



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN 指南）®

止吐

版本 1.2020—2020 年 2 月 19 日

NCCN.org

由于译者水平有限，虽然仔细校对，难免存在错漏，仅供谨慎参考。

继续

呕吐原理癌症患者的控制

- 预防恶心/呕吐是目标。
 - ▶ 恶心/呕吐风险（急性≤24 小时 vs. 迟发性恶心 > 24 小时）对于接受高和/中度呕吐风险化疗的患者，在化疗末次给药后，高呕吐风险持续至少 3 天，中度呕吐风险持续至少 2 天。需要在整个风险期内保护患者。
- 当以适当剂量和间隔使用时，口服和胃肠外 5-羟色胺受体拮抗剂 (5-HT3 RA) 的疗效相当。
- 考虑特定止吐药的毒性。参见止吐处方 (AE-B) 的药理学考虑。
- 使用止吐药物的选择应基于治疗的呕吐风险、既往止吐药经验和患者因素。
 - ▶ 抗癌药物诱发恶心/呕吐的患者风险因素包括：
 - ◇ 年龄较小
 - ◇ 女性
 - ◇ 既往 CINV 病史
 - ◇ 既往很少或未饮酒
 - ◇ 晕动病倾向
 - ◇ 孕期晨吐史
 - ◇ 焦虑/治疗前对恶心的期望值高
- 癌症患者呕吐还有其他潜在原因。这些可能包括：
 - ▶ 部分或完全性肠梗阻
 - ▶ 前庭功能障碍
 - ▶ 脑转移
 - ▶ 电解质失衡：高钙血症、高血糖症或低钠血症
 - ▶ 尿毒症
 - ▶ 伴随药物治疗，包括阿片类药物
 - ▶ 胃轻瘫：肿瘤或化疗（如长春新碱）诱导或其他原因（如糖尿病）
 - ▶ 分泌物过多（例如见于头颈癌患者）
 - ▶ 恶性腹水
- ▶ 心理生理学：
 - ◇ 焦虑
 - ◇ 预期恶心/呕吐
- 使用止吐药治疗与放疗和/或化疗无关的恶心/呕吐，见 [NCCN 姑息治疗指南护理](#)。
- 对于多药方案，根据呕吐风险最高的药物选择止吐治疗。参见肠外抗癌药的致癌潜力 (AE-2 和 AE-3)，并参见口服抗癌药的致癌潜力 (AE-8)。
- 在患者的抗癌药中添加止吐方案可能存在药物相互作用的潜在风险。然而，在抗癌药与止吐药的随机临床试验中，迄今为止尚未出现具有临床意义的药物相互作用。专家小组认为这些预防性止吐方案的使用持续时间较短 (< 4 天；非长期使用)；不会导致与抗癌药的临床相关相互作用。但是，在处方药物的所有情况下，临床医生必须平衡每例患者的获益和风险。
- 考虑使用 H2 阻滞剂或质子泵抑制剂预防消化不良，可能与恶心相似。
- 生活方式措施可能有助于缓解恶心/呕吐，如少食多餐、选择健康食物、控制摄食量和在室温下进食食物。饮食咨询也可能有用。参见 NCI 的“进食提示：癌症治疗前、治疗中和治疗后”。
(<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/eatinghints/page2#4>)
- 虽然抗癌药或放疗引起的恶心和呕吐可显著影响患者的生活质量并导致不良结局，但提供者必须意识到预防性止吐药物过度使用的可能性，尤其是对于呕吐风险极小且较低的化疗，这可能使患者暴露于止吐药物的潜在不良反应，并造成不必要的经济负担。始终鼓励遵守指南。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

