



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.15

文章编号: 2095-1264(2022)05-0656-07

某院西妥昔单抗合理使用评价标准的建立与应用

宋 敏, 杨 帆, 余靓平, 余兴华, 张长泽*
(厦门大学附属中山医院 药学部, 福建 厦门, 361004)

摘要: **目的** 建立西妥昔单抗合理应用评价标准, 评价我院西妥昔单抗临床使用情况, 为临床合理用药提供参考。 **方法** 借鉴药物利用评价(DUE)标准, 参考中国国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)西妥昔单抗药品说明书, NCCN、CSCO 相关指南, 以及新型抗肿瘤药物临床应用指导原则等, 建立西妥昔单抗 DUE 标准, 评价我院 150 例患者的西妥昔单抗临床应用情况。 **结果** 西妥昔单抗不合理用药体现在以下方面: 适应证不适宜(15 例, 10.00%), 用法用量不适宜(8 例, 5.93%), 预处理不适宜(20 例, 13.33%), 治疗类型与治疗方

案不适宜(8 例, 5.93%)。 **结论** 我院建立的西妥昔单抗 DUE 标准有较好的实用性和科学性, 可为临床合理用药提供参考。

关键词: 西妥昔单抗; 药物利用评价; 合理用药

中图分类号: R969.3 **文献标识码:** A

Establishment and application of evaluation criteria on rational use of cetuximab in a hospital

SONG Min, YANG Fan, YU Liangping, YU Xinghua, ZHANG Changze*

(Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, 361004, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To establish the evaluation criteria on rational use of cetuximab, and to analyze the application of cetuximab in our hospital, in order to promote the rational use of cetuximab. **Methods** Referring to drug utilization evaluation (DUE) criteria, the DUE criteria of cetuximab were established on the base of the specification approved by Chinese National Medical Products Administration (NMPA) and America Food and Drug Administration (FDA), related guidelines from Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN), and the guiding principles for the clinical application of new anti-tumor drugs. And the use of cetuximab in 150 patients was evaluated according to the criteria. **Results** The unreasonable applications of cetuximab were mainly as follows: 15 cases (10.00%) were unreasonable in indications, 8 cases (5.93%) in usage and dosage, 20 cases (13.33%) in premedication, and 8 cases (5.93%) in treatment types and regimens. **Conclusion** The established DUE criteria of cetuximab had a good practicability and scientificity. It is conducive to promote rational drug use in the clinic.

Keywords: Cetuximab; Drug use evaluation; Rational drug use

前言

目前, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率在世界范围内居全部恶性肿瘤的第三位, 病死率居第五位, 且发病率呈逐年上升趋势^[1]。CRC 早期

症状不明显, 且国内很多地区还未完善 CRC 的筛查工作, 多数患者确诊时已发展至中晚期, 并进展为转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)。对于 mCRC 的治疗手段, 目前以放疗、化疗联合靶向治疗为主^[2]。

作者简介: 宋敏, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 张长泽, 男, 主任药师, 研究方向: 医院药学。

根据作用机制不同,治疗 mCRC 常用的靶向药物可分为作用于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的靶向药物和作用于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 VEGFR 的靶向药物。西妥昔单抗 (cetuximab, CET) 作为一种单克隆抗体,主要用于治疗 RAS 基因野生型 (wild type, WT) 的 mCRC 患者,其机制主要是通过阻断 EGFR 信号传导通路诱导肿瘤细胞凋亡,减少基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和 VEGF 的产生。在体外, CET 还可以通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 发挥抗肿瘤作用^[3]。

随着 CET 作为 2018 年的国家医保谈判品种被纳入医保药品目录,其使用量不断上升,不合理使用问题也随之出现,比如 CET 用于 mCRC 患者一线治疗后的维持治疗、跨线治疗等^[1]。《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[4]、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021 年版)》^[5]也都明确要求重视抗肿瘤药物管理。为此,我院制定了 CET 合理应用评价标准并应用于临床实践,为临床合理用药提供参考。

