**肿瘤围手术期外科药师精准用药指引-第2部分**

（广东省药学会2022年6月6日发布）

**目录**

[一、围手术期抗肿瘤治疗药物相关不良反应管理 2](#_Toc32696)

[（一）围手术期化疗药物相关不良反应 2](#_Toc18514)

[1. 骨髓抑制 2](#_Toc27040)

[2. 神经病变 3](#_Toc5781)

[3. 皮肤毒性 3](#_Toc5767)

[4. 恶心呕吐 4](#_Toc5615)

[5. 腹泻 4](#_Toc7920)

[6. 心脏毒性 4](#_Toc8046)

[7. 肾毒性 5](#_Toc30691)

[8. 肝毒性 5](#_Toc7015)

[9. 过敏反应 5](#_Toc14881)

[（二）围手术期靶向药相关不良反应 5](#_Toc21073)

[1. 皮肤毒性 6](#_Toc15387)

[2. 腹泻 6](#_Toc31074)

[3. 高血压 6](#_Toc23689)

[4. 蛋白尿 6](#_Toc330)

[5. 出血 6](#_Toc2774)

[6. 胃肠道穿孔 7](#_Toc8056)

[7. 肝毒性 7](#_Toc17332)

[8. 心脏毒性 7](#_Toc3784)

[9. 肺毒性 7](#_Toc11164)

[10. 甲状腺功能减退 7](#_Toc10912)

[11. 过敏反应 7](#_Toc32263)

[（三）围手术期免疫治疗药物相关不良反应 8](#_Toc24493)

[1. 疲劳 8](#_Toc32665)

[2. 皮肤毒性 8](#_Toc2027)

[3. 内分泌毒性 8](#_Toc21155)

[4. 肝毒性 9](#_Toc13218)

[5. 胃肠道反应 9](#_Toc18590)

[6. 肺炎 9](#_Toc12146)

[7. 心脏毒性 10](#_Toc24717)

[8. 输液反应 10](#_Toc22445)

[（四）围手术期内分泌治疗药物与甲状腺癌治疗相关不良反应 11](#_Toc24937)

[1. 围手术期内分泌治疗药物相关不良反应 11](#_Toc2956)

[2. 围手术期甲状腺癌治疗相关不良反应 12](#_Toc14603)

[二、围手术期抗肿瘤治疗药物相互作用 12](#_Toc26373)

[参考文献 13](#_Toc19238)

**肿瘤围手术期外科药师精准用药专家共识-第2部分**

**一、围手术期抗肿瘤治疗药物相关不良反应管理**

癌症治疗中不断引入新型疗法与药物，然而，临床面临着与新药物相关副作用。药物不良反应定义为对药物有害和非治疗目的反应，通常在用于预防、诊断或治疗疾病或改变生理功能的剂量下发生[1]。外科药师应掌握不良反应判定标准，明确药物与毒副反应关系，药物相关不良反应判定标准[2]：不良反应是在服药后还是在服药同时发生的；是否符合该种药物的不良反应类型；停药后是否有所改善；再次使用时是否重复出现和得到再次治疗；反应能否用已知疾病的特征和其他治疗解释。

**（一）围手术期化疗药物相关不良反应**

**1. 骨髓抑制**

绝大部分美国国立综合癌症网络（NCCN）指南中推荐的首选化疗药物都具有骨髓抑制副反应，可对机体产生直接或间接影响：直接作用是药物与细胞或其祖细胞之间的相互作用；间接作用是药物对骨髓微环境或造血调节剂的作用[3]。

中性粒细胞减少症可能会在给药后 10 至 14 天左右出现最低点，在第 21 至 28 天完全恢复。发热性中性粒细胞减少症是抗肿瘤药物最严重的后果之一，常采用粒细胞刺激因子进行治疗。预防性使用G-CSF主要是预防或减轻化疗后粒细胞减少程度，或缩短粒细胞减少时间，从而降低粒细胞减少性发热（FN）、严重感染和死亡发生风险。预防性使用G-CSF可用于首程化疗后、预期可能出现严重粒细胞减少的患者（一级预防），或者用于既往化疗后出现FN或虽无发热但出现严重的、持续时间较长的化疗相关粒细胞减少的患者再次接受相同方案的化疗后（二级预防）。G-CSF进行一级预防：①接受FN高危化疗方案的。②接受FN中危化疗方案伴有风险因素③根治性/辅助性化疗，为保障化疗剂量，减少因FN导致的化疗药物减量而影响疗效。④接受辅助/根治性剂量密集方案化疗，如接受双周AC-T方案的高危乳腺癌患者[4]。