P 的遗传潜力外来抗菌剂^a

级别代理

<p>高呕吐风险 (呕吐频率 > 90%)^{b、c、d}</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AC 联合定义为任何 • 卡莫司汀 > 250 mg/m² • 表柔比星 > 90 mg/m² • 顺铂 • 异环磷酰胺 ≥ 2 g/m² 的化疗方案² 每剂含有蒽环类药物和 • 环磷酰胺 > 1,500 mg/m² • 环磷酰胺氮芥 • 达卡巴嗪 • 链脲佐菌素 • 卡铂 AUC ≥ 4 • 多柔比星 ≥ 60 mg/m²
<p>中度呕吐风险 (呕吐频率 > 30%-90%)^{b、c、d}</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 阿地白介素 > 1200–1500 万 IU/m² • 柔红霉素^e • 伊立替康^e • 氨磷汀 > 300 mg/m² • 双药脂质体包封 • 伊立替康 (脂质体) • 阿糖胞苷和柔红霉素的阿扎胞苷 • 美法仑 • 苯达莫司汀 • Dinutuximab • 甲氨蝶呤^e ≥ 250 mg/m² • 白消安 • 多柔比星^e < 60 mg/m² • 奥沙利铂^e • 卡铂 AUC^e < 4 • Enfortumab vedotin-ejfv • 替莫唑胺 • 卡莫司汀^e ≤ 250 mg/m² • 表柔比星^e ≤ 90 mg/m² • 曲贝替定^e • 氯法拉滨 • 家族-曲妥珠单抗 deruxtecan • 环磷酰胺^e ≤ 1500 mg/m² • 伊达比星^e • 阿糖胞苷 > 200 mg/m² • 异环磷酰胺^e < 2 g/m² 每剂 • 放线菌素^e • 干扰素 α ≥ 1000 万 IU/m²

经以下机构许可改编:

Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. 癌症化疗急性致吐性分类的建议。J Clin Oncol 1997;15:103-109.

Grunberg SM, δD, Gralla RJ, et al. 新止吐药物的评价和抗肿瘤药物致吐性的定义-最新技术水平。Support Care Cancer 2011;19:S43-S47

^a 应始终考虑抗肿瘤药/止吐药与各种其他药物之间的潜在药物相互作用。

^b 在未进行有效止吐预防的情况下发生呕吐的患者比例。

^c 连续输注可能使药物的致吐性降低。

^d 除非另有说明, 预期生物类似药的呕吐风险与母体化合物相同。

^e 这些药物在某些患者中可能具有高度致吐性。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

胃肠外抗菌剂的致吐潜力^a

级别代理				
呕吐风险低（呕吐频率为 10%-30%） ^{b、d、f}	<ul style="list-style-type: none"> • Ado-曲妥珠单抗 emtansine • 阿地白介素 ≤1200 万 IU/m² • 氨磷汀 ≤300 mg/m² • 三氧化二砷 • Axicabtagene ciloleucel^g • 贝利司他 • 维布妥昔单抗 • 卡巴他赛 • 卡非佐米 • Copanlisib 	<ul style="list-style-type: none"> • 阿糖胞苷（低剂量）100–200 mg/m² • 多西他赛 • 多柔比星（脂质体） • 艾日布林 • 依托泊苷 • 5-氟尿嘧啶 (5-FU) • 氟尿苷 • 吉西他滨 • 吉妥单抗 • Inotuzumab ozogamicin • 伊沙匹隆 	<ul style="list-style-type: none"> • 甲氨蝶呤 > 50 mg/m² - < 250 mg/m² • 丝裂霉素 • 米托蒽醌 • 莫格珠单抗 • 莫西单抗 • 诺尼单抗 • 奥拉拉单抗 • 高三嗪 • 紫杉醇 • 紫杉醇-白蛋白 	<ul style="list-style-type: none"> • 培美曲塞 • 喷司他丁 • Polatuzumab vedotin • 普拉曲沙 • 罗米地辛 • 泰胃复安 • Talimogene laherparepvec • 噻替哌 • Tisagenlecleucel^g • 托泊替康 • Ziv-aflibercept
最低呕吐风险（呕吐频率 < 10%） ^{b、d、f}	<ul style="list-style-type: none"> • 阿仑单抗 • Atezolizumab • 拜复乐 • 门冬酰胺酶 • 贝伐珠单抗 • 博来霉素 • Blinatumomab • 硼替佐米 • 西妥昔单抗 • Cemiplimab • 克拉屈滨 	<ul style="list-style-type: none"> • 阿糖胞苷 < 100 mg/m² • 达雷木单抗 • 地西他滨 • 地尼白介素 • 右丙亚胺 • Durvalumab • 伊洛妥珠单抗 • 氟达拉滨 • 易普利姆玛 • 甲氨蝶呤 ≤50 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • 奈拉滨 • 尼鲁单抗 • Obinutuzumab • 奥法木单抗 • 帕尼单抗 • 培门冬酶 • 聚乙二醇干扰素 • 帕博利珠单抗 • 帕妥珠单抗 • 雷莫芦单抗 • 利妥昔单抗 	<ul style="list-style-type: none"> • 利妥昔单抗和透明质酸酶 SQ 用人注射液 • 西妥昔单抗 • 替西罗莫司 • 曲妥珠单抗 • 曲妥珠单抗/透明质酸酶 • 伏柔比星 • 长春碱 • 长春新碱 • 长春新碱（脂质体） • 长春瑞滨

