015—2017年辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的使用情况分析

刘倩, 刘广宣, 裴晓峰

辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042

摘要: 目的 了解并分析 2015—2017 年辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的临床应用及用药趋势, 评价其合理性, 为麻醉药品的规范管理和合理应用提供参考。方法 采用 WHO 推荐的限定日剂量 (DDD) 法对 2015—2017 年辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的规格、销量、销售金额、用药频度 (DDDs)、日均费用 (DDC) 和排序比 (B/A) 等进行统计分析。结果 门诊麻醉药品的用量和销售金额逐年上升, 结构日趋合理。盐酸羟考酮控释片和硫酸吗啡控释片的用量和 DDDs 逐年递增; 芬太尼透皮贴剂和盐酸吗啡控释片的 DDDs 排序逐年下降。盐酸羟考酮控释片的 DDC 值最高, 磷酸可待因片、阿片片和盐酸布桂嗪片的 DDC 值最低。2017 年除盐酸吗啡片 (30 mg) 和盐酸羟考酮控释片 (10 mg) 外, 其他药物的 B/A 值均接近 1.00。结论 辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的使用情况较为合理, 但仍需加强管理。

关键词: 麻醉药品; 销售金额; 用药频度; 日均费用; 排序比

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)02-0521-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.055

Analysis on usage of narcotic drugs in outpatient department of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017

LIU Qian, LIU Guang-xuan, PEI Xiao-feng

Department of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To understand and analyze the clinical application and the trend of drug use of narcotic drugs in outpatient department of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017, and to evaluate its rationality and provide a reference for the standardized management and reasonable application of narcotic drugs. **Methods** The specifications, sales volume, consumption sum, frequency of drug use (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio (B/A) of narcotic drugs in outpatient department of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017 were analyzed statistically according to the WHO-recommended DDD (defined daily dose) method. **Results** Consumption amount and sum of narcotic drugs in outpatient increased year by year, with the structure becoming more and more reasonable. The dosage and DDDs of Oxycodone Hydrochloride Controlled-release Tablets and Morphine Sulfate Controlled-release Tablets increased year by year, while DDDs of Fentanyl Transdermal Patches and Morphine Hydrochloride Modified-release Tablets decreased year by year. DDC of Oxycodone Hydrochloride Controlled-release Tablets was the highest, while DDC of Codeine Phosphate Tablets, Opium Tablets, and Bucinnazine Hydrochloride Tablets were the lowest. Except for Morphine Hydrochloride Tablets (30 mg) and Oxycodone Hydrochloride Controlled-release Tablets (10 mg), B/A of other narcotic drugs was next to 1.00. **Conclusion** The use of narcotic drugs in outpatient department of Liaoning Cancer Hospital is more reasonable, but still needs for strengthened management.

Key words: narcotic drugs; consumption sum; defined daily dose; average daily cost; drug sequence ratio

疼痛是癌症患者最常见的症状之一, 严重影响癌症患者的生活质量。初诊癌症患者疼痛发生率约为 25%; 晚期癌症患者的疼痛发生率为 60%~80%,

其中 1/3 患者为重度疼痛。癌症疼痛 (以下简称癌痛) 如果得不到缓解, 患者将感到极度不适, 可能会引起或加重患者的焦虑、抑郁、乏力、失眠、

收稿日期: 2018-09-13

作者简介: 刘倩, 女, 研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: blinky@163.com