红细胞减少症常导致疲劳和日常生活活动减少，以贫血为常见剂量限制性毒性的药物包括含铂药物和多西他赛。化疗相关贫血的治疗方法主要包括输血、促红细胞生成和补充铁剂等。输注红细胞或全血：血红蛋白水平＜60 g/L为前提下，分为两种情况：①无症状：但有合并疾病或高风险（合并疾病：心脏病包括输血相关循环超负荷和冠心病，高风险：近期化疗或放疗伴有血红蛋白快速下降）；②有症状：持续心动过速、呼吸急促、胸痛、劳力性呼吸困难、轻度头晕、晕厥、重度乏力、妨碍工作和日常活动等肺源性心脏病，脑血管病[5]。

化疗引起的血小板减少症发生的主要原因是化疗药物对巨核系细胞的抑制作用所导致的血小板生成不足和血小板过度破坏，通常在化疗后3~4ｄ出现，在血小板减少症可能引起随后减少剂量或延迟治疗，并增加危及生命的自发性出血的风险。对于成人白血病和多数实体瘤患者，当血小板≤10×109/L时，需预防输注血小板。特别是更易有出血危险的肿瘤，如白血病、恶性黑色素瘤、膀胱癌、妇科肿瘤和结直肠肿瘤等。若出现出血导致血小板低，应输注血小板±重组人血小板生成素（rhTPO），若10×109/L<血小板记数<75×109/L→rhTPO和（或）重组人白细胞介素11（rhIL-11）[6]。

1. **神经病变**

化疗引起的神经病变是由大量细胞毒性药物引起的药物相关不良反应，常由于多次化疗疗程后导致体内大量蓄积而造成，包括紫杉烷类、铂类、长春花生物碱和硼替佐米等，使用前应评估对发生不可耐受的神经病变和/或功能性神经损伤的患者是否给予减少剂量或停止化疗[7]。对于化疗引起疼痛性神经病变的癌症患者，推荐使用度洛西汀缓解该症状，临床试验背景下可采用加巴喷丁/普瑞巴林、阿米替林、氯胺酮的局部凝胶治疗、三环类抗抑郁药等进行治疗[8]。

1. **皮肤毒性**

手足综合征是一种常见的剂量限制性和剂量依赖性副作用，是卡培他滨常见不良反应之一，严重程度取决于药物剂量、峰值浓度和总累积剂量。手足综合征的主要治疗方法是停药后减量，尽管卡培他滨的剂量减少，但由于在不中断治疗的情况下持续接触卡培他滨，手足综合征症状也可能会迅速进展[9]。缓解手足综合征皮肤皲裂干燥症状可使用10%的尿素霜涂抹，对于疼痛，建议使用塞来昔布进行治疗[10]。

1. **恶心呕吐**

抗肿瘤药物可以通过外周途径和中枢途径 2 条通路引起呕吐反射。外周途径一般在给予抗肿瘤药物 24 h 之内发生呕吐，通常表现为急性呕吐（0~24 h）。中枢途径一般在应用抗肿瘤药物24 h之后发生呕吐，通常表现为药物诱导的延迟性呕吐（25~120 h）[11]。5-HT3 受体拮抗剂通常会减少或防止 50% 的恶心呕吐，当该药物与地塞米松联合使用时，则增加到 70%，当联合 NK-1 受体拮抗剂时，进一步增加到约 84% [12]。5-HT3 受体拮抗剂与皮质类固醇或 NK-1 受体拮抗剂联合使用可有效预防接受高致吐性化疗或中度致吐性化疗的成人的恶心呕吐[13]，在接受高催吐风险抗肿瘤药物或出现突破性恶心和呕吐的成年人的止吐方案中添加奥氮平能够有效控制恶心呕吐[14]。对于恶心呕吐风险低的化疗，建议使用单一的止吐药，如地塞米松/5-HT3 受体拮抗剂/甲氧氯普胺/异丙嗪/丙氯拉嗪±劳拉西泮进行预防性止吐[15]。

1. **腹泻**

化疗药物对胃肠道上皮细胞的影响会导致各种胃肠道症状，治疗上首选洛哌丁胺进行止泻，洛哌丁胺治疗失败后则主要选择奥曲肽[16]。腹泻时最关键的治疗方法是补充液体和电解质，使用含有水、盐和糖的溶液，口服补液疗法一般适用于轻度腹泻，对于 3 或 4 级腹泻，或所有等级的腹泻，当出现严重脱水的迹象时，首选静脉注射途径补充液体[17]。

表1 腹泻管理

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 洛哌丁胺  （首选） | 建议开始剂量为 4mg，在腹泻发生后每 2h服用 2mg，如果病人仍能进食，在进食前 30min服用这种药物可能更有效，但每日最大剂量不超过16mg。 |
| 奥曲肽 | 奥曲肽起始剂量为100 μg，tid；如果顽固性腹泻 24h后没有改善，则增加剂量（每天最多 500 μg）；重症患者从 500 μg 开始，tid，皮下注射（首选）或静脉注射或输注（25~50 μg/h） |