1 CET 药物利用评价 (drug use evaluation,

DUE) 标准的建立

根据 CET 国内药品说明书^[6]、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的药品说明书^[7]、美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 等发布的相关诊疗指南^[8-9]、以及《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021 年版)》^[5]、《抗肿瘤药物处方审核专家共识——结直肠癌》^[10]等资料,从体力状态评估、器官功能与实验室指标、禁忌证、适应证、基因检测、给药剂量、给药方法、预处理、治疗类型与治疗方案等维度建立我院 CET 的 DUE 标准(初稿)。然后根据处方点评发现的问题,分别咨询本院肿瘤科的 8 名临床专家[包括 5 名高级职称医师、3 名资深主治医师(主治医师资格获得时间≥3 年)]、2 名院外抗肿瘤药物专业临床药师(1 名高级职称药师、1 名主管药师)以及 2 名院内从事药事管理的具有高级职称的药学专家,就 DUE 标准(初稿)的内容提出修改建议和意见。12 名专家对标准中评价指标和合理性评价的大部分内容都给予了肯定,在器官功能与实验室指标、治疗类型与治疗方案方面提出了修改意见,根据上述意见进行修改后,形成我院 CET 的 DUE 标准(表 1)。

表 1 西妥昔单抗 DUE 标准
Tab. 1 DUE criteria of cetuximab

评价指标	合理性评价内容
体力状态评估(联合化疗时)	PS≤2 分
器官功能与实验室指标 ^[6, 10] (联合化疗时)	至少满足: WBC≥3.0×10 ⁹ L ⁻¹ , NEU≥1.5×10 ⁹ L ⁻¹ , PLT≥100×10 ⁹ L ⁻¹ , HGB≥80 g·L ⁻¹ , 血清肌酐≤1.5 ULN, AST、ALT≤5 ULN, TBIL、DBIL、IBIL≤1.5 ULN
禁忌证 ^[6, 10]	①对本品有严重超敏反应(3 级或 4 级)的患者;②RAS 基因突变或未知;③如果发生间质性肺病、3 级以上皮肤反应,应停用
适应证 ^[6-7]	①用于治疗头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN): 结合放疗用于局部或区域晚期 SCCHN 的初始治疗;与铂类和氟尿嘧啶联合化疗用于复发或转移性 SCCHN 一线治疗;作为单药治疗先前铂类治疗失败的复发或转移性 SCCHN 患者。 ②用于治疗 RAS 野生型 CRC: 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方案治疗失败的患者;作为单药治疗以奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗失败或对伊立替康不耐受的患者。 ③用于治疗 BRAF ^{V600E} 突变阳性 mCRC: 联合 Encorafenib 用于治疗 BRAF ^{V600E} 突变阳性的 mCRC 成人患者
基因检测 ^[3, 6-9]	mCRC: RAS 基因型为野生型;SCCHN: 无需基因检测
给药剂量 ^[6-9]	首次 400 mg·m ⁻² , 之后 250 mg·m ⁻² (单周方案);或 500 mg·m ⁻² (双周方案)

