**肿瘤围手术期外科药师精准用药指引第1部分**

（广东省药学会2022年6月6日发布）

**目录**

[一、 外科药师抗肿瘤药物精准治疗概述 1](#_Toc23498)

[（一）外科药师在肿瘤围手术期的精准药学服务 1](#_Toc5654)

[（二）外科药师工作条件与基础 2](#_Toc6938)

[二、肿瘤患者围手术期抗肿瘤治疗合理用药 4](#_Toc12226)

[（一） 围手术期肺癌外科手术与药物治疗 4](#_Toc2140)

[（二） 围手术期胃癌外科手术与药物治疗 6](#_Toc30153)

[（三） 围手术期结直肠癌外科手术与药物治疗 7](#_Toc22275)

[（四） 围手术期肝癌外科手术与药物治疗 8](#_Toc18752)

[（五） 围手术期乳腺癌外科手术与药物治疗 10](#_Toc14713)

[（六） 围手术期食管癌外科手术与药物治疗 12](#_Toc14828)

[（七） 围手术期甲状腺癌外科手术与药物治疗 14](#_Toc4972)

[（八） 围手术期宫颈癌外科手术与药物治疗 14](#_Toc19416)

[（九） 围手术期脑肿瘤外科手术与药物治疗 15](#_Toc4991)

[（十） 围手术期胰腺癌外科手术与药物治疗 17](#_Toc27318)

[三、围手术期抗肿瘤治疗药物精准治疗管理 18](#_Toc6074)

[（一）基于药物基因组学与TDM的化疗药物精准用药 18](#_Toc295)

[（二）基于药物基因组学与TDM的靶向药物精准用药 22](#_Toc6689)

[（三）基于药物基因组学与 TDM 的免疫治疗精准用药 24](#_Toc7006)

[（四）基于药物基因组学与 TDM 的内分泌治疗精准用药 25](#_Toc3932)

[参考文献 37](#_Toc11818)

**肿瘤围手术期外科药师精准用药专家共识-第1部分**

1. **外科药师抗肿瘤药物精准治疗概述**

**（一）外科药师在肿瘤围手术期的精准药学服务**

随着肿瘤疾病诊疗技术与药物不断丰富，外科药师可参与肿瘤患者围手术期治疗全阶段的监护，包括药物治疗方案制定与调整、药物相关不良反应管理、肿瘤并发症管理、支持和姑息性治疗监护，以确保患者接受安全和个性化的治疗，从而实现精准用药目标[1]。在国家卫生健康委员会推动肿瘤专科临床药学发展的背景下，我国肿瘤专科药师不断被纳入肿瘤治疗多学科团队并逐步深入临床，具备肿瘤专科临床实践技能的外科药师在抗肿瘤治疗中提供更加个体化治疗药物监护模式，在提供癌症治疗用药标准化方面发挥着重要作用[2]。

**（二）外科药师工作条件与基础**

1. **外科药师职业要求**

随着精准医学概念引入肿瘤治疗，新型抗肿瘤药物的不断涌现使癌症药物治疗学方面更具复杂性，个体在药物基因组学、药代动力学和药效学差异常会对治疗结局与药物安全性、有效性等方面产生显著差异，药物选择和给药应综合考虑以优化患者在抗肿瘤疗效和治疗耐受性方面的获益[3]。联合用药可以通过不同的机制赋予治疗益处，还可以降低组合中单个药物的剂量水平，从而降低药物毒性和耐药性的风险。联合用药中药物相互作用也可能发生在药代动力学（PK）水平，其中一种药物影响另一种药物的吸收、代谢、消除或排泄，通过诱导或抑制药物代谢酶，这可能导致药物浓度发生变化，而导致毒性增加或功效降低，或也可以在治疗上利用这种相互作用增加药物暴露[4]。因此，外科药师在联合用药中应注意识别药物相互作用，避免或减少不利影响。

1. **外科药师基于基因检测与治疗药物监测（TDM）的精准用药模式**

在精准医学背景下，研究目标为识别基因突变或肿瘤特异性基因或蛋白质表达的变化，探寻药物治疗靶点。医学技术进步实现检测多个基因组状态，例如二代测序（NGS）取代了单基因检测，使用将 DNA与 RNA 测序技术平台以及免疫组织化学等更成熟的技术相结合，最大限度发掘药物治疗新靶点；精准把握药物剂量。药物基因组学在临床治疗中的实践应用，阐明了药物代谢酶与转运体的基因型测定对于药物疗效与毒副反应的关系，建立药物遗传学-药效学之间关系，可作为患者治疗药物选择、疗效与毒性预测等方面的根据，在药物选择中提供个体化建议[5]。药物代谢酶或转运蛋白的基因分型可能有助于药物和初始剂量的选择，而 TDM 将有助于根据个体患者的药物浓度或药效学指标调整后续剂量和目标浓度[6]。

1. **肿瘤患者围手术期抗肿瘤治疗合理用药**
2. **围手术期肺癌外科手术与药物治疗**[7-10]
3. **围手术期非小细胞肺癌（NSCLC）外科手术与药物治疗**
4. **NSCLC术前新辅助治疗用药方案**

可能完全切除的肿瘤患者是否接受术前新辅助治疗对生存的改善差异不明显，但均建议进行术后辅助治疗。

表1 IIIA期患者临床试验中新辅助方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 紫杉醇+顺铂 | 紫杉醇：135~175mg/m2 d1，顺铂：75mg/m2 d1，q3w |
| 厄洛替尼、吉西他滨+顺铂、纳武利尤单抗 | 厄洛替尼（150mg/日）、吉西他滨+顺铂（吉西他滨：1000~1250mg/m2 d1，顺铂：75mg/m2 d1，q3w）、纳武利尤单抗（3mg/kg，q2w） |

1. **NSCLC术后辅助治疗用药方案**

表2 NSCLC术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 分期 | 辅助治疗方式 |
| ⅠA | 定期随访 |
| ⅠB | 有高危险因素者，如低分化肿瘤（神经内分泌肿瘤但不包括分化良好的神经内分泌肿瘤）、脉管侵犯、脏层胸膜侵犯、肿瘤气道播散、姑息性楔形切除，病理亚型以实体型或微乳头为主的ⅠB期腺癌患者，均考虑辅助化疗 |
| ⅡA、ⅡB | 推荐以铂类为基础的方案；ⅠB~Ⅱ期术后EGFR敏感基因突变的患者可行奥希替尼辅助靶向治疗 |
| ⅢA、 ⅢB | 术后EGFR敏感突变型根治性患者，术后奥希替尼或埃克替尼辅助治疗；根治性手术患者，术后吉非替尼或厄罗替尼辅助治疗 |

1. **围手术期局限性小细胞肺癌（SCLC）外科手术与药物治疗**

表3 SCLC术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 依托泊苷+顺铂 | 依托泊苷：100mg/m2 d1~3，顺铂：25mg/m2 d1~3，q3w |
| 依托泊苷+卡铂 | 依托泊苷：100mg/m2 d1~3，卡铂：AUC=5~6 d1，q3w |