经许可改编自：Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, 等人癌症化疗急性致吐性分类的建议。J Clin Oncol 1997;15:103-109. Grunberg SM, et al. 新止吐药物的评价和抗肿瘤药物致吐性的定义-最新技术水平。Support Care Cancer 2011;19:S43-S47

^a 应始终考虑抗肿瘤药/止吐药与各种其他药物之间的潜在药物相互作用。

^b 在未进行有效止吐预防的情况下发生呕吐的患者比例。

^d 除非另有说明，预期生物类似药的呕吐风险与母体化合物相同。

^f 对于一些低呕吐风险药物，与给药方案（尤其是连续给药）和临床经验相关的因素表明无需常规术前用药。个体化方法适用于是否预先给药每个剂量或根据需要处方止吐药。

^g CAR T 细胞治疗前 3-5 天和治疗后 90 天，应避免使用皮质类固醇止吐前驱用药。淋巴细胞耗竭化疗方案中使用的止吐方案也应采用节制皮质类固醇的方法进行止吐预防。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

高呕吐风险胃肠外抗癌药-急性和延迟性呕吐预防^{h,i,j,k,l}

第 1 天: 选择治疗选项 A、B 或 C **第 2、3、4 天:**

所有治疗选择均为 1 类, 应在化疗前开始^j

治疗选项 A (首选), 使用以下组合:

- 奥氮平 5-10 mg PO 一次^{m,n}
- NK1 RA (选择一项):
 - ▶ 阿瑞匹坦 125 mg PO 一次
 - ▶ 阿瑞匹坦注射用乳剂 130 mg IV 一次^o
 - ▶ 福沙匹坦 150 mg IV 一次
 - ▶ Netupitant 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg (仅作为固定复方制剂提供) PO 一次^p
 - ▶ Fosnetupitant 235 mg/帕洛诺司琼 0.25 mg (仅作为固定复方制剂提供) IV 一次^p
 - ▶ 罗拉匹坦 180 mg PO 一次^q
- 5-HT₃ RA (选择一项): ^{r,s}
 - ▶ 多拉司琼 100 mg PO 一次
 - ▶ 格拉司琼 10 mg SQ 一次, ^t或 2 mg PO 一次, 或 0.01 mg/kg (最大 1 mg) IV 一次, 或在化疗首次给药前 24-48h 贴敷 3.1 mg/24h 透皮贴剂。
 - ▶ 昂丹司琼 16-24 mg PO 一次, 或 8-16 mg IV 一次
 - ▶ 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次
- 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v}

治疗选项 A:

- 第 2、3、4 天, 每日口服奥氮平 5-10 mg^m
- 第 2、3 天阿瑞匹坦 80 mg PO 每日一次 (如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO)
- 地塞米松 8 mg^{u,v} 第 2、3、4 天每日 PO/IV

治疗选项 B, 使用以下组合:

- 奥氮平 5-10 mg PO 一次^m
- 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次
- 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v}

治疗选项 B:

- 第 2、3、4 天, 每日口服奥氮平 5-10 mg^m

治疗选项 C，使用以下组合：

- **NK1 RA**（选择一项）：
 - ▶ 阿瑞匹坦 125 mg PO 一次
 - ▶ 阿瑞匹坦注射用乳剂 130 mg IV 一次^o
 - ▶ 福沙匹坦 150 mg IV 一次
 - ▶ Netupitant 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg（仅作为固定复方制剂提供）PO 一次^p
 - ▶ Fosnetupitant 235 mg/帕洛诺司琼 0.25 mg（仅作为固定复方制剂提供）IV 一次^p
 - ▶ 罗拉匹坦 180 mg PO 一次^q
- **5-HT3 RA**（选择一项）：^{r,s}
 - ▶ 多拉司琼 100 mg PO 一次
 - ▶ 格拉司琼 10 mg SQ 一次，^t或 2 mg PO 一次，或 0.01 mg/kg（最大 1 mg）IV 一次，或 3.1 mg/24 h 化疗首次给药前 24-48h 使用透皮贴剂。
 - ▶ 昂丹司琼 16-24 mg PO 一次，或 8-16 mg IV 一次
 - ▶ 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次
- 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v}