食欲减退等症状,严重影响患者日常活动、自理能力、交往能力及整体生活质量。

世界卫生组织(WHO)关于癌症三阶梯镇痛治疗原则提出癌痛治疗的主要方法是药物镇痛治疗,而麻醉药品是癌痛治疗的主要药物。为此,国务院、卫生部先后颁布了《麻醉药品和精神药品管理条例》《麻醉药品、精神药品处方管理规定》《医疗机构麻醉药品、第一类精神药品管理规定》《麻醉药品临床应用指导原则》《癌症三阶梯止痛指导原则》《癌痛诊疗规范》等,对其使用和管理进行了严格的控制,促进麻醉、精神药品的合理使用。辽宁省肿瘤医院是辽宁省最大的肿瘤专科医院,具有较丰富的疼痛治疗药物使用经验,并成立了专门的癌痛门诊。以往也曾对本院的麻醉药品使用情况进行过分析^[1-2],但缺乏单纯针对门诊患者的数据,本研究对辽宁省肿瘤医院门诊患者的麻醉药品使用情况作以分析,旨在进一步加强门诊癌痛患者的管理,提高癌痛规范化治疗水平,改善对肿瘤患者的医疗服务,提高肿瘤患者生活质量,最大限度地解除癌症患者的疼痛折磨。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集辽宁省肿瘤医院 2015 年 1 月 1 日—2017 年 12 月 31 日门诊麻醉药品用药处方,采用手工检索及医院信息系统提供的各项数据,逐一统计麻醉药品处方中麻醉药品使用情况(药品名称、规格、用量及销售金额等)。此次调查共收集本院麻醉药品 6 个品种、13 个品规,所涉及麻醉药物均为片剂或贴剂,因本院为肿瘤专科医院,收录的患者均为肿瘤患者。

1.2 方法

采用 WHO 推荐的限定日剂量(DDD)分析法,对本院 2015—2017 年门诊癌痛患者病历资料中麻醉药品的使用频度(DDDs)、日均费用(DDC)和药品排序比(B/A)进行统计分析,从而评价麻醉药品的使用情况。根据《中华人民共和国药典临床用药须知》(2015 年版)^[3]及《新编药理学》(第 16 版)^[4]和药品说明书推荐的成人常用剂量,并结合本院的临床实际用药情况确定药品的 DDD 值。以 DDD 值作为药品利用动态的客观指标,并计算其 DDDs。DDDs 值越大,表示对该药的选择倾向性越大,反之对该药选择性越小;DCD 反映患者应用该药的日均费用,代表了该药的使用成本,DCD 值

越大,表示患者的经济负担越重。并通过药品销售总金额排序(B)与药品的 DDDs 排序(A)得出 B/A。此比值可反映购药与用药人数的同步性,其比值越接近 1.00,表示同步性越好,经济效益与社会效益相一致。若该比值越大,说明药品的价格越低、使用率高、日用药金额低。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DCD = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$

$B/A = \text{销售金额排序} / \text{DDDs 排序}$

1.3 统计学方法

将药品的销售总量、销售金额和 DDD 值录入 Excel 统计软件,计算出各种药品每年的 DDDs、DCD、B/A 等,最后进行排序比较。

2 结果

2.1 麻醉药品的销售金额

2015—2017 年门诊麻醉药品处方共涉及麻醉性镇痛药 6 种,2 种剂型(片剂和贴剂),销售金额共计 449.5 万元,每年分别以 24.9%、53.2% 的速度增长;3 年来麻醉药品的销售金额分别占癌痛药物的 55.5%、57.8%、67.1%。麻醉药品的销售金额见表 1。

表 1 麻醉药品的销售金额

Table 1 Consumption sum of narcotic drugs

年份	癌痛药物总金额/万元	麻醉药品		
		总金额/万元	比例/%	增长率/%
2015	194.7	108.0	55.5	
2016	233.4	134.9	57.8	24.9
2017	307.9	206.6	67.1	53.2
合计	736.0	449.5		

2.2 具体麻醉药品的用量和销售金额

门诊癌痛患者麻醉药品用量和销售金额逐年上升。在缓释剂型中,盐酸羟考酮控释片(10、40 mg)和硫酸吗啡控释片都有不同程度的增长,以盐酸羟考酮控释片(40 mg)的增长最为明显,其增长率高达 149.52%~169.99%,且在 2016 年和 2017 年的销售金额都排名第 1 位;而芬太尼透皮贴剂(4.2、8.4 mg)和盐酸吗啡控释片(30 mg)的销售数量和金额都在降低,芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)在 2015 年的销售金额最高,而在后两年下降到第 3 位。在短效剂型中,盐酸吗啡片(10、30 mg)用量在逐年升高,而其他增长不明显,且排名相对靠后。门诊癌痛患者麻醉药品的用量和销售金额见表 2。