1. **心脏毒性**

蒽环类药物、环磷酰胺、5-FU、HER-2 抑制剂、VEGF 抑制剂、小分子激酶靶向药物、免疫治疗等都会引起心脏毒性，包括左心室功能障碍和心力衰竭、高血压、血管痉挛和血栓栓塞性缺血，以及节律紊乱，包括传导系统损伤和潜在的 QT 间期延长等。对于明确蒽环类药物引起心脏毒性时，可考虑使用表柔比星代替多柔比星，或延长输液速度以减少药物的循环浓度峰值，或使用脂质体配方以减少心肌蓄积，同时使用右雷佐生（右雷佐生（右丙亚胺）是目前唯一被美国食品和药物管理局（FDA） 批准用于蒽环类药物引起心脏毒性的心脏保护剂，预防蒽环类药物引起的心脏毒性，按剂量比：右丙亚胺：蒽环药物 = 10-20:1， 静脉滴注作为一种铁螯合剂，同时也通过与拓扑异构酶 IIβ 的相互作用而具有心脏保护作用）[18]。此外还可选择各种心血管疾病药物进行治疗，特别是第二代和第三代 β-受体阻滞剂，如卡维地洛和奈比洛、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、螺内酯和他汀类药物，也对蒽环类药物相关的心肌病有预防作用[19]。

1. **肾毒性**

铂类化合物（顺铂、卡铂、奥沙利铂）、异环磷酰胺、甲氨蝶呤、吉西他滨、培美曲塞等化疗药物均能引起药物相关性急性肾损伤，常规化疗药物可损伤所有肾单位，这种肾损伤通常与剂量和持续时间有关[20]。顺铂引起的肾毒性是由于线粒体损伤，可能与顺铂通过活跃的基底到顶端转运体的选择性吸收有关，如 CTR1 和 SLC22A2，它们都表达在S3段的基底膜上[21]。目前，缓解或预防顺铂引起肾毒性的方法是通过短期和低容量的水化、补充镁或甘露醇诱导的强制利尿，甘露醇诱导的强制利尿被考虑用于高剂量顺铂治疗的患者和/或预先存在的高血压患者[22]。

1. **肝毒性**

最常见药物包括甲氨蝶呤、伊立替康、奥沙利铂及氟尿嘧啶类似物可引起肝毒性。化疗引起的肝中毒可以通过密切监测肝功能检查指标和减少剂量进行适当管理，如果减少剂量对肝功能检查指标的恢复无效，则应停止治疗药物，使用皮质类固醇治疗[23]。化疗药物可通过不同机制产生肝毒性，导致不同类别的肝损伤，差异并受多种因素影响，难以预测，一般在用药后1~4 周内可观察[24]。在治疗化疗引起的肝损伤方面，硫普罗宁在肝脏组织中发挥其抗氧化作用，异甘草酸镁抗炎和肝脏保护活性均可用于化疗引起的肝损伤，而S-腺苷蛋氨酸为主要的内源性保肝剂，在预防和治疗肝毒性方面都有效[25]。

1. **过敏反应**

静脉使用抗癌药物可能导致严重过敏反应，铂类、紫杉烷类药物等均有出现过敏反应风险，通常推荐使用地塞米松和H1/ H2抗组胺药在化疗前进行预防性处理，若出现严重过敏反应首选的药物治疗方法是肌内注射肾上腺素[26-27]。

**（二）围手术期靶向药相关不良反应**[28-30]

1. **皮肤毒性**

痤疮样皮疹是 EGFR 抑制剂相关皮疹的主要表现，通常发生在面部、头部、胸部和背部，皮疹通常在治疗开始后前 1~2 周内出现，并在绝大部分患者中观察到，对于 EGFR TKIs 和单克隆抗体，皮疹的存在与更高的反应率和更好的结果相关[31]。皮肤毒性的病理生理学可能涉及表皮内的炎症变化，导致皮肤屏障保护功能丧失和继发感染。1 级：局部皮质类固醇和抗菌药物（克林霉素、红霉素或甲硝唑）；2级：局部皮质类固醇和口服抗菌药物（如四环素、强力霉素或米诺环素）；3级：可能需要减少目标药物剂量或暂时停药，还可尝试口服抗菌药物加短疗程全身性皮质类固醇。

1. **腹泻**

腹泻是与 TKIs 相关的常见不良事件，如处理不当，可能导致严重脱水、剂量减少以及治疗中断或中止[32]。腹泻在针对各种靶点的TKIs中被观察到，如VEGFR、MEK、RAF和PI3K。EGFR抗体西妥昔单抗或VEGF抗体贝伐单抗很少发生腹泻，多数情况下洛哌丁胺可有效控制。

1. **高血压**

通常与血管生成抑制剂有关，包括 VEGFR-TKIs 和 VEGF 单克隆抗体，控制血压目标是低于 140 /90 mm Hg。VEGF抑制剂引起血压升高的程度是剂量依赖性的，在停药后血压会迅速恢复正常，高血压在用药前后的变化反映了治疗效果并代表了一种靶向机制[33]。最佳抗高血压药物尚未确定，但应考虑潜在的药物相互作用和合并症，一些 VEGFR-TKIs 是 CYP3A4底物，其代谢可能与维拉米或地尔硫卓等 CYP3A4 抑制剂发生药物相互作用，应避免合用。