治疗选项 C：

- 第 2、3 天阿瑞匹坦 80 mg PO 每日一次（如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO）
- 地塞米松 8 mg^{u,v} 第 2、3、4 天每日 PO/IV

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

[脚注](#)

中度呕吐风险胃肠外抗癌药-急性和延迟呕吐预防^{h,i,j,k,l}

第 1 天：选择治疗选项 D、E 或 F。第 2、3 天：

所有治疗选择均为 1 类，应在化疗前开始：^j

<p>治疗选项 D，使用以下组合：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 RA（选择一项）： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多拉司琼 100 mg PO 一次 ▶ 格拉司琼 10 mg SQ 一次^t（首选），或 2 mg PO 一次，或 0.01 mg/kg（最大 1 mg）IV 一次，或在化疗首次给药前 24-48h 贴敷 3.1 mg/24h 透皮贴剂。 ▶ 昂丹司琼 16-24 mg PO 一次，或 8-16 mg IV 一次 ▶ 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次（首选） • 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v} 	<p>治疗选项 D：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 地塞米松 8 mg^{u,v} 第 2、3 天每日 PO/IV <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 RA 单药治疗^w： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 格拉司琼 1-2 mg（总剂量）PO 每日一次或第 2 天和第 3 天每天静脉注射 0.01 mg/kg（最大剂量 1 mg） ▶ 昂丹司琼 8 mg PO 每日两次或 16 mg PO 每日一次或 8-16 mg IV 每日一次，第 2、3 天 ▶ 第 2、3 天，每日口服 100 mg 多拉司琼
<p>治疗选项 E，使用以下组合：^x</p> <ul style="list-style-type: none"> • 奥氮平 5-10 mg PO 一次^m • 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次 • 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v} 	<p>治疗选项 E：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 2、3 天，每日口服奥氮平 5-10 mg^m
<p>治疗选项 F，使用以下组合：^x</p> <ul style="list-style-type: none"> • NK1 RA（选择一项）： <ul style="list-style-type: none"> ▶ 阿瑞匹坦 125 mg PO 一次 ▶ 阿瑞匹坦注射用乳剂 130 mg IV 一次^o ▶ 福沙匹坦 150 mg IV 一次^p ▶ Netupitant 300 mg/帕洛诺司琼 0.5 mg（仅作为固定复方制剂提供）PO 一次^p ▶ Fosnetupitant 235 mg/帕洛诺司琼 0.25 mg（仅作为固定复方制剂提供）IV 一次^p ▶ 罗拉匹坦 180 mg PO 一次^q • 5-HT3 RA（选择一项）：^{r,s} <ul style="list-style-type: none"> ▶ 多拉司琼 100 mg PO 一次 ▶ 格拉司琼 10 mg SQ 一次，^t或 2 mg PO 一次，或 0.01 mg/kg（最大 1 mg）IV 一次，或在化疗首次给药前 24-48h 贴敷 3.1 mg/24h 透皮贴剂。 ▶ 昂丹司琼 16-24 mg PO 一次，或 8-16 mg IV 一次 	<p>治疗选项 F：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 2、3 天阿瑞匹坦 80 mg PO 每日一次（如果第 1 天使用阿瑞匹坦 PO） • ±地塞米松 8 mg^{u,v} 第 2、3 天每日 PO/IV

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

- ▶ 帕洛诺司琼 0.25 mg IV 一次
- 地塞米松 12 mg PO/IV 一次^{u,v}

[脚注](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

页脚注释 [AE-4](#) 和 [AE-5](#)

^h 见 [肠外抗癌药的致吐潜力 \(AE-2\)](#).

ⁱ 应根据呕吐风险最高的药物以及患者特异性风险因素选择止吐方案。

^j 参见 [管理多日致吐性化疗方案 \(AE-A\) 的原则](#).

^k 伴或不伴劳拉西泮 0.5–2 mg PO 或 IV 或舌下含服，每 6 小时一次，根据需要第 1-4 天。伴或不伴 H2 阻滞剂或质子泵抑制剂。对于含奥氮平的治疗方案，如有需要，仅可口服劳拉西泮。见 [癌症患者呕吐控制原则 \(AE-1\)](#).

^l 参见 [止吐处方 \(AE-B\) 的药理学考虑](#).