续表1

评价指标	合理性评价内容
剂量调整 ^[6-7]	输液反应:①发生1级或2级输液反应,输液速度降低50%;②发生3级或4级输液反应,立即且永久停用CET。 皮肤毒性和感染后遗症(如痤疮样皮疹、皮肤黏膜病):①第一次出现3级或4级,延迟输液1~2周,如果情况好转,继续使用250 mg·m⁻²,如果没有改善,停用CET;②第二次出现3级或4级,延迟输液1~2周,如果情况好转,继续使用200 mg·m⁻²,如果没有改善,停用CET;③第三次出现3级或4级,延迟输液1~2周,如果情况好转,继续使用150 mg·m⁻²,如果没有改善,停用CET;④第四次出现3级或4级,停用CET。 肺毒性:出现肺部症状急性发作或恶化,延迟输液1~2周,如果情况好转,继续使用原方案剂量,如果2周内没有改善或确诊间质性肺病,则停用CET
溶媒(溶媒体积) ^[6-7]	0.9%氯化钠注射液
给药途径	静脉滴注(ivgtt)
浓度	—
给药时间及周期	每周或每2周重复(根据具体方案)
输注时间及注意事项 ^[6-7]	首次滴注时间为120 min,滴注速率不得超过5 mg·min ⁻¹ ,随后每周给药的滴注时间为60 min,双周方案滴注时间120 min,滴注速率不得超过10 mg·min ⁻¹ ,输注后使用0.9%氯化钠注射液冲洗输液管
给药顺序 ^[6-7]	滴注结束1 h之后开始化疗
预处理 ^[6-7]	第一次给药前30~60 min或认为有必要的后续给药前,给予H ₁ 受体拮抗剂进行抗过敏预处理
药物相互作用	—
治疗类型与治疗方案 ^[8-9]	mCRC:除临床研究外,不推荐在辅助化疗中使用CET。 转化治疗:根据RAS/BRAF基因型、原发灶部位进行分层,RAS/BRAF基因型为野生型,原发灶位于左侧结直肠,优先选择含CET的方案。 姑息一线治疗:根据RAS/BRAF基因型、原发灶部位进行分层,RAS/BRAF基因型为野生型,原发灶位于左侧结直肠,优先选择CET作为一线治疗。 姑息二线治疗:对于接受不含EGFR抑制剂治疗方案治疗后发生疾病进展的RAS/BRAF野生型患者,二线可选择CET单药或联合化疗;对于EGFR抑制剂治疗后发生进展的RAS/BRAF野生型患者,则不建议在后续治疗中使用CET。 维持治疗:CET用于维持治疗的研究较少。SCCHN:参考适应证
不良反应 ^[6-7]	最常见的不良反应为皮肤反应,主要表现为痤疮样皮疹和/或瘙痒、皮肤干燥、皮肤脱屑、指甲异常(如甲沟炎)等。如发生药品不良反应,采取有效措施进行处理并记录病程

注:PS:体力状态评分;WBC:白细胞计数,NEU:中性粒细胞计数,PLT:血小板计数,HGB:血红蛋白;ULN:正常值上限;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;IBIL:间接胆红素。

Note: PS: performance status; WBC: white blood cell count, NEU: neutrophil count, PLT: blood platelet count; HGB: haemoglobin; ULN: upper limit of normal; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; TBIL: total bilirubin; DBIL: direct bilirubin; IBIL: indirect bilirubin.

2 根据DUE标准进行评价

从我院合理用药监测系统(PASS系统)随机抽取2019年10月至2021年3月使用CET的住院病历150份。纳入标准:(1)医嘱使用CET治疗;(2)病例信息完整(可查询医嘱信息、入院记录、病程记录、出院诊断、检验报告、病理报告等内容)。排除标准:自动出院、死亡(与CET无关)、转院的患者。采用回顾性分析方法,用Excel软件汇总病历中患者

的性别、年龄、诊断、PS评分、就诊科室、肿瘤部位与基因分型、相关血常规及肝肾功能监测指标、治疗类型与治疗方案、用法用量、不良反应等数据,应用已建立的DUE标准回顾性分析CET的临床使用情况。

3 结果

3.1 患者性别与年龄 150份使用CET的病历中,男性116例,女性34例,男性多于女性;75岁以上患

者最少,40~75 岁之间的患者最多,40 岁以下患者次之;年龄最小者为 32 岁,最大者为 88 岁(表 2)。

表 2 患者性别与年龄分布

Tab. 2 Distribution of the gender and age in patients

年龄/岁	性别		合计	构成比/%
	男性	女性		
<40	6	4	10	6.67
40~75	107	30	137	91.33
>75	3	0	3	2.00
合计	116	34	150	
构成比/%	77.33	22.67		

3.2 肿瘤部位与基因分型 150 份使用 CET 的病历中,肿瘤原发部位为左半结直肠的患者 141 例,占 94.00%;肿瘤原发部位为右半结肠的患者 9 例,占 6.00%;RAS、BRAF 基因型为野生型的患者 135 例,占 90.00%;基因型未知的患者 15 例,占 10.00%(表 3)。