1. **围手术期胃癌外科手术与药物治疗**[11-14]
2. **胃癌术前新辅助治疗用药方案**

表4 胃癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| SOX | 替吉奥：40mg/m2 po bid d1~14，奥沙利铂：130mg/m2 ivgtt d1，q3w |
| XELOX | 卡培他滨：1000mg/m2 po bid d1~14，奥沙利铂：130mg/m2 ivgtt d1，q3w |
| FOLFOX | 奥沙利铂：85mg/m2 ivgtt d1，亚叶酸钙：400mg/m2 ivgtt d1/左亚叶酸钙：200mg/m2 ivgtt d1，5-FU：400 mg/m2 iv d1，然后2400~3600mg/（m2﹒d）泵持续静脉滴注46h，q2w |
| FLOT（体能状况好） | 多西他赛：85mg/m2 ivgtt d1，奥沙利铂：85mg/m2 ivgtt d1，亚叶酸钙：200mg/m2 ivgtt d1，5-FU：2600mg/m2泵持续静脉滴注24h，q2w |
| DOS（体能状况好） | 替吉奥：40mg/m2 po bid d1~14，奥沙利铂：100mg/m2 ivgtt d1，多西他赛：40mg/m2 ivgtt d1，q3w |

1. **胃癌术后辅助治疗用药方案**

表5 胃癌术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| XP | 顺铂：80mg/m2 ivgtt d1，卡培他滨：1000mg/m2 po bid d1~14，q3w |
| 单药替吉奥 | 按体表面积给药：BSA<1.25m2→40mg po bid，1.25m2≤BSA<1.5m2→50mg po bid，BSA≥1.5m2→60mg po bid，连续给药14d，停药休息 7d 或连续给药 21d，停药休息 14d |

1. **围手术期结直肠癌外科手术与药物治疗**[15-18]
2. **结直肠癌术前新辅助治疗用药方案**
3. **初始可切除转移性结肠癌术前新辅助治疗**

表6 结肠癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| FOLFIRI | 伊立替康：180mg/m2 ivgtt d1 输注30~90min，亚叶酸钙：400mg/m2 ivgtt d1 滴注2h，5-FU：400 mg/m2 iv d1 ，然后总量为2400mg/m2 持续静脉滴注46~48h，q2w |

1. **结直肠癌肝和（或）肺转移术前新辅助治疗**

表7 结直肠癌肝和（或）肺转移术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 西妥昔单抗 | 首次剂量400mg/m2，然后250 mg/m2 ivgtt，qw，或500 mg/m2 ivgtt，q2w |
| 贝伐珠单抗 | 5mg/kg ivgtt，q2w |
| mFOLFOX6 | 奥沙利铂：85mg/m2 ivgtt d1 滴注2h，亚叶酸钙：400mg/m2 ivgtt d1滴注2h，5-FU：400 mg/m2 iv d1 ，然后总量为2400mg/m2 泵持续静脉滴注46~48h，q2w |
| FOLFOXIRI | 伊立替康：165mg/m2 ivgtt d1，奥沙利铂：85mg/m2 ivgtt d1，亚叶酸钙：400mg/m2 ivgtt d1 滴注2h，5-FU：2400~3600mg/m2 泵持续静脉滴注48h，q2w |

1. **直肠癌术前新辅助治疗**

推荐新辅助放化疗仅适用于距肛门＜12cm 的直肠癌。1）直肠癌推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的新辅助放化疗；2）T1~2N0M0或有放化疗禁忌的患者推荐直接手术；3）T3期和（或）N+期的可切除直肠癌患者推荐新辅助放化疗；4）T4期或局部晚期不可切除的直肠癌患者必须行术前放化疗。

1. **结直肠癌术后辅助治疗用药方案**

表8 结肠癌术后辅助治疗用药方案

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 分期 | 治疗方式 | | |
| I | 不推荐辅助治疗 | | |
| Ⅱ | 高危因素：组织学分化差（Ⅲ级或Ⅳ级）且为错配修复正常（pMMR）或微卫星稳定（MSS）、T4期、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结数目不足（＜12枚） 、神经侵犯、切缘阳性或无法判定 | 无 | 随访观察，或者单药氟尿嘧啶类药物化疗 |
| 有 | 辅助化疗方案：以奥沙利铂为基础的XELOX或FOLFOX方案或者单药5-FU/LV、卡培他滨，治疗时间3~6个月；如肿瘤组织检查为错配修复缺陷（dMMR）或高度微卫星不稳定性（MSI-H），不建议术后辅助化疗。   |  |  | | --- | --- | | 单药5-FU/LV | 亚叶酸钙：400mg/m2 ivgtt d1 滴注2h，5-FU：400 mg/m2 iv d1 静脉推注，然后总量为2400mg/m2 泵持续静脉滴注46~48h，q2w | | 单药卡培他滨 | 1250mg/m2 po bid d1~14 | |
| Ⅲ | XELOX或FOLFOX方案或单药卡培他滨、5-FU/LV方案，如为低危患者（T1~3N1）可考虑３个月的XELOX方案辅助化疗。 | | |

1. **围手术期肝癌外科手术与药物治疗**[19-21]
2. **肝移植**

表9 肝移植术后辅助治疗案

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 类型 | | 治疗方式 |
| 肝动脉灌注化疗（TAI） | | 经肿瘤供血动脉灌注化疗，常用蒽环类、铂类等 |
| 肝动脉栓塞（TAE） | | 单纯用栓塞剂堵塞肝肿瘤的供血动脉 |
| 肝动脉化疗栓塞术（TACE） | 化疗药物与栓塞剂混合在一起，经肿瘤的供血动脉支注入，最常用的栓塞剂是碘油乳剂（内含化疗药物）、标准化明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒和药物洗脱微球 | |
| 注意事项：TACE 治疗最常见不良反应是栓塞后综合征，主要表现为发热、疼痛、恶心和呕吐等，发热、疼痛的发生原因是肝动脉被栓塞后引起局部组织缺血、坏死，而恶心、呕吐主要与化疗药物有关，此外，还存在穿刺部位出血、白细胞下降、一过性肝功能异常、肾功能损害以及排尿困难等其他常见不良反应 | | |

1. **肝癌术前新辅助治疗用药方案**

对于不可切除肝癌，术前 TACE、外放射等治疗可能促进肿瘤降期。对于 HBV 相关肝癌病人术前HBV-DNA 水平较高，且 ALT水平＞2倍正常值上限，可先给予抗病毒及保肝治疗，待肝功能好转后再行手术切除。

1. **肝癌术后辅助治疗用药方案**

表10 肝癌术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 类型 | 治疗方案 |
| 高危复发患者 | 抗病毒药物、肝动脉介入治疗、含奥沙利铂的系统化疗、分子靶向治疗药物以及中医药治疗等，但除抗病毒药物治疗之外，其他治疗尚缺乏强有力的循证医学证据充分支持，术后 TACE 治疗具有减少复发、延长生存的效果 |
| 对于HBV 感染的肝癌病人 | 核苷类似物抗病毒治疗 |
| 干扰素-α 证据强度不够 |
| 对具有高危复发因素肝癌患者，肝切除术后采用索拉非尼（400mg，po，bid，连续服用）辅助治疗防止复发转移具有一定的疗效 |
| 对于 BCLC 分期 A 期和 B 期的肝癌患者，在根治性切除术后服用现代中药制剂槐耳颗粒，可使无复发生存期（RFS）明显延长，肝外复发率也明显降低 |