1. **蛋白尿**

通常与 VEGFR-TKIs 和 VEGF 抗体有关。蛋白尿通常是轻微且无症状的，只能通过常规实验室检查检测到。对于贝伐单抗建议间断监测蛋白尿的发生，如果蛋白排泄量超过 2 g/24h，则可能需要暂时停药，对发生肾病综合征的患者永久停药。对于持续显著的蛋白尿，血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素受体阻滞剂（ARB）可能有帮助[34]。

1. **出血**

靶向血管生成途径的药物可能会干扰伤口愈合，从而增加手术伤口并发症的风险，例如裂开、手术部位出血和伤口感染[35]。为防止非小细胞肺癌患者出现严重肺出血，建议有鳞状组织学和/或有≥2 级咯血病史的患者不要接受贝伐单抗治疗，对于有活动性出血或有明显出血病史的患者，应谨慎使用抗血管生成药物。通常小分子 TKIs 的半衰期相对较短，停药后出血通常可以逆转。如出现严重出血应立即停止靶向药物，并根据需要输血，若为严重肺出血，可考虑支气管镜引导下的填塞治疗。

1. **胃肠道穿孔**

胃肠道穿孔是与血管内皮生长因子抑制治疗相关的相对罕见不良反应，若出现此症状要求立即和永久停止抗血管生成治疗。胃肠道穿孔风险可能取决于贝伐单抗的剂量，接受更高剂量的患者会增加，也可能因肿瘤类型而异，为防止胃肠道穿孔或瘘管形成，贝伐单抗应在手术后至少 4 周内开始使用。

1. **肝毒性**

拉帕替尼、舒尼替尼和帕唑帕尼发布了强制性肝毒性警告，3 级肝毒性的频率范围为1%至12%。

1. **心脏毒性**

曲妥珠单抗通过与 HER-2 的细胞外结构域结合，阻止HER-2信号激活，诱导抗体依赖性细胞毒性，最严重的副作用之一是心脏毒性，大约 5% 患者出现左心室射血分数下降[36]。如果检测到 LVEF 显着下降，建议中断或停止 HER-2 靶向治疗，ACEI 或 β-受体阻滞剂可能会保护接受曲妥珠单抗或化疗的患者的心脏功能[37]。

1. **肺毒性**

肺毒性是 EGFR-TKIs 相关的最危及生命的不良事件。间质性肺炎是 EGFR-TKIs 的一种罕见但严重的并发症。皮质类固醇可治疗 EGFR-TKIs 诱导的轻度间质性肺炎。若对中等剂量皮质类固醇没有反应的 EGFR-TKIs 诱导的间质性肺炎病例可通过大剂量皮质类固醇治疗得到改善，包括静脉注射甲基强的松龙 500 mg/d，最高 1 g/d，持续 3 天，随之皮质类固醇减少至维持剂量（口服泼尼松龙 0.5 至 1 mg/kg/d），并根据患者反应，口服泼尼松龙的每日剂量每周减少 5~10 mg。重组人源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体托珠单抗，可减少严重急性呼吸综合征的发展，吡非尼酮和尼达尼布已获批在临床上用于间质性肺炎的治疗[38]。

1. **甲状腺功能减退**

大多数靶向 VEGFR-TKIs 会导致甲状腺功能完整的患者出现甲状腺疾病，舒尼替尼比其他 TKIs更能引起这种副作用[39]。在基线和开始使用抗血管生成TKIs治疗后，应定期监测促甲状腺激素，甲状腺激素替代治疗适用于有症状的患者。

1. **过敏反应**

若需继续单克隆抗体治疗，需采用脱敏疗法消除过敏反应，或采取药物预防与治疗：H1 和 H2 抗组胺药一般用于预防皮肤症状；孟鲁司特可用于呼吸系统症状；阿司匹林有时用于预防潮红；对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药和皮质类固醇可用于预防发烧；劳拉西泮等苯二氮卓类药物也有助于减轻与脱敏相关的焦虑，通常在输注开始前 30min至 1h使用[40]。

**（三）围手术期免疫治疗药物相关不良反应**[41-44]

免疫治疗药物相关不良反应（irAEs）最常见不良反应为皮肤黏膜不良反应、结肠炎和腹泻、肝不良反应、内分泌不良反应等。严重irAEs发生率与药物类别、剂量、间隔和治疗持续时间相关，出现严重毒性的患者，一旦疾病进展，通常不允许恢复ICIs，再次使用免疫疗法时有可能出现严重不良反应[45]。 非严重irAEs患者暂时停药后可尝试再次使用 ICIs。irAEs 潜在生物标志物分为非特异性生物标志物与器官特异性生物标志物。IL-6 水平升高可作为预测 irAEs 的非特异性生物标志物，同时与较差的治疗反应相关；细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（sCTLA-4） 水平升高用于预测 anti-CTLA-4 的抗肿瘤作用及 irAEs 可能性。