表2 2015—2017年门诊疼痛患者麻醉药品的用量和销售金额

Table 2 Consumption amount and sum of narcotic drugs in cancer pain patients in outpatient from 2015 to 2017

药品名称	2015年			2016年				2017年			
	数量/片、贴	金额/元	排序	数量/片、贴	金额/元	排序	增长率/%	数量/片、贴	金额/元	排序	增长率/%
芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)	3 030	435 198.9	1	1 879	269 880.8	3	-37.99	1 656	206 834.4	3	-11.87
盐酸羟考酮控释片(40 mg)	4 180	152 565.8	2	10 430	380 681.6	1	149.52	28 160	893 770.2	1	169.99
芬太尼透皮贴剂(4.2 mg)	1 734	149 314.7	3	1 480	127 442.8	5	-14.65	1 307	97 868.2	6	-11.69
盐酸羟考酮控释片(10 mg)	15 900	145 834.8	4	36 330	333 218.8	2	128.49	53 250	424 722.0	2	46.57
硫酸吗啡控释片(30 mg)	13 400	127 527.8	5	18 890	179 779.1	4	40.97	21 300	176 278.8	4	12.76
盐酸吗啡控释片	11 210	98 502.3	6	8 500	74 689.5	7	-24.17	5 680	43 400.9	7	-33.18
盐酸吗啡片(30 mg)	17 540	59 714.9	7	28 200	96 006.9	6	60.78	43 660	129 255.4	5	54.82
盐酸吗啡片(10 mg)	12 160	17 869.1	8	16 920	24 863.9	9	39.14	31 300	40 001.4	8	84.99
硫酸吗啡控释片(10 mg)	3 570	15 308.2	9	5 940	25 470.7	8	66.39	6 460	24 089.3	9	8.75
盐酸可待因片	10 700	6 152.5	10	5 460	3 139.5	11	-48.97	8 080	4 040.0	11	47.99
盐酸布桂嗪片	1 3500	5 933.3	11	14 440	6 346.4	10	6.96	11 140	4 261.1	10	-22.85
盐酸吗啡片(5 mg)	3 040	2 628.1	12	2 900	2 507.1	12	-4.61	3 180	2 391.4	12	9.66
阿片片	1 480	853.2	13	1 420	818.6	13	-4.05	1 940	972.9	13	36.62

2.3 具体麻醉药品的 DDDs 及排序

2015年 DDDs 排前3位的分别是芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)、硫酸吗啡控释片(30 mg)、芬太尼透皮贴剂(4.2 mg); 2016年 DDDs 排前3位的分别是芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)、硫酸吗啡控释片(30 mg)、盐酸吗啡片(30 mg); 2017年 DDDs 排前3位的分

别是盐酸羟考酮控释片(40 mg)、盐酸吗啡片(30 mg)、芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)。其中盐酸羟考酮控释片(40 mg)在2016年后明显增加,由2015年的2 229.33到2017年15 018.67,位居第1位。芬太尼透皮贴剂(4.2、8.4 mg)的 DDDs 不断下降。见表3。

表3 2015—2017年门诊疼痛患者麻醉药品的 DDDs 及排序

Table 3 DDDs and sorting of narcotic drugs in cancer pain patients in outpatient from 2015 to 2017