1. **肝癌抗病毒治疗及其他保肝治疗**

表11 肝癌术后抗病毒治疗及其他保肝治疗

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 抗病毒治疗 | 合并有 HBV 感染特别是复制活跃的肝癌患者，口服核苷（酸）类似物抗病毒治疗应贯穿治疗全过程，宜选择强效低耐药的药物如恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦等。对于 HCV 相关肝癌，如果有肝炎活动建议行直接抗病毒药物（DAA）或干扰素-α 联合利巴韦林抗病毒治疗 |
| 保肝治疗 | 使用抗炎、降酶、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复保护作用的保肝药物，如异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、复方甘草酸苷、双环醇、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、乌司他丁等 |

1. **围手术期乳腺癌外科手术与药物治疗**[22-24]
2. **乳腺癌术前新辅助治疗用药方案**
3. **HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗**

表12 HER-2 阳性乳腺癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| TCbHP | 多西他赛：75mg/m2 ivgtt d1，卡铂：AUC=6 d1，曲妥珠单抗：首剂8mg/kg，随后6mg/kg d1，帕妥珠单抗首剂840mg，随后420mg d1，q3w\*6） |
| THP | （多西他赛：80~100mg/m2 ivgtt d1，曲妥珠单抗：首剂8mg/kg，随后6mg/kg ivgtt d1，帕妥珠单抗首剂840mg，随后420mg d1，ivgtt q3w |
| TCbH | 多西他赛：75mg/m2 ivgtt d1，卡铂：AUC=6 d1，曲妥珠单抗：首剂8mg/kg，随后6mg/kg ivgtt d1，q3w\*6 |
| AC-THP | 表柔比星：100mg/m2 ivgtt d1，环磷酰胺：600mg/m2 ivgtt d1，q3w\*4，序贯紫杉醇：80mg/m2ivgtt d1，qw\*12，曲妥珠单抗：首剂8mg/kg，随后6mg/kg ivgtt d1，帕妥珠单抗首剂840mg，随后420mg ivgtt d1，q3w\*4 |

1. **三阴性乳腺癌新辅助治疗**

表13 三阴性乳腺癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| TAC | 多西他赛：75mg/m2 ivgtt d1，多柔比星：50mg/m2 ivgtt d1，环磷酰胺：500mg/m2 ivgtt d1，q3w\*6 |
| AT | 多西他赛：75mg/m2ivgtt d1，表柔比星：75mg/m2 ivgtt d1，q3w |
| TP | 白蛋白紫杉醇：125mg/m2 ivgtt d1、8，顺铂：75mg/m2 ivgtt分为d1~3/卡铂：AUC=6 d1，q3w\*6 |
| AC-T | 表柔比星：100mg/m2 ivgtt d1，环磷酰胺：600mg/m2 ivgtt d1，q3w\*4，序贯紫杉醇：80mg/m2 ivgtt d1，qw\*12/多西他赛：80~100mg/m2 ivgtt d1，q3w\*4 |
| 白蛋白紫杉醇联合PD-1/PD-L1抑制剂；铂类药物可作为三阴性乳腺癌患者新辅助治疗方案的一部分（TCb、PCb 或EC-TCb、EC-PCb），但决策加铂类药物应该权衡潜在的获益与伤害。 | |

**（3）激素受体阳性乳腺癌新辅助化疗**

蒽环联合紫杉醇方案：TAC、AT、AC-T。

**（4）激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗**

表14 激素受体阳性乳腺癌术前新辅助内分泌治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| AI | 阿那曲唑：1mg，po，qd；来曲唑：2.5mg，po，qd；依西美坦：25mg，po，qd |
| CDK4/6抑制剂 | 哌柏西利：125mg，po，qd，服21天，停7天；阿贝西利：150mg，po，bid |
| 氟维司群 | 氟维司群：500mg，肌内注射，q4w，其中第一周期 d1，d15分别注射一次 |

1. **乳腺癌术后辅助治疗用药方案**
2. **乳腺癌术后辅助化疗方案**

表15 乳腺癌术后辅助用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方案 |
| 以蒽环类药物为主 | AC（多柔比星/环磷酰胺）、EC（表柔比星/环磷酰胺） |
| 蒽环类联合紫杉类药物 | TAC |
| 蒽环类序贯紫杉类药物 | AC→紫杉醇（qw），AC→多西他赛（q3w），剂量密集型 AC 继以紫杉醇（q2w），剂量密集型 AC 继以紫杉醇（qw） |
| 不含蒽环类药物 | TC方案（多西他赛/环磷酰胺4或6个疗程），适用于有一定复发风险、蒽环类药物禁忌或不能耐受的患者；PC方案（每周紫杉醇/卡铂），可考虑在三阴性乳腺癌中使用 |
| 卡培他滨 | 强化（联合或序贯）可考虑在三阴性乳腺癌中使用 |
| 奥拉帕利 | 奥拉帕利（400mg，po，bid）应用在致病/疑似致病 gBRCA 突变高危患者中的强化治疗 |
| 白蛋白结合型紫杉醇 | 在出于医学上的必要性时（如减少过敏反应等）可尝试替代紫杉醇或多西他赛，但使用时周疗剂量不应超过125 mg/m²。绝经前患者（包括激素受体阳性或阴性），在辅助化疗期间可考虑使用 OFS 药物 |

**（2）乳腺癌术后辅助抗 HER-2方案**

表16 乳腺癌术后辅助抗HER-2用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 曲妥珠单抗用于HER-2阳性患者的辅助治疗 | 每周紫杉醇（80mg/m²）或多西他赛（75 mg/m²）联合环磷酰胺（600 mg/m²），q3w\*4＋曲妥珠单抗（首剂8mg/kg，之后6mg/kg，q3w，完成1年） |
| 曲妥珠单抗与帕妥珠单抗双靶向治疗 | 曲妥珠单抗：首剂8mg/kg，之后6mg/kg，帕妥珠单抗：首剂840mg，之后420mg，q3w |
| 奈拉替尼 | 240mg，po，qd |

**（3）绝经前患者术后辅助内分泌治疗方案**

辅助内分泌治疗与化疗同时进行可能会降低疗效，一般在化疗之后进行，但可与放疗（他莫昔芬除外）及曲妥珠单抗治疗（±其他抗HER-2治疗）同时进行。辅助内分泌治疗方案：他莫昔芬（10mg，po，bid或20mg，po，qd）、OFS加他莫昔芬、OFS加第三代AI。服用他莫昔芬5年后，如患者仍处于绝经前状态，部分患者（如高危复发）可考虑延长服用期至10年。

**（4）绝经后患者术后辅助内分泌治疗方案**

第三代AI可以向所有绝经后的ER和（或）PR阳性患者推荐。

1. **围手术期食管癌外科手术与药物治疗**[25-27]
2. **食管癌术前新辅助治疗用药方案**

表17 食管癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| FLOT | 多西他赛：50mg/m2 ivgtt d1，奥沙利铂：85mg/m2ivgtt d1，亚叶酸钙：200mg/m2ivgtt d1，5-FU：2600mg/m2，24h泵持续输注，d1，q2w，术前4周期，术后4周期 |
| 氟尿嘧啶类+奥沙利铂 | 奥沙利铂：85mg/m2ivgtt d1，亚叶酸钙：400mg/m2ivgtt d1，5-FU：400mg/m2，泵静脉推注 d1，然后2400mg/m2，泵持续输注46~48h，q2w；奥沙利铂：85mg/m2 ivgtt，亚叶酸钙：200mg/m2 ivgtt，5-FU：2600mg/m2，24h泵持续输注，q2w；奥沙利铂：130mg/m2 ivgtt d1，卡培他滨：1000mg/m2，po，bid，d1~14，q3w |
| 氟尿嘧啶+顺铂 | 顺铂：50mg/m2，ivgtt，d1，5-FU：1000mg/m2，，24h泵持续输注，d1~4 |
| 紫杉醇+顺铂 | 紫杉醇：150mg/m2 ivgtt d1，顺铂：50mg/m2 ivgtt d1，q2w |