1. **疲劳**

在单药免疫治疗研究中，少数患者的疲劳可归因于甲状腺功能减退，身体活动可能对改善这类疲劳有所帮助[46]。

1. **皮肤毒性**

最常见的皮肤不良事件是红斑、皮疹（斑丘疹、脓疱疹）、瘙痒、反应性毛细血管增生症。依据严重程度选择局部润肤剂、抗组胺药，高强度皮质类固醇乳膏治疗，静脉注射皮质类固醇治疗[47]。

1. **内分泌毒性**

受损靶器官包括甲状腺、垂体、肾上腺、胰腺的 β 细胞胰岛等。最常受影响为甲状腺，主要是甲状腺功能减退或亢进和甲状腺炎等，症状通常在 ICIs 开始后 6 个月内出现。有症状的甲状腺功能亢进症患者暂停免疫治疗，开始普萘洛尔或阿替洛尔/美托洛尔等β-受体阻断剂治疗心动过速和缓解症状，当无症状时重新启动免疫治疗。在甲减时，根据严重程度开始激素替代疗法，标准起始剂量为每天 1.6ug/kg，逐渐增加剂量直至TSH正常；在甲状腺炎症的情况下，口服泼尼松，根据临床症状的恢复情况逐渐减量[48]。

1. **肝毒性**

ICIs肝毒性反应主要表现为谷丙转氨酶（ALT）和（或）谷草转氨酶（AST）升高，伴或不伴有胆红素升高，常出现在首次用药后 8～12 周。肝活检有助于诊断和评估肝损伤的严重程度，提供患者肝炎管理依据，可避免不必要的全身性皮质类固醇治疗[49]。

表2 肝毒性管理

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 治疗方式 |
| 1、2 | 当超过肝毒性症状超过1周没有改善时，开始使用泼尼松（0.5~1 mg/kg），在密切监测 AST/ALT 和胆红素的改善情况下，在数周内逐渐减量 |
| 3 | 停用ICIs并立即开始使用泼尼松，当 2~3 天没有改善时，添加霉酚酸酯，在密切监测 AST/ALT 和胆红素的改善情况下，在 4~6 周内逐渐减量免疫抑制 |
| 4 | 永久停用ICIs，并开始泼尼松 2 mg/kg 静脉注射，如果在 2~3 天内没有观察到改善，添加霉酚酸酯 |

1. **胃肠道反应**

ICIs相关胃肠道不良反应主要表现为腹泻、结肠炎，对于结肠炎通常采用内窥镜进行诊断评估，胃肠道反应一般发生在ICIs平均 3 次治疗后，也可能紧随第1次治疗后[50]。

表3 胃肠道反应管理

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 治疗方式 |
| 1 | 可继续使用ICIs，使用止泻药物（如洛哌丁胺）进行治疗，通常可得到较好控制 |
| 2 | ICIs应被中断，根据严重程度和其他症状开始使用皮质类固醇（布地奈德或口服泼尼松 1mg/kg），若 3~5 天内没有改善，应进行结肠镜检查，若为结肠炎，应使用英夫利昔单抗 5mg/kg 进行治疗 |
| 3、4 | 应永久停用ICIs，如结肠炎对英夫利昔单抗没有反应或导致穿孔，则必须进行结肠切除术和功能性回肠造口术等手术治疗 |

1. **肺炎**

临床医生在治疗 ICIs 患者时应注意近期出现的干咳、进行性呼吸困难和细微的吸气性爆裂音呼吸道症状，采用增强 CT 鉴别诊断肿瘤进展、肺部感染以及肺栓塞，早期使用支气管镜检查获得支气管肺泡灌洗液与远端活检也可能有助于排除鉴别诊断，并提供有关 ICIs 相关肺炎的证据。

表4 肺炎管理

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 治疗方式 |
| 1、2 | 应中断 ICIs 治疗，尝试排除感染，开始使用泼尼松 1~2mg/（kg﹒d）治疗 48~72h，若症状改善，在 4~6 周内逐渐减量 |
| 3、4 | 永久停用 ICIs，立即开始大剂量泼尼松 2mg/（kg﹒d）静脉注射，在使用类固醇后病情恶化的情况下，加入英夫利昔单抗 5mg/kg、霉酚酸酯或环磷酰胺进行对抗免疫反应，还可采用吗啡麦考酚 1~1.5g/次 bid，或静脉注射免疫球蛋白 2mg/（kg﹒d） |

1. **心脏毒性**

心肌炎的治疗方法包括停止 ICIs、支持性管理和糖皮质激素，通常使用 0.5~2.0mg/kg 泼尼松，在症状改善后减量 4~6 周。有报道使用更高剂量的类固醇激素（甲基强的松龙，1 g），其他可尝试采用霉酚酸酯、他克莫司、阿仑单抗或阿巴西普等药物进行治疗[51-52]。