表 3 肿瘤部位与基因分型

Tab. 3 Tumor location and genotype

肿瘤部位	RAS、BRAF 基因分型		合计	构成比/%
	野生型	未知		
左半结直肠	130	11	141	94.00
右半结肠	5	4	9	6.00
合计	135	15	150	
构成比/%	90.00	10.00		

3.3 治疗类型与方案选择 150 份病历中,治疗类型为姑息一线的患者最多,有 85 例(56.67%),治疗方案主要为 CET+FOLFIRI(40 例)、CET+FOLFOX(14 例)、CET+CAPEOX(15 例)、CET+伊立替康(13 例)、CET+FOLFOXIRI(1 例)、CET(2 例);治疗类型为姑息二线的患者有 44 例(29.33%),治疗方案主要为 CET+FOLFIRI(21 例)、CET+FOLFOX(5 例)、CET+mXELIRI(2 例)、CET+伊立替康(12 例)、CET(4 例);治疗类型为姑息三线及以上的患者有 13 例(8.67%);采用 CET 维持治疗的患者 7 例(4.67%);采用 CET 辅助治疗的患者 1 例(0.67%)(表 4)。

3.4 评价结果 对 150 份使用 CET 的病历进行合理性评价,不合理情况主要体现在:适应证不适宜(15 例,10.00%),用法用量不适宜(8 例,5.93%),预处理不适宜(20 例,13.33%),治疗类型与治疗方

表 4 治疗类型与方案选择

Tab. 4 Treatment types and regimens

治疗类型	治疗方案	例数	合计	构成比/%
姑息一线	CET+FOLFOXIRI	1	85	56.67
	CET+FOLFIRI	40		
	CET+FOLFOX	14		
	CET+CAPEOX	15		
	CET+伊立替康	13		
	CET	2		
姑息二线	CET+FOLFIRI	21	44	29.33
	CET+FOLFOX	5		
	CET+mXELIRI	2		
	CET+伊立替康	12		
	CET	4		
姑息三线及以上	CET+FOLFIRI	1	13	8.67
	CET+FOLFOX	3		
	CET+伊立替康	3		
	CET+卡培他滨	5		
	CET	1		
维持治疗	CET+卡培他滨	4	7	4.67
	CET+5-FU/LV	2		
	CET+伊立替康	1		
辅助治疗	CET+CAPEOX	1	1	0.67

注:CET:西妥昔单抗;FOLFOXIRI:伊立替康、奥沙利铂、氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合方案;FOLFIRI:伊立替康、氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合方案;FOLFOX:奥沙利铂、氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合方案;CAPEOX:奥沙利铂与卡培他滨联合方案;mXELIRI:伊立替康与卡培他滨联合方案;5-FU/LV:氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合方案。

Note: CET: cetuximab; FOLFOXIRI: irinotecan, oxaliplatin, combined with 5-FU and leucovorin; FOLFIRI: irinotecan, combined with 5-FU and leucovorin; FOLFOX: oxaliplatin, combined with 5-FU and leucovorin; CAPEOX: oxaliplatin combined with capecitabine; mXELIRI: irinotecan combined with capecitabine; 5-FU/LV: 5-FU and leucovorin.

3.5 不良反应 CET 相关不良反应可累及多个系统/器官,其中以皮肤系统损害最为常见,常表现为皮疹(包括痤疮样皮疹)、瘙痒、皮肤干燥等。本次抽查发现 150 例患者中有 11 例患者使用 CET 后出现不良反应,均为皮肤系统损害。其中 10 例为男性,表现为颜面部或者前胸壁皮疹或痤疮样改变,大多无需处理,叮嘱注意皮肤清洁和保湿,个别经皮肤科会诊后服用抗过敏药物或局部使用激素软膏后好转。不良反应最快发生在用药第 2 天,最迟发生在用药后近半年,大多发生在用药后 1 个月内(表 6)。

表 5 CET 按 DUE 标准的评价结果

Tab. 5 Evaluation results according to the DUE criteria of CET

评价指标	合理	不合理	不合理率/%
体力状态评估	150	0	0.00
器官功能与实验室指标	150	0	0.00
禁忌证	150	0	0.00
适应证(基因检测)	135	15	10.00
给药剂量、给药时间及周期*	127	8	5.93
剂量调整	150	0	0.00
溶媒(溶媒体积)	150	0	0.00
给药途径	150	0	0.00
输注时间及注意事项	150	0	0.00
给药顺序	150	0	0.00
预处理	130	20	13.33
治疗类型与治疗方案*	127	8	5.93