1. **食管癌术后辅助治疗用药方案**

食管鳞癌术后是否常规进行辅助化疗仍存在争议。对术后病理证实区域淋巴结转移（N+）的患者，可行 2~3 个周期术后辅助化疗。对于食管腺癌术前行新辅助化疗并完成根治性手术的患者，术后可沿用原方案行辅助化疗。术后恢复良好、考虑行术后辅助化疗的患者可在术后 4 周完善化疗前检查并开始辅助化疗；如术后恢复欠佳，可适当延迟辅助化疗，但不宜超过2 个月。

表18 食管癌术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 纳武利尤单抗 | 纳武利尤单抗 240mg q2w，治疗16周，纳武利尤单抗 480mg q4w，总治疗时长不超过一年（仅对术前接受过新辅助同步放化疗后达 R0 切除，并有病理证实的残存病灶，即术后分期≥ ypT1或≥ ypN1，治疗不超过1年） |
| 卡培他滨+奥沙利铂 | 仅对食管胃交界部腺癌 |
| 紫杉醇+顺铂 | 仅对食管鳞癌 |

1. **围手术期甲状腺癌外科手术与药物治疗**[28-31]
2. **甲状腺癌术后辅助治疗方案**

**（1）放射性核素131I治疗**

清甲治疗前需升高血清 TSH水平，血清 TSH>30mU/L后可显著增加 DTC肿瘤组织对131I的摄取。清甲治疗前患者需低碘饮食（< 50 g/d）至少1~2周，治疗等待期内须避免应用含碘造影剂和药物（如胺碘酮等）。

**（2）分化型甲状腺癌术后内分泌治疗**

**1）TSH抑制治疗**

初治期通常指 DTC接受手术、放射性碘等治疗手段后的1年。TSH抑制治疗用药首选左甲状腺素片（L-T4），起始剂量需结合患者年龄和伴发疾病危险因素，初始剂量为12.5~25μg/d（1/4片~1/2片），甚至更少，DTC患者术后的TSH水平根据复发风险高低设定目标值，复发低分险患者，TSH 0.1-0.5 mU/L；高复发风险患者，TSH 0.1 mU/L以下。

1. **甲状旁腺功能减退治疗**

表19 甲状旁腺功能减退用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 类型 | 治疗方式 |
| 预防性治疗 | 术前留取血钙、甲状旁腺激素（PTH）和25-羟维生素D3的基线水平，术后监测血钙和血镁水平 |
| 长期治疗 | 口服钙剂、活性维生素D3或其类似物、普通维生素D3，PTH替代治疗，应用噻嗪类利尿药，定期查肾脏超声和24h尿钙 |
| 急性期治疗 | 静脉补钙过渡至口服钙剂，联合口服活性维生素D3（骨化三醇），静脉或口服补镁 |

1. **围手术期宫颈癌外科手术与药物治疗**[32-34]

**（1）宫颈癌术前新辅助治疗**

表20 宫颈癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| PVB | 顺铂：50mg/m2，iv，d1＋长春新碱：1mg/m2，iv，d1＋博来霉素：15mg/m2，iv，d1~3，q10d\*3 |
| BIP | 顺铂20mg/m2，iv，d1＋博来霉素：15mg/m2，iv，d1~3，＋异环磷酰胺：1.2g/m2，iv，d1~5＋美司钠：按异环磷酰胺剂量的20％，静脉输注于0、4、8h各1次，q3w，2~3周期 |

**（2）宫颈癌术后辅助治疗**

术后病理学检查结果显示存在高危因素：子宫颈癌根治术后存在淋巴结阳性、切缘阳性或子宫旁阳性任一个高危因素均需补充放疗。术后补充盆腔放疗+铂类同步化疗±阴道近距离放疗。

1. **围手术期脑肿瘤外科手术与药物治疗**[35-36]
2. **脑肿瘤术前治疗**

若术前出现明显颅内高压症状，应及时给予脱水药物；若存在明显脑积水，可考虑先行脑室-腹腔分流术或脑室穿刺外引流术。

1. **脑肿瘤术后治疗**

脑肿瘤术后需根据颅内压情况选择是否使用脱水药物，并适当使用激素稳定患者神经功能状态；若术后出现发热，需及时进行腰椎穿刺采集脑脊液进行化验，积极防治颅内感染；术后应常规监测电解质，积极纠正电解质紊乱；对幕上脑胶质瘤患者，术后应常规应用抗癫痫药物预防癫痫发作。手术治疗控制脑胶质瘤相关癫痫脑胶质瘤全切除优于次全切除对术后癫痫的控制累及脑功能区的脑胶质瘤，在术中电刺激功能区定位时，当术中脑电监测或症状观察提示患者出现癫痫发作时，用冰林格氏液或冰生理盐水冲洗局部，可控制大部分癫痫发作，仍有癫痫持续发作者可以应用抗癫痫药物、镇静药物或者肌松药物终止发作。

1. **脑肿瘤术后辅助治疗**
2. **高级别脑胶质瘤**

表21 高级别脑胶质瘤术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| Stupp | 在放疗期间口服替莫唑胺75mg/m2，po，连服42ｄ，间隔４周，进入辅助化疗阶段，口服替莫唑胺150~200mg/m2，连用 5d，q4w，共用６个周期 |
| PCV | 甲基苄肼：60mg/m2，po，d8~21+洛莫司汀：110mg/m2，po，d1+长春新碱：1.4mg/m2，iv，d8，29，q8w， |
| 应用于脑胶质瘤治疗中的药物还有卡莫司汀、伊立替康、依托泊苷、顺铂、卡铂、环磷酰胺等 | |

**（2）间变性脑胶质瘤**

推荐行放疗+替莫唑胺辅助化疗，放疗+PCV 化疗。对于1p/19q 联合缺失的间变性少突胶质细胞瘤，推荐行放疗和 PCV 方案化疗，放疗加同步或者辅助替莫唑胺化疗，对于 MGMT 启动子区甲基化者，建议接受替莫唑胺。

**（3）胶质母细胞瘤（年龄≤70岁）**

1）对于 KPS≥60 分的患者，若存在 MGMT 启动子区甲基化，推荐行常规放疗加同步和辅助替莫唑胺化疗。2）对于 MGMT 启动子区非甲基化和甲基化情况不明确者，推荐行放疗同步辅助替莫唑胺化疗，常规放疗加同步和辅助替莫唑胺化疗加电场治疗，单纯标准放疗，或接受可行的临床试验。3）对于 KPS＜60 分的患者，推荐在短程放疗的基础上，加或不加同步和辅助替莫唑胺化疗。4）存在 MGMT 启动子区甲基化的患者，也可单独采用替莫唑胺化疗，或姑息治疗。