1. **输液反应**

对轻微或中度的输注反应需要对症治疗、减慢输液速度或暂停输液。对严重的、危及生命的输注反应推荐参考各种输注反应指南迅速处理；对3或4级输注反应患者建议永久停药，对再次发生输注反应者也需要考虑永久停药，予以支持治疗解除在呼吸窘迫、失去知觉等症状。当患者满足过敏反应标准时按照下表进行治疗[53]。

表5 输液反应管理

|  |  |
| --- | --- |
| 目的 | 治疗方式 |
| 抗过敏 | 肾上腺素必须立即以 0.01 mg/kg 的剂量给药（1mg/mL 稀释，最大总剂量为 0.5 mL）肌肉注射到大腿外侧肌肉， 5~15 min重复一次，未能迅速反应后应进行静脉注射肾上腺素 |
| 液体复苏 | 建议在前 5 min内以 5~10 mL/kg快速输注 1-2 L生理盐水，晶体液或胶体应以 20 mL/kg 大剂量缓慢输注。 |
| 抗组胺 | 联合使用H1 和H2 拮抗剂优于单独使用H1（苯海拉明：1~2 mg/kg 或 25~50 mg 静脉缓慢给药）或 H2 拮抗剂（雷尼替丁：50 mg 在 5% 葡萄糖中稀释至20 mL，联合静脉注射时间＞ 5 min、西咪替丁） |
| 抗心动过缓 | 阿托品 600 ug 静脉注射。接受 β-受体阻滞剂的患者：胰高血糖素 1~5 mg 静脉注射，输注＞ 5 min，根据临床反应滴定输注（5~15 mg/min）可能有助于治疗难治性心血管效应 |
| 血管加压 | 如肾上腺素和液体复苏未能缓解低血压，可能需要以 2~20 mg/kg/min给药多巴胺（400 mg，溶于 500 mL 5% 葡萄糖中）并滴定以增加收缩压，加压素和去甲肾上腺素也可用于对肾上腺素无反应的过敏反应。加压素常用浓度为 25 U/250 mL 的 5% 葡萄糖水或生理盐水（0.1 U/mL），剂量范围为 0.01–0.04 U/min |
| 抗过敏、预防双相反应 | 皮质类固醇可有效预防双相反应，静脉注射的剂量皮质类固醇应相当于（甲基）泼尼松龙1~2 mg/kg q6h，应监测生命体征并控制复发症状 |
| 细胞因子释放综合征 | 与输液反应存在差异，治疗方式：短期停止输液、抗组胺药物、皮质类固醇、解热药物 |

**（四）围手术期内分泌治疗药物与甲状腺癌治疗相关不良反应**

**1. 围手术期内分泌治疗药物相关不良反应**[54]

与辅助内分泌治疗相关的副作用包括潮热、性功能障碍、体重增加、肌肉骨骼症状、骨密度下降、抑郁、认知功能障碍和疲劳。主要治疗方法是雌激素剥夺（内分泌治疗）。

1. **芳香化酶抑制剂诱导的肌肉骨骼症状（AIMSS）：**辅助AIs 可提高激素受体阳性 I 至 III 期乳腺癌绝经后妇女的生存率，但可引起关节痛、肌痛、关节炎、的肌腱炎和多痛综合征。短期内可使用非甾体抗炎药和对乙酰氨基酚控制疼痛[55]。运动可以帮助增加骨密度可以增加体液向组织的循环，增加骨骼肌的体积，还可增加疼痛阈值[56]；

表6 肌肉骨骼症状管理[57]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 抗炎 | 睾酮和二氢睾酮可减少关节疼痛和损伤；ω-3 脂肪酸已证明可有效减轻炎症性关节炎患者的关节疼痛、关节肿胀数量和 NSAID药物使用量 |
| 镇痛 | 度洛西汀用于治疗抑郁症和慢性疼痛 |
| 抗骨质疏松 | 双膦酸盐具有减少骨质流失和增加骨密度的能力 |
| 补充维生素D | 维生素 D 对钙的吸收和骨矿化至关重要，这与骨矿物质密度呈正相关 |
| 调整给药 | 更换为另一种 AIs 或间歇性给药 |

1. **疲劳：**体育锻炼是针对接受内分泌治疗的乳腺癌幸存者疲劳的干预措施，应推荐用于管理这种副作用；
2. **骨密度下降或骨质疏松：**在使用这些药物前常规推荐骨密度检测，每 12 个月监测1次骨密度，并进行骨密度评分（T-score）。T-score小于-2.5，为骨质疏松，可开始使用双膦酸盐或地舒单抗治疗；T-score为-2.5~-1.0，为骨量减低，给予维生素 D 和钙片治疗，并考虑使用双膦酸盐；