药品名称	规格(mg/片、贴)	DDD/mg	2015年		2016年		2017年	
			DDD	排名	DDD	排名	DDD	排名
芬太尼透皮贴剂	8.4	1.2	21 210	1	13 153	1	11 592	3
硫酸吗啡控释片	30	60	6 700	2	9 445	2	10 650	4
芬太尼透皮贴剂	4.2	1.2	6 069	3	5 180	5	4 575	6
盐酸吗啡控释片	30	60	5 605	4	4 250	8	2 840	9
盐酸吗啡片	30	100	5 262	5	8 460	3	13 098	2
盐酸布桂嗪片	30	100	4 050	6	4 332	7	3 342	7
盐酸羟考酮控释片	40	75	2 229	7	5 563	4	15 019	1
盐酸羟考酮控释片	10	75	2 120	8	4 844	6	7 100	5
盐酸可待因片	15	100	1 605	9	819	11	1 212	10
盐酸吗啡片	10	100	1 216	10	1 692	9	3 130	8
阿片片	50	100	740	11	710	12	970	12
硫酸吗啡控释片	10	60	595	12	990	10	1 077	11
盐酸吗啡片	5	100	152	13	145	13	159	13

2.4 具体麻醉药品的 DDC 和 B/A

13 种品规中, 盐酸羟考酮控释片 2 个品规的 DDC 值最高, 均在 60 元左右; 磷酸可待因片、阿片片和盐酸布桂嗪片的 DDC 值最低, 都未超过 5; 吗啡相关品规以及芬太尼透皮贴剂的 DDC 值波动在 10~25。长效吗啡控释片的 DDC 值要高于短效。

2015 年约有 4 种药物的 B/A 值明显大于 1.00, 其中硫酸吗啡控释片 (30 mg) 最高, 为 2.5; 2 种

药物明显小于 1.00, 均为盐酸羟考酮控释片 (10、40 mg), 分别为 0.50、0.29; 其他比值均接近 1.00。2016 年有 3 种药物的 B/A 值明显大于 1.00, 分别为芬太尼透皮贴剂 (8.4 mg)、硫酸吗啡控释片 (30 mg) 和盐酸吗啡片 (30 mg); 而盐酸羟考酮控释片 (10、40 mg) 仍小于 1.00。2017 年除盐酸吗啡片 (30 mg) 和盐酸羟考酮控释片 (10 mg) 外, 其他药物的 B/A 值均接近 1.00, 见表 4。

表 4 2015—2017 年门诊癌痛患者麻醉药品的 DDC 及 B/A

Table 4 DDC and B/A of narcotic drugs in cancer pain patients in outpatient from 2015 to 2017

药品名称	规格 (mg/片、贴)	2015 年		2016 年		2017 年	
		DDC	B/A	DDC	B/A	DDC	B/A
芬太尼透皮贴	8.4	20.52	1.00	20.52	3.00	17.84	1.00
硫酸吗啡控释片	30	19.03	2.50	19.03	2.00	16.55	1.00
芬太尼透皮贴	4.2	24.60	1.00	24.60	1.00	21.39	1.00
盐酸吗啡控释片	30	17.57	1.50	17.57	0.88	15.28	0.78
盐酸吗啡片	30	11.35	1.40	11.35	2.00	9.87	2.50
盐酸布桂嗪片	30	1.47	1.33	1.47	1.14	1.25	1.43
盐酸羟考酮控释片	40	68.44	0.29	68.44	0.25	59.51	1.00
盐酸羟考酮控释片	10	68.79	0.50	68.79	0.33	59.82	0.40
盐酸可待因片	15	3.83	1.22	3.83	1.00	3.33	1.10
盐酸吗啡片	10	14.70	0.90	14.70	1.11	12.78	1.00
阿片片	50	1.15	1.18	1.15	1.08	1.00	1.08
硫酸吗啡控释片	10	25.73	0.83	25.73	0.90	22.37	0.82
盐酸吗啡片	5	17.29	0.92	17.29	0.92	15.04	0.92