**（4）间变性室管膜瘤的化疗**

在复发手术后出现再次进展或全脑全脊髓播散情况下，可用铂类药物、依托泊苷、洛莫司汀、卡莫司汀以及替莫唑胺等药物进行化疗。

**（5）低级别脑胶质瘤**

对于有高危因素的低级别脑胶质瘤患者，应考虑包括化疗在内的辅助治疗。伴有 1p/19q 联合缺失的患者，可优先考虑化疗，而推迟放疗时间。

1. **围手术期胰腺癌外科手术与药物治疗**[38-39]
2. **胰腺癌术前新辅助治疗**

表22 胰腺癌术前新辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| FOLFIRINOX | 奥沙利铂85mg/m² ivgtt d1、伊立替康180 mg/m²ivgtt d1、亚叶酸钙400 mg/m² ivgtt d1、5-FU 400 mg/m² ivgtt d1之后2400 mg/m²静脉持续泵入46 h，q2w |
| 白蛋白紫杉醇联合吉西他滨 | 白蛋白结合型紫杉醇：125 mg/m² ivgtt d1、8、15，q4w、吉西他滨：1000mg/m² ivgtt d1、8、15 |
| 吉西他滨+替吉奥 | 吉西他滨：1000mg/m² ivgtt d1、8，替吉奥60~100mg/d，po，d1~14，q3w |

1. **胰腺癌术后辅助治疗**

表23 胰腺癌术后辅助治疗用药方案

|  |  |
| --- | --- |
| 治疗方案 | 用法用量 |
| 单药替吉奥 | po，80~120mg/d，d1~28，q6w，给药至6个月 |
| 吉西他滨联合卡培他滨 | 吉西他滨：1000 mg/m² ivgtt d1、8、15，卡培他滨：1000 mg/m²，po，d1~21，q4w，共6个周期 |
| mFOLFIRINOX | 奥沙利铂85mg/m² ivgtt滴注2h，d1、伊立替康150 mg/m² ivgtt滴注30~90 min，d1，亚叶酸钙：400 mg/m² ivgtt，滴注2 h，d1、5-FU：2400 mg/m²，静脉持续泵入46h，q2w，给药至24周 |

1. **交界可切除胰腺癌患者的治疗**

目前尚无明确最佳新辅助治疗方案，可选择的方案包括 FOLFIRINOX 及其改良方案或联合序贯放化疗、白蛋白紫杉醇联合吉西他滨方案或联合序贯放化疗等，对于转化治疗后手术时机的选择仍无定论，多选择在新辅助治疗后4~8周进行手术。对于存在 BRCA1/2或 PALB2突变的患者，建议采用含铂类的化疗方案或联用序贯放化疗，也可选择吉西他滨联合顺铂方案（2~6 个周期）或联合序贯放化疗。

**三、围手术期抗肿瘤治疗药物精准治疗管理**

**（一）基于药物基因组学与TDM的化疗药物精准用药**[40]

1. **作用于DNA结构药物**

**（1）铂类**

铂类药物与其他细胞毒性药物联合给药时，如抗微管药物、抗叶酸药物和嘧啶拮抗剂或与放射，可能增加胃肠道毒性的发生率[41]。在联合化疗中，顺铂诱导的交联修复可被吉西他滨抑制，与顺铂具有细胞毒协同作用，而多西紫杉醇和长春新碱可以破坏 DNA 修复蛋白的运输，也增加顺铂敏感性[42]。根据肾小球滤过率 （GFR） 预测卡铂清除率以此作为卡铂剂量调整依据[43]。

**（2）烷化剂**

替莫唑胺为咪唑并四嗪类烷化剂，是高危胶质瘤手术切除后最常用的一线化疗药物。其基因组相关研究尚处于初步，其治疗效果与MGMT、MMR、BER和HRR/NHEJ的遗传多态性有关[44]。

**（3）DNA嵌合类**

多柔比星的体内代谢由羰基还原酶（CBR）介导，代谢产物包括多柔比星醇，通过 ABC-转运基因以较快的速度外流，多柔比星快代谢个体（如 CBR3 V244M 突变的个体）可能使抗肿瘤疗效降低。快速代谢多柔比星且 CBR3 表达水平较高的癌细胞系也比代谢缓慢的癌细胞对多柔比星细胞毒性更有抵抗力，抑制 CBR 基因的疗法可能既能保护心脏又能增加化疗敏感性[45]。

1. **影响核酸合成药物**

**（1）胸腺核苷合成酶抑制剂**

氟嘧啶类药物的毒副反应与其代谢有关，通常由于关键代谢酶二氢嘧啶脱氢酶（DPYD）活性降低[46]。除基因多态性影响 5-FU 疗效与毒副作用外，药物在体内暴露浓度更直接反应药物疗效与毒副作用发生情况。针对氟尿嘧啶类药物浓度监测是该药个体化用的基础，对于含5-FU的 2 周治疗方案，推荐避免毒性暴露的最佳治疗窗范围为AUC=25~30mg·h/L，TDM 检测样本最好在 5-FU 输注开始后至少 18h采集[47]。AUC与疗效、胃肠道和神经毒性呈正相关，5-FU 的最佳治疗窗为 AUC=28.03~38.94mg·h/L[48]。

**（2）二氢叶酸还原酶抑制剂**

培美曲塞主要抑制参与嘧啶和嘌呤合成的酶，如胸苷酸合酶（TYMS）、二氢叶酸还原酶（DHFR）和甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰转移酶（GARFT）。目前肾功能受损（肌酐清除率< 45 mL/min）是培美曲塞治疗的禁忌症，平衡培美曲塞疗效与毒副反应的目标暴露量是AUC= 123~205 mg·h/L[49]。培美曲塞→吉西他滨的给药顺序比吉西他滨→培美曲塞的顺序显示更佳治疗效应和更低的严重毒性反应发生率[50]。随着维生素和地塞米松的引入，培美曲塞导致血液毒性和皮肤反应的风险明显减少，使用高剂量亚叶酸也可以对抗培美曲塞引起的严重毒性。还可进行血液透析，使用胸苷、次黄嘌呤和葡糖苷酶等解毒剂，以及 TDM减少培美曲塞毒性反应[51]。

**（3）DNA多聚酶抑制剂**

吉西他滨的分子靶点为核苷酸还原酶1（RRM1），RRM1是 DNA 合成的限速酶，其表达和活性的增高是吉西他滨耐药的标志，建议RRM1 mRNA 低表达的患者选用吉西他滨为主的化疗方案[52]。人平衡型核苷转运蛋白1（hENT1）和人类浓缩Na+-核苷共转运体3（hCNT3）基因编码的多态性影响转运蛋白质的表达，在这两种转运体表达高水平的肿瘤中，吉西他滨药物吸收的增加促进无病生存期和总生存期显著增加[53]。

1. **干扰微管蛋白形成**

**（1）紫杉类**

紫杉醇主要代谢酶是CYP2C8、CYP3A4和CYP3A5，是由ABCB1、ABCG1、ABCC1和ABCC2编码的ATP动力泵P-糖蛋白转运体的底物。由SLCO1B3编码的有机阴离子转运多肽1B3（OATP1B3）是紫杉醇肝脏摄入量的重要调节器，这些基因的变化会影响紫杉醇暴露量及抗肿瘤疗效与毒副作用发生情况[54]。在EGFR野生型晚期NSCLC患者的二线治疗中，多西他赛仍然具有优越性[55]。机体遗传多态性对紫杉类药物治疗影响显著，紫杉醇血药浓度＞0.05umol/L阈值浓度的时间（TC > 0.05）是紫杉醇的关键药代动力学参数[56]。通常推荐维持紫杉醇 TC > 0.05 在 26～30h为最佳区间，并优化实体瘤患者的个体化治疗[57]。