^m 来自较小研究和临床实践的新数据表明，可考虑 5 mg 剂量，尤其是对于老年或过度镇静的患者。见 [药理学 止吐处方 \(AE-B\) 的考虑因素](#).

ⁿ 如果之前未使用，当在之前使用奥氮平方案 (B、E) 或含 NK1 RA 方案 (C、D 或 F) 的化疗周期中发生呕吐时，考虑递增至该选项 (A)。参见 [突破性呕吐 \(AE-C\) 管理原则](#).

^o 阿瑞匹坦注射乳剂是阿瑞匹坦的独特剂型，与福沙匹坦静脉剂型不可互换。

^p 仅作为固定组合产品提供。

^q 罗拉匹坦的半衰期延长，给药间隔不应少于 2 周。

^r 如果使用奈妥匹坦/帕洛诺司琼或福司匹坦/帕洛诺司琼固定复方制剂，则不需要进一步的 5-HT3 RA。

^s 当与 NK1 RA 联合使用时，无首选的 5-HT3 RA。参见 [管理多日致吐性化疗方案 \(AE-A\) 的原则](#).

^t 格拉司琼缓释注射液是格拉司琼的独特制剂，采用聚合物为基础的给药系统。该制剂专门用于皮下给药，不可与静脉制剂互换。格拉司琼缓释注射液的半衰期延长，给药间隔不应少于 1 周。

^u 新出现的数据和临床实践表明，地塞米松剂量可能个体化。可以考虑更高的剂量，尤其是当 NK1 RA 未伴随给药时。基于患者特征，非顺铂治疗方案可以接受较低剂量、给药持续时间较短，甚至在随后几天消除地塞米松（用于延迟恶心和呕吐预防）。如果为预防迟发性恶心和呕吐，在后续日期消除地塞米松，应考虑其他替代止吐药（例如，奥氮平）。参见 [讨论](#)。

^v 细胞治疗应避免使用皮质类固醇前驱药物。参见 [止吐处方 \(AE-B\) 的药理学考虑](#)。

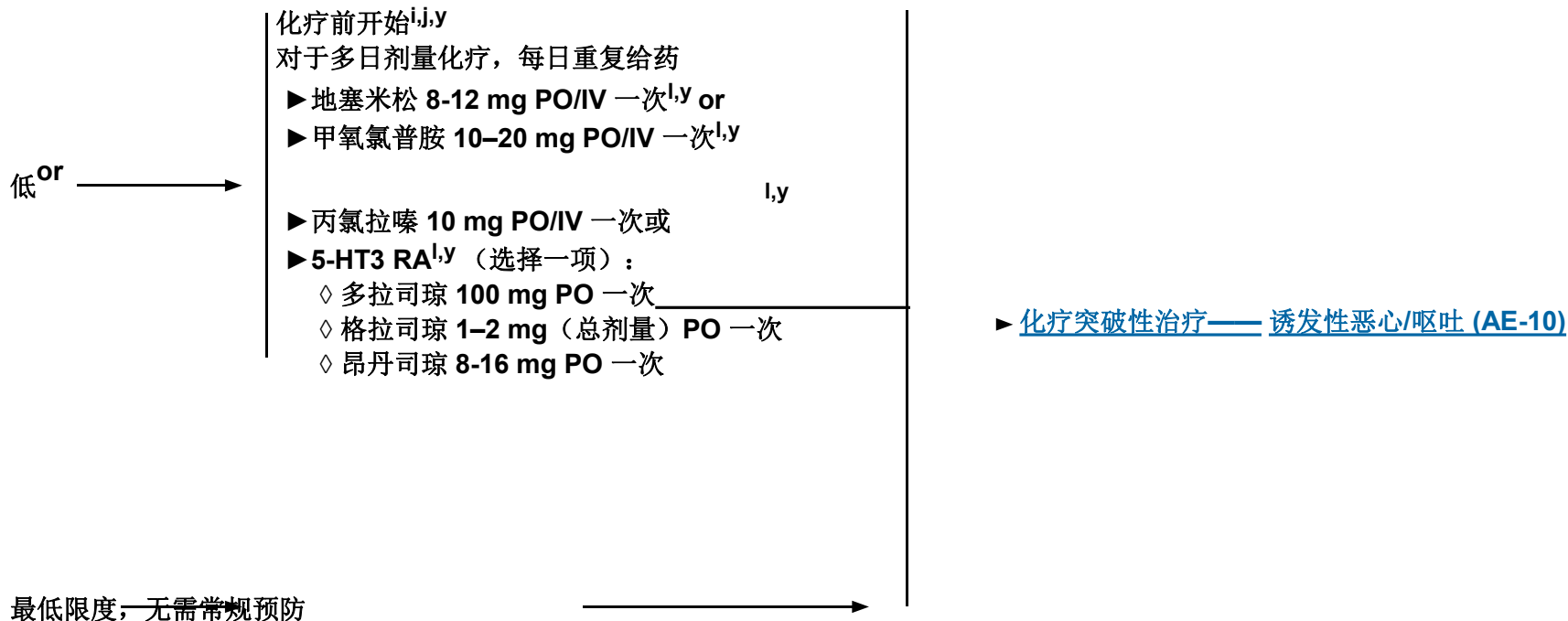
^w 如果在第 1 天给予帕洛诺司琼或格拉司琼缓释注射剂，或如果应用格拉司琼透皮贴剂，则不需要进一步的 5-HT3 治疗。