注:*仅对适应证(基因检测)合理的病例进行给药剂量、给药时间及周期和治疗类型与治疗方案合理性评价。

Note:* indicated that only those cases with reasonable indications (genetic testing) were evaluated for the rationality of dose, time and cycle of administration, treatment type and treatment plan.

表 6 CET 相关不良反应的发生时间

Tab. 6 Distribution of the occurrence time of CET-caused adverse reaction

发生时间	例数	构成比/%
≤60 min	0	0
>60 min ~ 1 周	1	9.09
>1 周 ~ 1 个月	6	54.55
>1 个月 ~ 6 个月	3	27.27
>6 个月 ~ 1 年	0	0
不详	1	9.09
合计	11	100

4 讨论

4.1 RAS、BRAF 基因状态未知 EGFR 其中一条信号通路是通过 RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK 将信号从细胞质传导至细胞核。RAS 是 EGFR 信号通路下游的关键信号传导分子,若其基因发生突变,将使其处于持续活化状态,使机体失去对 EGFR 下游通路的控制,从而刺激肿瘤增殖。KRAS 是 RAS 蛋白家族的重要一员,KRAS 基因突变频率占 EGFR 下游传导信号通路基因突变频率的 2/3,因此,患者的 KRAS 基因突变状态是判断抗 EGFR 治疗效果的重要预测因素^[11]。

BRAF 属于 RAF 基因家族,其在 mCRC 中的突变

率约为 4%~15%,位于 RAS 基因的下游。BRAF 基因突变同样可导致 EGFR 到 MAPK 信号通路的持续活化^[12]。研究表明,BRAF 基因突变与 CRC 原发部位为右半结肠、较高的肿瘤组织学分级以及微卫星不稳定性等呈正相关性,检测 BRAF 基因有无突变有助于判断 CRC 的预后^[3]。有研究显示,KRAS 基因未突变而 BRAF 基因突变的患者对 CET 等药物不敏感^[3]。

RAS、BRAF 基因的状态与 CET 治疗 mCRC 的疗效密切相关。因此,CET 用于治疗 mCRC 患者,用药前必须使用经过验证的方法检测患者的 RAS 基因状态,RAS 野生型是患者接受 CET 治疗的先决条件。CET 不用于治疗 RAS 基因突变或状态不明的患者。CSCO 结直肠癌诊疗指南^[9]中也指出,RAS、BRAF 基因均为野生型的患者可考虑使用 CET。

适应证不适宜是本次抽查 CET 使用不合理的主要原因之一。150 份病历中,适应证不适宜的患者有 15 例。其中 14 例患者的 RAS、BRAF 基因状态未知就使用 CET 治疗,推测其可能的原因是医师未把患者在院外检测的基因结果记录在病程中。另外 1 例患者 KRAS 基因突变,行 CET 联合化疗,与临床医师沟通后得知,该患者已行多线治疗进展,行 CET 联合化疗仍有获益。

4.2 用法用量不适宜 150 份病历中,8 例患者存在用法用量不适宜的情况。根据药品说明书、CSCO 结直肠癌诊疗指南^[9]和结直肠癌抗肿瘤药物处方审核专家共识^[10],用于治疗 mCRC 的 CET 给药剂量为:首次剂量 400 mg·m⁻²,静脉输注,之后 250 mg·m⁻²,每周 1 次;或 500 mg·m⁻² 静脉输注,每 2 周 1 次。滴注结束后必须使用 0.9% 氯化钠溶液冲洗输液管。8 例用法用量不适宜的患者中,2 例患者每 3 周使用 1 次 CET,用量 500 mg·m⁻²,可能与患者因经济等原因造成的依从性差有关;另外 6 例患者的 CET 给药剂量均低于标准推荐剂量下按体表面积计算的给药剂量,病程中未描述调整剂量的理由。查阅相关文献^[13-14],发现 CET 的标准推荐剂量均同上述推荐剂量,未见低于标准推荐剂量的情况,因而推测其可能与患者耐受性差以及经济负担重有关。