**（2）长春碱类**

长春新碱主要抑制微管蛋白的聚合而影响锤体微管的形成，微管组织中心体蛋白 CEP72 与长春新碱相关周围神经反应发生相关联，可作为潜在生物标志物。长春新碱药物转运蛋白（ABCC1）内的遗传变异也与周围神经反应相关，而导致遗传性神经病的基因（SLC5A7 和 TTPA）可能导致长春新碱相关周围神经反应易感性[58]，对长春新碱进行TDM具有一定必要性[59]。

1. **作用于DNA复制药物**

**（1）拓扑异构酶I抑制剂**

伊立替康的毒性反应通常为骨髓抑制和/或腹泻，治疗前应筛查患者的 UGT1A1\*28 与 UGT1A1\*6 变异，UGT1A1\*28（6/7）和（7/7）基因型个体应用伊立替康时应选用剂量较低的化疗方案；携带 UGT1A1\*6 等位基因的患者 4 级中性粒细胞减少症的发生风险增加，应谨慎使用[60]。

**（2）拓扑异构酶II抑制剂**

依托泊苷通过破坏拓扑异构酶 II 来治疗恶性肿瘤。类固醇生成急性调节蛋白相关脂质转移（START）结构域蛋白家族被认为在脂质的代谢和运输中起关键作用，STARD5预测表达量的增加引起依托泊苷的半数最大抑制浓度降低[61]。

**（二）基于药物基因组学与TDM的靶向药物精准用药**

1. **单克隆抗体靶向药物基因检测**

对于经基因检测证实存在相应作用靶点癌症患者尚可推荐特异性靶向药物，没有随机临床试验的证据支持基于根据肿瘤分子特征在其适应症之外使用分子靶向药物，不建议分子靶向药物超说明书使用[62]。目前Sanger 测序和 PCR 技术可以获取有限数量的癌症突变状态信息，使用 NGS 芯片可以在一次综合测试中筛选广泛的基因，更大通量下识别抗肿瘤相关靶点状态，对肿瘤患者进行驱动突变和耐药突变检测，NGS 允许从抽血中获取广泛的遗传信息，还可能从循环肿瘤细胞（CTC）和循环无细胞肿瘤 DNA （ctDNA）中获得用于测序的遗传物质[63]。

1. **单克隆抗体靶向药物TDM**[64]

表24 单克隆抗体靶向药物 TDM

|  |  |
| --- | --- |
| 名称 | TDM 目标范围 |
| 西妥昔单抗 | 西妥昔单抗是针对 EGFR 的嵌合型 IgG1 单克隆抗体，首次推荐剂量 400mg/m2，随后每周剂量 250mg/m2，Cmin >33.8mg/ml 的阈值作为预测反应，具有明显延长的 OS 与 PFS[65] |
| 曲妥珠单抗 | 曲妥珠单抗是针对 HER-2 的重组人源化 IgG1 单克隆抗体，首次负荷剂量是 8mg/kg，然后是 6 mg/kg，q3w，Cmin>20mg/mL 被确定为允许最大限度抑制肿瘤生长的浓度。曲妥珠单抗暴露量与体重有关，HER-2 阳性乳腺癌但 BMI>30 kg/m2 患者的 PFS 降低，需行曲妥珠单抗体内浓度监测[66] |
| 贝伐珠单抗 | 贝伐珠单抗是靶向 VEGF 的人源化 IgG1 单克隆抗体，推荐剂量为 5 或 10 mg/kg，q2W 或 7.5 或 15 mg/kg，q3W。较长的 OS 和PFS 与 VEGF 的基础水平和贝伐珠单抗在第 14 天的 Cmin>15.5mg/L 相关[67] |

1. **小分子激酶靶向药物基因检测**
2. **表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂**

EGFR 突变是 NSCLC 肿瘤发生的常见驱动因素，最常见的突变是外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 点突变[68]。目前五种 EGFR-TKIs 已获临床批准：第一代可逆 EGFR-TKIs：吉非替尼、厄洛替尼及埃克替尼；第二代不可逆转的 ErbB 家族阻断剂：阿法替尼和达克替尼；第三代不可逆转的EGFR-TKIs：奥希替尼、阿美替尼、氟美替尼[69]。

1. **抗血管多激酶抑制剂**

索拉非尼通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 （MAPK/ERK） 通路介导的细胞增殖和抑制血管内皮生长因子受体 （VEGFR） 信号驱动的血管生成和抑制 KIT 介导的诱导细胞增殖，生长发育或转移等[70]。其药代动力学值在患者之间存在异质性，影响不良事件发展和患者结局，索拉非尼及其代谢物的血浆浓度值随 MRP2\*3972 的不同等位基因呈线性变化[71]。

1. **小分子激酶靶向药物 TDM**[72-73]

表25 小分子激酶靶向药物 TDM

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 名称 | | TDM 目标范围 |
| EGFR | 厄洛替尼 | 厄洛替尼暴露与皮疹显著相关，Cmin >500 ng/mL 的临床前阈值为最合理的目标[74] |
| 吉非替尼 | 出现腹泻和肝毒性患者的吉非替尼 AUC 0-24 和 Cmin 较高，NSCLC 中的治疗窗 Cmin ≥ 200 ng/mL[75] |
| 阿法替尼 | 较高血药浓度水平常引起 3 级腹泻与皮疹，阿法替尼推荐使用剂量 40 mg qd 达稳态的探索性最佳治疗窗为 Cmin：14.4~27.4 ng/mL[76] |
| 奥希替尼 | 非小细胞肺癌患者中稳态 AUC 与皮疹和腹泻的概率之间存在关系，但没有证据表明暴露与肿瘤反应、反应持续时间或肿瘤大小变化之间存在关系[77] |
| VEGFR | 索拉非尼 | 索拉非尼及其代谢物的 AUC 比可更好预测毒性，索拉非尼（仅母体化合物）最合适目标是 Cmax >3.75~4.30 mg/L[78] |

**（三）基于药物基因组学与 TDM 的免疫治疗精准用药**

1. **免疫检查点抑制剂（ICIs）基因检测**

免疫治疗药物有抗CTLA-4、抗PD-1和抗PD-L1[79]。多个免疫参数的组合监测可增加对免疫治疗预后和/或预测能力。PD-L1 高表达、高肿瘤突变负荷（TMB）和MSI-H/dMMR等生物标志物已被证明是积极疗效的预测因子[80]。潜在可作为标志物指标，如白细胞计数增加和相对淋巴细胞计数减少；CD4+辅助性 T 细胞（Th）1；抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体水平升高；常见的心脏毒性标志物、肌钙蛋白和 BNP 升高；血清乳酸脱氢酶和 CRP 水平升高被确定为 ICIs 治疗存活率低的危险因素[81]。

1. **免疫检查点抑制剂 TDM**

明确免疫检查点抑制剂体内浓度和/或清除效应和药物动力学（PD）关联，确定预测性生物标志物或指标有助于选择疗效佳的免疫治疗方案，避免毒副作用出现[82]。ICIs 的暴露与疗效或安全性明显缺乏关系，目前尚未应用于 ICIs[83]。