3 讨论

3.1 麻醉药品的用量和销售金额

由表 1、2 可见, 2015—2017 年本院癌痛患者麻醉药品的使用量和销售金额逐年上升, 这一方面说明本院门诊癌痛患者逐年增多。

3.2 吗啡制剂用量分析

多年来, 吗啡一直是第三阶梯药物中首选的药物之一。由表 2、3 可知, 中、大剂量的盐酸吗啡片 (10、30 mg) 的销量数量和金额逐年上升, 增长率为 39%~84%, 盐酸吗啡片 (30 mg) 的 DDDs 更是在 2016 年和 2017 年进入了前 3 名。相比之下, 小剂量的盐酸吗啡片基本稳定, 销售数量在 3 000 片上下波动, 且 DDDs 值在所有阿片类镇痛药中排名最后。目前本院的吗啡类缓释片主要有 3 个品规: 硫酸吗啡控释片 (10、30 mg) 和盐酸吗啡控释片 (30 mg), 区别在于盐的形式不一样。硫酸是唯一

的多元强酸, 硫酸吗啡的双分子结构具有高稳定性、大相对分子质量、高对称性、强结合力, 对阿片受体亚型的选择性更高, 药物与受体结合更牢固, 作用时间更长久, 同时它易于对抗碱性肠液, 水溶性好, 溶解度不易受胃肠食物饱和度影响, 吸收充分且稳定。盐酸是单元酸, 它的单分子吗啡结构没有上述硫酸吗啡的优点。因此, 相比之下, 硫酸吗啡控释片较盐酸吗啡控释片的市场占有率更高。从本文数据可以看出, 硫酸吗啡控释片的用量 3 年来稳步提升, 而盐酸吗啡控释片的用量却在逐年下降, 可见本院医师对盐酸吗啡控释片的认可度在下降。

3.3 盐酸羟考酮缓释片用量分析

盐酸羟考酮是半合成的中效阿片类镇痛药, 它是由羟吗啡酮和去甲羟考酮的氧位去甲基化而来, 具有显著的阿片激动剂活性, 在常用的阿片类药物中生物利用率最高, 镇痛强度是吗啡的 2 倍左右,

具有起效时间短、疼痛缓解率高、止痛效果确切，且个体差异较小等特点^[5-6]。由于盐酸羟考酮控释片中存在38%的即释成分，血药浓度很快升高，从服药到药效发挥作用的时间较短，减少了即释吗啡的应用，增加了患者对于口服药物治疗的信心，减少了患者的痛苦。由表3可见，盐酸羟考酮缓释片(10、40 mg)用量的增长率在所有阿片类药物中都是最大，其中盐酸羟考酮缓释片(40 mg)的DDD_s排序在2017年上升至第1位，使用频率最高，说明医师对该药的倾向性最大，且明显超过了长效的吗啡控释片和芬太尼透皮贴剂。同时，该药近3年的DDC值在所有阿片类药物中也是最大的，大约是后两者药物的3倍，说明使用该药的成本最高，给患者带来的经济负担也最重。

3.4 芬太尼透皮贴用量分析

芬太尼是合成的强阿片类药物，其镇痛效果可达吗啡的100倍。其透皮贴剂可作为口服阿片的替代药物，推荐级别较弱。我国临床医师在对阿片透皮贴剂适应症的掌握上一直有些困惑，主要表现在以下两方面：一是这类药物能否直接用于阿片药物尚未耐受的患者，二是能否首选透皮贴剂而非口服制剂镇痛。从上述临床证据和分析可以看出，如果患者不能口服药物，对这两个问题的回答都是肯定的。但是，鉴于“无论在是否可作为第三阶梯的首选药物还是在作为第二阶梯替代药物方面，都存在争论”，指南的结论仍是：对不能口服药物的癌痛患者而言，透皮贴剂可能是第三阶梯药物中的更好选择^[7]。与其他阿片类药物相比，芬太尼透皮贴剂(4.2、8.4 mg)的用量在逐年下降，芬太尼透皮贴剂(8.4 mg)的DDD_s排名由2015年的第1位降至2017年的第3位，芬太尼透皮贴剂(4.2 mg)的DDD_s排名由第3位降至第6位，更体现了WHO的癌痛三阶梯治疗中“对不能口服药物的癌痛患者而言，透皮贴剂可能是第三阶梯药物中的更好选择”的说法，说明本院医师对芬太尼透皮贴剂的倾向性在降低。