4.3 预处理不规范 根据国内及美国 FDA 的 CET 药品说明书,CET 可引起严重和致命的输液反应,包括过敏反应,可能会经常发生,症状可能发生在首次滴注期间及滴注结束后数小时或后续滴注中,可能的症状包括支气管痉挛、荨麻疹、血压升高或降

低等。因此,建议第一次使用CET前30~60 min或认为有必要的后续给药前,给予H₁受体拮抗剂进行抗过敏预处理。本次病历抽查中发现,150例患者中有20例在第一次使用CET前未给予H₁受体拮抗剂预处理。这可能是由于临床实践中CET引起的严重输液反应不常见,医师对预处理未引起足够的重视。

4.4 治疗方案的选择 CET联合化疗是RAS野生型mCRC患者一线治疗的标准方案,可显著提高RAS野生型mCRC患者尤其是原发病灶位于左侧患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[15]。随着结肠癌分子靶向药物的出现,人们可能会想到这些靶向药物用于辅助治疗能否让患者获益。既往有大型Ⅲ期临床试验表明^[16],将CET添加到标准辅助化疗中治疗术后Ⅲ期结肠癌,并没有延长KRAS野生型患者的无疾病生存期。因此,除临床研究外,所有CRC中的靶向药物都不推荐在辅助化疗中使用^[8-9]。本次病历抽查发现,有1例普通外科病历使用CET联合CAPEOX方案用于乙状结肠溃疡型中分化腺癌术后辅助化疗,属于治疗方案不适宜。

CET用于维持治疗存在较大争议。本次病历抽查发现,有7例使用CET联合化疗用于mCRC患者一线治疗后的维持治疗。CET用于维持治疗的研究相对较少。其中MACRO2 TTD研究^[17]比较了mFOLFOX联合CET治疗8周期后使用CET单药维持治疗(A组)与mFOLFOX联合CET维持治疗(B组)的差别,结果显示,A组、B组的PFS和OS无显著差异。这项研究表明,在mCRC中,CET单药维持治疗不劣于原方案维持治疗,但仍然需要在大样本Ⅲ期随机对照试验中证实。另一项前瞻性、开放、多中心、随机Ⅱ期研究^[18]报道,143例RAS野生型mCRC患者接受CET联合FOLFOXIRI方案(2周1次)诱导化疗8个周期后,分别接受CET和贝伐珠单抗维持治疗,主要研究终点10个月无进展生存率(progression-free rate, PFR)在两组之间的差异无统计学意义。上述研究并未证实CET维持治疗与原方案持续治疗、贝伐珠单抗维持治疗相比具有优势,所以CET在维持治疗中的作用仍不确切。

4.5 安全性 11例发生不良反应的患者以男性为主,可能与CRC患者中男性比例本身较女性高有关。其不良反应均为皮肤反应,这与皮肤反应是

CET最常见的毒副作用相符。皮肤反应的发生时间主要为用药后1个月内,与文献报道相似^[19]。皮肤反应以痤疮样皮疹最为常见,根据常见不良事件评价标准5.0版(common terminology criteria for adverse events 5.0, CTCAE5.0),痤疮样皮疹分为4级,轻度一般无需停药,3级及以上的重度皮疹需要降低剂量甚至停药,并联合外用激素、口服抗生素治疗。11例发生皮肤反应的患者大都转归良好。