**（4）潮热：**采用抗抑郁药，包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂；

**（5）性功能障碍：**基于局部激素的疗法包括释放雌二醇的阴道内片剂、低剂量阴道插入物、基于雌激素的阴道乳膏、释放雌二醇的阴道环、阴道睾酮和阴道脱氢表雄酮。

**2. 围手术期甲状腺癌治疗相关不良反应**

**（1）放射性碘治疗相关不良反应**[58-59]

女性患者 131I 治疗后出现一过性停经、经量减少或月经不规则，但 131I 并不会造成女性患者不孕、流产和胎儿畸形，建议治疗 6~12 个月内避孕；放射性碘可浓聚在乳腺组织，哺乳期妇女不宜接受 131I 治疗；男性患者 131I 治疗后可出现一过性睾丸功能紊乱、暂时性精子数量减少及血浆卵泡刺激激素（FSH）水平升高，建议 131I 治疗 3 个月内避免受孕。充分饮水、勤排尿，能够避免便秘，减少 131I 对生殖腺的辐射；131I 治疗具有摄碘能力的肺转移，可造成周围正常组织出现放射性肺炎和肺纤维化； 131I 治疗后部分患者可能出现胃肠道反应，放射性甲状腺炎、涎腺炎、味觉改变、一过性骨髓抑制等不良反应，治疗前后根据患者情况给予糖皮质激素等药物改善症状，并建议治疗后 24 h含服酸性食物，促进唾液分泌。

**（2）甲状腺激素抑制疗法**[60]

长期 TSH 抑制治疗会造成亚临床甲亢，有诱发心律失常、骨质疏松、病理性骨折等不良反应的风险，应在启动 TSH 抑制前评估基础心血管、骨健康。若存在心动过速、房颤等症状，抑制治疗之前需接受 β-受体阻滞剂进行治疗，骨质疏松患者需要接受抗骨质疏松治疗，存在神经系统不良反应，也需要对症处理。

**二、围手术期抗肿瘤治疗药物相互作用**

药物相互作用被定义为一种药物可能改变同时给予另一种药物的药理作用强度的可能性，这些改变可以是协同、相加或拮抗，药物相互作用本质上可能是药代动力学和药效学。由于围手术期肿瘤患者使用药物种类较多且基础机体状态不同，在分析药物相互作用时应进行多因素相互作用分析。而多因素相互作用造成多种相加、协同或相反药理效应存在，多因素效应的大小和方向取决于每种药物的限速 PK 过程，以及每种代谢酶或转运蛋白对限速 PK 过程的底物特异性和贡献[61]。在精准医疗时代，由于不同人群在 CYP 酶和转运蛋白中表现出遗传多态性，非细胞色素 P450 因素，如 P-糖蛋白在药物相互作用中也展示出重要临床意义，还有乳腺癌抗性蛋白和肝有机阴离子转运多肽（OATPs），药物转运蛋白在药物相互作用中的重要性日益增加。转运蛋白本身也可能受他其他因素影响，药物相互作用分析中应考虑入内。评估药物相互作用的方法范围广泛，传统方法基于临床经验或是体外研究结论，缺乏定量标准，采取基于 PK/PD 机制的模型可以定量表征药物对生理或病理系统的单药和联合作用，能够提供比较患者群体和亚群的不同给药方案、在药物研发阶段转化结果以及解释联合疗法观察到的非直观治疗效果的机会[62]。

**参考文献**

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management[J]. Lancet. 2000, 356(9237):1255-9.
2. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review[J]. Drug Saf. 2008, 31(1):21-37.
3. Smith RE. Trends in recommendations for myelosuppressive chemotherapy for the treatment of solid tumors[J]. J Natl Compr Canc Netw. 2006, 4(7):649-58.
4. 史艳侠,邢镨元,张俊,等.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019, 11(12):86-92.
5. 史艳侠,邢镨元,张俊,等.中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019, 11(12):78-85.
6. 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会.肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018, 40(09):714-720.
7. Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings[J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2020, 145:102831.

 Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, *et al*. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update[J]. J Clin Oncol. 2020, 38(28):3325-3348.

1. Huang XZ, Chen Y, Chen WJ, *et al*. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome[J]. Int J Cancer. 2018,142(12):2567-2577.

Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, *et al*. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol. 2021, 32(2):157-170.

姜文奇,巴一,冯继锋,史艳侠,张俊,沈波,邢镨元.肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019, 11(11):16-26.

Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. N Engl J Med. 2016, 374(14):1356-67.