**（四）基于药物基因组学与 TDM 的内分泌治疗精准用药**

**1. 内分泌治疗药物基因检测**

中国绝经前乳腺癌患者发病率较高，他莫昔芬使用频繁较高，CYP2D6活性下降可导致疗效下降、潮热和阴道分泌物[84]。不耐受的患者应进行 CYP2D6 基因型筛查，若发现 CYP2D6 为广泛代谢者，可减少药物剂量。CYP2D6 强抑制剂包括抗抑郁药，中度/弱度抑制剂包括西咪替丁、胺碘酮和氟哌啶醇等，使用中应做出调整[85]。CYP2D6 超快代谢型、快代谢型患者避免使用中度强度 CYP2D6 抑制剂，推荐标准剂量他莫昔芬20mg/d进行治疗[86]。CYP2D6 慢代谢表型患者应用他莫昔芬时应采用浓度监测，评估后调整采用高于正常剂量，或使用芳香酶抑制剂等替代疗法[87]。

在绝经后妇女中常使用芳香化酶抑制剂进行治疗[88]。1）CYP2A6 基因型遗传多态性分为正常、中间或慢代谢，其遗传变异与血药浓度变异性和相关临床疗效与不良事件有关[89]。2）CYP3A4的抑制或诱导对相关不良事件的影响具有重要意义[90]。3）编码芳香酶的 CYP19A1 基因的变异与血清和尿液中雌激素水平的改变有关，CYP19A1多态性可能是预测预后和副作用的潜在生物标志物[91]。4）T-细胞白血病/淋巴瘤蛋白 1A（TCL1A）的变异增加了辅助 AIs 不良事件中肌肉骨骼副作用的风险[92]，而 TCL1A又与细胞因子白介素17（IL-17）相关，可作为识别毒副风险的潜在生物标志物[93]。

**2. 内分泌治疗药物 TDM**[94]

内分泌治疗药物的药代动力学差异引起体内药物暴露区别明显，许多口服内分泌药物存在暴露-反应关系，基于药物血液浓度的个体化给药，可能是进一步优化治疗的有效选择。对于 TDM 目标尚未确定内分泌药物，可将中位药代动力学暴露作为目标，依西美坦：中位 Cmin=4.1ng/mL；若暴露-疗效分析可以转化为具体的目标，阿那曲唑： Cmin≥34.2 ng/mL 和来曲唑：Cmin≥85.6 ng/mL；对于他莫昔芬，TDM 目标参照其活性代谢物恩多昔芬的暴露-疗效阈值 Cmin≥5.97 ng/ml[95]。

**参考文献**

1. Patel H, Tan CJ, Toh YL, *et al*. Educational needs of oncology pharmacists: A survey by the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners[J]. J Oncol Pharm Pract. 2021, 27(3):623-634.
2. Wang Y, Dai Y, Yang J, *et al*. A survey about the contents and features of oncology clinical pharmacy services and self-evaluations of the oncology pharmacists in China[J]. J Clin Pharm Ther. 2020, 45(5):1106-1113.
3. Calvo E, Walko C, Dees EC, *et al*. Pharmacogenomics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in the Era of Targeted Therapies[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016, 35:e175-84.
4. van Hasselt JGC, Iyengar R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019, 59:21-40.
5. Haufroid V, Picard N. Pharmacogenetics Biomarkers Predictive of Drug Pharmacodynamics as an Additional Tool to Therapeutic Drug Monitoring[J]. Ther Drug Monit. 2019, 41(2):121-130.
6. Jang SH, Yan Z, Lazor JA. Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine[J]. Clin Pharmacol Ther. 2016, 99(2):148-50.
7. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO非小细胞肺癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会(csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).
8. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO小细胞肺癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会(csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small Cell Lung Cancer(2022 Version I)[DB/OL]. http://www.nccn.org.

1. 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(06):591-621.
2. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO胃癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx) .
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Gastric Cancer(2022 Version I)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
4. 中国抗癌协会胃癌专业委员会.局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021版)[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(09):741-748.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 2021 Jan;24(1):1-21.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Colon Cancer(2021 Version III)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Rectal Cancer(2021 Version II)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
8. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO结直肠癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx) .
9. 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中华外科杂志,2020,58(08):E001-E001.

### National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Hepatobiliary Cancers(2021 Version V)[DB/OL]. http://www.nccn.org.

### 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO原发性肝癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx) .

### 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局。原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2020,10(01):22-48.

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer (2022 Version II)[DB/OL]. http://www.nccn.org.

中国临床肿瘤学会指南工作委员会.  CSCO乳腺癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).

1. 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021年版）[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers(2022 Version I)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
3. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.  CSCO食管癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).

国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(04):158-192.

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Thyroid Carcinoma(2021 Version III)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
2. CSCO分化型甲状腺癌诊疗指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx)
3. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J].中华普通外科学文献(电子版),2019,13(01):1-15.
4. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer[J]. Lancet. 2016, 388(10061):2783-2795.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer(2022 Version I)[DB/OL]. http://www.nccn.org.

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(06):474-489.

中华人民共和国国家卫生健康委员会.宫颈癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2020,6(03):33-43.

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Central Nervous System Cancers(2021 Version II)[DB/OL]. http://www.nccn.org.
2. 国家卫生健康委员会医政医管局.脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J].中华神经外科杂志,2019(03):217-239.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Pancreatic Adenocarcinoma(2021 Version II)[DB/OL]. http://www.nccn.org.

中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO胰腺癌诊疗指南(2020)[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).

中华医学会外科学分会胰腺外科学组.中国胰腺癌诊治指南(2021)[J].中华外科杂志,2021,59(07):561-577.

1. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J].实用器官移植电子杂志,2015,3(05):257-267.
2. Zheng Y, Deng Z, Tang M, *et al*. Impact of genetic factors on platinum-induced gastrointestinal toxicity[J]. Mutat Res Rev Mutat Res. 2020, 786:108324.
3. Mao CX, Li M, Zhang W, *et al*. Pharmacogenomics for the efficacy of platinum-based chemotherapy: Old drugs, new integrated perspective. Biomed Pharmacother. 2020, 126:110057.
4. Maillard M, Le Louedec F, Thomas F, *et al*. Diversity of dose-individualization and therapeutic drug monitoring practices of platinum compounds: a review. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020, 16(10):907-925.
5. Tong S, Wang Y, Wu J, *et al*. Comprehensive pharmacogenomics characterization of temozolomide response in gliomas[J]. Eur J Pharmacol. 2021, 912:174580.
6. Norton N, Weil RM, Advani PP. Inter-Individual Variation and Cardioprotection in Anthracycline-Induced Heart Failure[J]. J Clin Med. 2021, 10(18):4079.
7. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, *et al*. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis[J]. Lancet Oncol. 2018, 19(11):1459-1467.
8. Beumer JH, Chu E, Allegra C, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy[J]. Clin Pharmacol Ther. 2019, 105(3):598-613.
9. Fang L, Jiang Y, Yang Y, *et al*. Determining the optimal 5-FU therapeutic dosage in the treatment of colorectal cancer patients[J]. Oncotarget. 2016, 7(49):81880-81887.
10. de Rouw N, Croes S, Posthuma R, *et al*. Pharmacokinetically-guided dosing of pemetrexed in a patient with renal impairment and a patient requiring hemodialysis[J]. Lung Cancer. 2019, 130:156-158.
11. De Pas TM, Toffalorio F, Giovannetti E,*et al*. Optimizing pemetrexed-gemcitabine combination in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pharmacogenetic approach[J]. J Thorac Oncol. 2011, 6(4):768-73.
12. de Rouw N, Piet B, Derijks HJ, *et al*. Mechanisms, Management and Prevention of Pemetrexed-Related Toxicity[J]. Drug Saf. 2021, 44(12):1271-1281.
13. Kato T, Ono H, Fujii M, *et al*. Cytoplasmic RRM1 activation as an acute response to gemcitabine treatment is involved in drug resistance of pancreatic cancer cells[J]. PLoS One. 2021, 16(6):e0252917.
14. Ciccolini J, Mercier C, Dahan L, *et al*. Integrating pharmacogenetics into gemcitabine dosing--time for a change[J]? Nat Rev Clin Oncol. 2011, 8(7):439-44.
15. Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Current opinion on the pharmacogenomics of paclitaxel-induced toxicity[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021, 17(7):785-801.
16. ulli E, Marabese M, Torri V, *et al*. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial[J]. Ann Oncol. 2015, 26(10):2079-84.
17. Joerger M, Kraff S, Jaehde U, *et al*. Validation of a Commercial Assay and Decision Support Tool for Routine Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring (TDM)[J]. Ther Drug Monit. 2017, 39(6):617-624.
18. Xin DS, Zhou L, Li CZ, *et al*. TC > 0.05 as a Pharmacokinetic Parameter of Paclitaxel for Therapeutic Efficacy and Toxicity in Cancer Patients[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2018, 13(3):341-347.
19. Wright GEB, Amstutz U, Drögemöller BI, *et al*. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy Implicates Pharmacokinetic and Inherited Neuropathy Genes[J]. Clin Pharmacol Ther. 2019, 105(2):402-410.
20. Gusella M, Pasini F, Caruso D, *et al*. Clinical outcomes of oral metronomic vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: correlations with pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 2019, 83(3):493-500.
21. Diasio RB, Innocenti F, Offer SM. Pharmacogenomic-Guided Therapy in Colorectal Cancer[J]. Clin Pharmacol Ther. 2021, 110(3):616-625.
22. Mulford AJ, Wing C, Dolan ME,*et al*. Genetically regulated expression underlies cellular sensitivity to chemotherapy in diverse populations[J]. Hum Mol Genet. 2021, 30(3-4):305-317.
23. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, *et al*. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial[J]. Lancet Oncol. 2015, 16(13):1324-34.
24. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, *et al*. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life[J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2019, 133:171-182.
25. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 1, monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers[J]. Eur J Cancer. 2020, 128:107-118.
26. Becher F, Ciccolini J, Imbs DC, *et al*. A simple and rapid LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cetuximab: a GPCO-UNICANCER proof of concept study in head-and-neck cancer patients[J]. Sci Rep. 2017, 7(1):2714.
27. Gonza´lez Garcı´a J, Gutie´rrez Nicola´s F, Nazco Casariego GJ, *et al*. Influence of anthropometric characteristics in patients with her2- positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab[J]. Ann Pharmacother 2017,51:976e80.
28. Caulet M, Lecomte T, Bouche´ O, *et al*. Bevacizumab pharmacokinetics influence overall and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients[J]. Clin Pharmacokinet 2016, 55:1381e94.
29. Melosky B, Cheema P, Juergens RA, *et al*. The dawn of a new era, adjuvant EGFR inhibition in resected non-small cell lung cancer[J]. Ther Adv Med Oncol. 2021, 13:17588359211056306.
30. Yang JC, Schuler M, Popat S, *et al*. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases[J]. J Thorac Oncol. 2020, 15(5):803-815.
31. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, *et al*. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial[J]. Gut. 2019, 68(6):1065-1075.
32. Díaz-González Á, Sapena V, Boix L, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for combination trials[J]. Liver Int. 2020, 40(10):2476-2488.
33. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, *et al*. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology[J]. Clin Pharmacol Ther. 2017, 102(5):765-776.
34. Fahmy A, Hopkins AM, Sorich MJ, *et al*. Evaluating the utility of therapeutic drug monitoring in the clinical use of small molecule kinase inhibitors: a review of the literature[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021, 17(7):803-821.
35. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, *et al*. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs[J]. Eur J Clin Pharmacol. 2021, 77(4):441-464.
36. Zhao YY, Li S, Zhang Y, *et al*. The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Med Oncol. 2011, 28(3):697-702.
37. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation and Research Afatinib Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review[DB/OL]. <<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201292Orig1s000ClinPharmR.pdf>> (2012).
38. Food and Drug Administration . Center for Drug Evaluation and Research Osimertinib Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review[DB/OL]. <<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000ClinPharmR.pdf>> (2015).
39. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, *et al*. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets[J]. Clin Pharmacokinet. 2014, 53(4):305-25.
40. Ghahremanloo A, Soltani A, Modaresi SMS, *et al*. Recent advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cell Oncol (Dordr). 2019, 42(5):609-626.
41. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. Nat Rev Cancer. 2020, 20(11):662-680.
42. Xu Y, Fu Y, Zhu B, *et al*. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities[J]. Front Immunol. 2020, 11:2023.
43. Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies[J]. Eur J Cancer. 2020, 128:119-128.
44. Peer CJ, Goldstein DA, Goodell JC, *et al*. Opportunities for using in silico-based extended dosing regimens for monoclonal antibody immune checkpoint inhibitors[J]. Br J Clin Pharmacol. 2020, 86(9):1769-1777.
45. Lan B, Ma F, Zhai X, *et al*. The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population[J]. Int J Cancer. 2018, 143(1):184-189.
46. Del Re M, Michelucci A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer[J]. Cancer Treat Rev. 2012, 38(5):442-50.
47. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy[J]. Clin Pharmacol Ther. 2018, 103(5):770-777.
48. Hwang GS, Bhat R, Crutchley RD, *et al*. Impact of CYP2D6 polymorphisms on endoxifen concentrations and breast cancer outcomes[J]. Pharmacogenomics J. 2018, 18(2):201-208.
49. Artigalás O, Vanni T, Hutz MH, *et al*. Influence of CYP19A1 polymorphisms on the treatment of breast cancer with aromatase inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med. 2015, 13:139.
50. Liu X, Low SK, Boddy AV. The implications of genetic variation for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aromatase inhibitors[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016, 12(8):851-63.
51. Borrie AE, Kim RB. Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017, 13(2):149-156.
52. Fontein DB, Houtsma D, Nortier JW, *et al*. Germline variants in the CYP19A1 gene are related to specific adverse events in aromatase inhibitor users: a substudy of Dutch patients in the TEAM trial[J]. Breast Cancer Res Treat. 2014, 144(3):599-606.
53. Hadfield KD, Newman WG. Pharmacogenetics of aromatase inhibitors[J]. Pharmacogenomics. 2012, 13(6):699-707.
54. Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, *et al*. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors[J]. J Clin Oncol. 2010, 28(31):4674-82.
55. Groenland SL, van Nuland M, Verheijen RB, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of Oral Anti-Hormonal Drugs in Oncology[J]. Clin Pharmacokinet. 2019, 58(3):299-308.
56. Sanchez-Spitman AB, Moes DAR, Swen JJ, *et al*. Exposure-response analysis of endoxifen serum concentrations in early-breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol. 2020, 85(6):1141-1152.