5 小结

目前,CET联合化疗是左侧RAS野生型mCRC患者的标准治疗方案,疗效确切,不良反应较少。但在临床应用过程中仍存在用药不合理的问题,如RAS、BRAF基因结果未知却选用CET、用法用量低于指南推荐剂量、CET联合标准化疗方案用于术后辅助治疗等。临床医师、药师需进一步加强CET医嘱点评,同时可利用院内PASS系统对CET等需要进行基因检测才能使用的抗肿瘤药物的适应证、用法用量等进行事先干预,对不规范用药的科室进行宣教,以进一步减少不合理用药事件的发生。本研究的不足之处在于,随着科学研究和临床试验的不断开展,以及治疗指南、诊疗规范的不断更新,根据现有的DUE标准去评价CET的临床使用将会存在缺陷。因此,在今后的临床实践中,我们需要结合最新的循证证据,不断完善和修订CET评价标准,并使用管理学中的PDCA[计划(Plan, P)、实施(Do, D)、检查(Check, C)、处理(Action, A)]循环工具,促进CET的合理使用。

参考文献

- [1] 宋莹,李波.西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后维持治疗中的应用研究进展[J].中国肛肠病杂志,2021,41(8):74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2021.08.032.
- [2] 韩晶,门鹏,刘维,等.西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌的快速卫生技术评估[J].中国新药杂志,2020,29(5):582-588. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.05.019.
- [3] 苏昊,刘文杰,包满都拉,等.转移性结直肠癌西妥昔单抗耐药的分子机制[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(5):308-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20200208-00025.
- [4] 国家卫生健康委.抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)[EB/OL]. (2020-12-28) [2022-03-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [5] 国家卫生健康委.新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)[EB/OL]. (2021-12-27) [2022-03-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.
- [6] 西妥昔单抗药品说明书[EB/OL]. (2020-05-19) [2022-03-29]. <https://drugs.dxy.cn/drug/Qrv680AxSdmepepmfYWOppls>.

- pEkKtg==.
- [7] Food and Drug Administration. Prescribing information for ERBITUX [EB/OL]. (2021-09-24) [2022-03-29]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
 - [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Colon Cancer (Version 3.2021) [EB/OL]. (2021-09-10) [2022-03-29]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
 - [9] 赫捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
 - [10] 李国辉, 董梅, 陈喆, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 结直肠癌[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(16): 1361-1366. DOI: 10.11669/cpj.2019.16.017.
 - [11] 刘晓娜, 田庄, 魏晓飞, 等. 联合检测结直肠癌患者血浆及组织中 KRAS、NRAS、BRAF 及 PIK3CA 基因突变情况[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(5): 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.05.008.
 - [12] CLARK J I, SINGH J, ERNSTOFF M S, et al. A multi-center phase II study of high dose interleukin-2 sequenced with vemurafenib in patients with BRAF-V600 mutation positive metastatic melanoma [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 76-83. DOI: 10.1186/s40425-018-0387-x.
 - [13] 吴夕, 邓冰彬, 白春梅, 等. 西妥昔单抗治疗 KRAS 或全 RAS 野生型转移性结直肠癌的疗效及预后分析[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(5): 660-666. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.10125.
 - [14] ZHOU Y W, LONG Y X, CHEN Y, et al. First-line therapy of bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with mucinous adenocarcinoma or mucinous component [J]. Cancer Med, 2021, 10(10): 3388-3402. DOI: 10.1002/cam4.3876.
 - [15] 吴佳, 周嘉梁. 西妥昔单抗在转移性结直肠癌一线治疗后的后续应用研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(1): 64-69. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.008.
 - [16] ALBERTS S R, SARGENT D J, NAIR S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2012, 307(13): 1383-1393. DOI: 10.1001/jama.2012.385.
 - [17] ARANDA E, GARCÍA-ALFONSO P, BENAVIDES M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: phase II randomised MACRO2 TTD study [J]. Eur J Cancer, 2018, 101: 263-272. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.024.
 - [18] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(4): 529-536. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5314.
 - [19] 王鑫璐, 景啸澜, 曲晓宇, 等. 73 例西妥昔单抗不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 252-255. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2021.04.012.
- 收稿日期: 2022-04-12 校稿: 王娟 李征
- 本文引用格式:** 宋敏, 杨帆, 余靓平, 等. 某院西妥昔单抗合理使用评价标准的建立与应用[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 656-662. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.15.

Cite this article as: SONG Min, YANG Fan, YU Liangping, et al. Establishment and application of evaluation criteria on rational use of cetuximab in a hospital[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 656-662. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.15.