1. Piechotta V, Adams A, Haque M, *et al*. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta‐analysis[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, 11: CD012775.
2. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, *et al*. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol. 2017, 35(28):3240-3261.
3. 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会.化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2018年版)[J].中国癌症杂志,2018, 28(12):946-960.
4. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, *et al*. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol. 2014, 15(10):e447-60.
5. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, *et al*. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol. 2018, 29(Suppl 4):iv126-iv142.
6. Jirkovský E, Jirkovská A, Bavlovič-Piskáčková H, *et al*. Clinically Translatable Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity by Dexrazoxane Is Mediated by Topoisomerase II Beta and Not Metal Chelation[J]. Circ Heart Fail. 2021, 14(11):e008209.
7. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nat Rev Cardiol. 2020, 17(8):474-502.
8. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, *et al*. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer[J]. CA Cancer J Clin. 2021, 71(1):47-77.
9. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, *et al*. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment[J]. Lancet. 2020, 396(10246):277-287.
10. Volarevic V, Djokovic B, Jankovic MG, *et al*. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity[J]. J Biomed Sci. 2019, 26(1):25.
11. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents[J]. Am J Cancer Res. 2021, 11(7):3461-3474.
12. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, *et al*. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury[J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2018, 130:70-77.
13. Vincenzi B, Armento G, Spalato Ceruso M, *et al*. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients - implication for treatment[J]. Expert Opin Drug Saf. 2016, 15(9):1219-38.
14. Horita N, Miyagi E, Mizushima T, *et al*. Severe anaphylaxis caused by intravenous anti-cancer drugs[J]. Cancer Med. 2021, 10(20):7174-7183.
15. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, *et al*. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis[J]. J Allergy Clin Immunol. 2020, 145(4):1082-1123.
16. Liu S, Kurzrock R. Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. Cancer Treat Rev. 2014 Aug;40(7):883-91.
17. Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications[J]. Nat Rev Clin Oncol. 2016, (4):209-27.
18. Shah RR, Shah DR. Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology[J]. Drug Saf. 2019, 42(2):181-198.
19. Papoui E, Papastavrou E, Merkouris A, *et al*. The extent to which the last decade has yielded additional treatment options for EGFR-associated rash besides classic treatment with antibiotics and corticosteroids - A systematic review[J]. Eur J Oncol Nurs. 2021, 50:101896.
20. Rugo HS, Di Palma JA, Tripathy D, *et al*. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea[J]. Breast Cancer Res Treat. 2019, 175(1):5-15.
21. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, *et al*. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients[J]. Circ Res. 2021, 128(7):1040-1061.
22. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities[J]. J Am Soc Nephrol. 2019, 30(2):187-200.
23. Bailey CE, Parikh AA. Assessment of the risk of antiangiogenic agents before and after surgery[J]. Cancer Treat Rev. 2018, 68:38-46.
24. Udagawa C, Zembutsu H. Pharmacogenetics for severe adverse drug reactions induced by molecular-targeted therapy[J]. Cancer Sci. 2020, 111(10):3445-3457.
25. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER-2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management[J]. Breast Cancer Res Treat. 2019, 177(2):237-250.
26. Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, *et al*. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury[J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(2):792.
27. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis[J]. Thyroid. 2013, 23(2):151-9.
28. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies[J]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017, 5(3):600-609.
29. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, *et al*. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Ann Oncol. 2017, 28(10):2377-2385.
30. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al*. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw. 2020, 18(3):230-241.
31. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review[J]. JAMA Oncol. 2016, 2(10):1346-1353.
32. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南（2021）[DB/OL]. [中国临床肿瘤学会 (csco.org.cn)](http://www.csco.org.cn/cn/index.aspx).
33. Haanen J, Ernstoff M, Wang Y, *et al*. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy[J]. J Immunother Cancer. 2020, 8(1):e000604.
34. Shaver AL, Sharma S, Nikita N, *et al*. The Effects of Physical Activity on Cancer Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors: A Scoping Review[J]. Cancers (Basel). 2021, 13(24):6364.
35. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy[J]. Am J Clin Dermatol. 2018, 19(3):345-361.
36. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol. 2021, 17(7):389-399.
37. De Martin E, Michot JM, Papouin B, *et al*. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. J Hepatol. 2018, 68(6):1181-1190.
38. Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, *et al*. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018,15(4):222-234.
39. Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. J Clin Invest. 2021 Mar 1;131(5):e145186.
40. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, *et al*. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. Lancet Oncol. 2018, 19(9):e447-e458.
41. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, *et al*. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol. 2018, 29(Suppl 4):iv260.
42. Franzoi MA, Agostinetto E, Perachino M, *et al*. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer[J]. Lancet Oncol. 2021, 22(7):e303-e313.

Roberts KE, Adsett IT, Rickett K, *et al*. Systemic therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2022, 1(1):CD013167.

Roberts KE, Rickett K, Feng S, *et al*. Exercise therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020, 1(1):CD012988.

Hyder T, Marino CC, Ahmad S, *et al*. Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management. Front Endocrinol (Lausanne). 2021, 12:713700.

Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2010, 8(11):1277-86.

 Haymart MR, Banerjee M, Stewart AK, *et al*. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer[J]. JAMA. 2011, 306(7):721–728.

Biondi B, Cooper DS. Thyroid Hormone Suppression Therapy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019, 48(1):227-237.

1. Bechtold B, Clarke J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021, 17(4):397-412.
2. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions[J]. Clin Pharmacol Ther. 2019, 105(6):1395-1406.