3.5 其他阿片类药物的用量分析

阿片片、盐酸布桂嗪片以及磷酸可待因片等阿片类药物的用量和DDD_s值基本稳定。其中阿片片目前在临床上应用较少，在本院仅1名患者使用，而盐酸布桂嗪片和磷酸可待因片均为二阶梯止痛药物，且均不做首选，目前后者主要用于晚期肺癌患者的止咳镇痛。

3.6 长效阿片类与短效阿片类药物用量的比较

根据WHO癌痛三阶梯止痛治疗指南，阿片类药物是中、重度疼痛治疗，特别是慢性癌痛治疗的首选药物，在二、三阶梯中均占有重要的位置。目前，辽宁省肿瘤医院门诊患者应用的主要药物为短效阿片类药物吗啡、可待因、布桂嗪以及阿片片等即释片，长效阿片类药物为吗啡缓释片、羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂等。短效阿片类药物主要用于滴定和出现爆发痛，如起始使用即释阿片类药物的癌痛患者，24 h后即可转换为等效剂量的长效阿片类药物^[8]。长效、持续使用阿片类药物的优势在于减少血药浓度的波峰和波谷(理论上可以减少药物成瘾或戒断综合征)，以及更持久的疼痛控制。但长效、持续使用阿片类药物很可能会导致耐受，并使药物剂量逐渐增加。相比之下，门诊患者长效阿片类药物的用量要明显高于短效阿片类药物，3年来DDD_s排名，除盐酸吗啡片(30 mg)在2017年进入前3名以外，其他均为长效阿片类药物。说明该院医师更倾向于选择长效阿片类药物。由表3可知，同种药物同种规格，长效阿片类药物的DDC值均高于短效阿片类药物，这说明相比于短效阿片类药物，长效阿片类药物会增加患者的经济负担，但因其给药次数少，患者依从性更高。

癌痛目前普遍存在，大约有80%晚期癌症患者都伴有疼痛症状，越早开始治疗，患者生存获益越大^[9-10]。同时癌痛还具有多样性，它多为慢性持续性疼痛，但也可表现为间断的、爆发性疼痛；抗肿瘤治疗可能导致疼痛；疼痛加重可能预示疾病进展。本院医师对门诊癌痛患者麻醉药品的使用基本符合《癌症三阶梯止痛指导原则》，在药物及剂型的选择上以口服片剂为首选，已养成了较好的用药习惯。辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的使用情况较为合理，但仍需加强管理。为了使癌痛患者都能得到合理、有效的镇痛治疗，医务人员应继续加强学习，临床药师要进一步发挥在药学领域的优势，加大麻醉药品使用的宣传与教育力度，使麻醉药品的使用更加安全、有效、经济。

参考文献

- [1] 黎 苏, 祁英杰, 项 婧, 等. 2013—2014年辽宁省肿瘤医院麻醉药品使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1538-1541.
- [2] 王 玥, 刘 硕, 陈 琴. 2015-2017年辽宁省肿瘤医院麻醉药品使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2018,

- 33(10): 2713-2717.
- [3] 中国药典 [S]. 二部. 2015: 88-682.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第16版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 330-348.
- [5] Smith M T, Ross F B, Nielsen C K, *et al.* Oxycodone has a distinctly different pharmacology from morphine [J]. *Eur J Pain*, 2001, 5(Suppl A): 135-136.
- [6] Hermos J A, Young M M, Gagnon D R, *et al.* Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(22): 2361-2366.
- [7] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312-320.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 癌痛诊疗规范(2011年版) [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(1): 31-38.
- [9] Zimmermann C, Swami N, Krzyanowska M, *et al.* Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1721-1730.
- [10] Bandier E, Sichertid D, Romero M, *et al.* Impact of early access to a palliative/supportive care intervention on pain management in patients with cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2016-2020.