^x 对于具有其他患者相关风险因素的选定患者，推荐 3 药预防方案 (E 或 F)（参见 [AE-1](#)）或既往单用糖皮质激素 + 5-HT3 RA 治疗失败。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

低和最小呕吐风险胃肠外抗菌剂-呕吐预防^{h,i,j,l}



^h 见肠外抗癌药 (AE-3) 的致癌潜力。

ⁱ 应根据呕吐风险最高的药物以及患者特异性风险因素选择止吐方案。

^j 参见管理多日致吐性化疗方案 (AE-A) 的原则。

^l 参见止吐处方 (AE-B) 的药理学考虑。

^y 伴或不伴劳拉西泮 0.5-2 mg PO 或 IV 或舌下含服，每 6 小时一次，根据需要第 1-4 天。伴或不伴 H2 阻滞剂或质子泵抑制剂。参见原则 癌症患者的呕吐控制 (AE-1)。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

口服的致突变性潜力抗菌剂^a

级别代理				
中度至高度呕吐风险 ^{b,z} (≥30% 频率 呕吐)	<ul style="list-style-type: none"> • 阿曲他明 • 安维替尼 • Binimetinib • 白消安 (≥4 mg/日) • 色瑞替尼 • 克唑替尼 	<ul style="list-style-type: none"> • 环磷酰胺 (≥100 mg/m²/天) • 达拉非尼 • Enasidenib • 恩卡非尼 • 雌莫司汀 	<ul style="list-style-type: none"> • 依托泊苷 • 乐伐替尼 • 洛莫司汀 (单日) • 米唑妥林 • 米托坦 	<ul style="list-style-type: none"> • Niraparib • Olaparib • 丙卡巴嗪 • Rucaparib • 赛立诺 • 替莫唑胺 (> 75 mg/m²/天)
轻微至低呕吐 风险 ^b (频率 < 30% 呕吐)	<ul style="list-style-type: none"> • Abemaciclib • 阿卡鲁替尼 • 阿法替尼 • 艾乐替尼 • Alpelisib • 阿昔替尼 • 贝沙罗汀 • Brigatinib • 博舒替尼 • 白消安 (< 4 mg/天) • 卡博替尼 • 卡培他滨 • 苯丁酸氮芥 • Cobimetinib • 环磷酰胺 (< 100 mg/m²/天) • Dacomitinib • 达沙替尼 	<ul style="list-style-type: none"> • Duvelisib • 恩瑞替尼 • Erdafitinib • 厄洛替尼 • 依维莫司 • 氟达拉滨 • 吉非替尼 • Gilteritinib • 格拉斯哥 • 羟基脲 • 伊布替尼 • Idelalisib • 伊马替尼 • Ixazomib • Ivosidenib • 拉帕替尼 • 拉罗替尼 • 来那度胺 	<ul style="list-style-type: none"> • 氯拉替尼 • 美法仑 • 巯嘌呤 • 甲氨蝶呤 • 尼洛替尼 • 尼拉替尼 • 奥希替尼 • 帕博昔利 b • 帕比司他 • 帕唑帕尼 • 泊马度胺 • 普那替尼 • 瑞戈非尼 • 利博昔利 b • 鲁索替尼 • 索尼地吉布 • 索拉非尼 	<ul style="list-style-type: none"> • 舒尼替尼 • 甲苯磺酸 Talazoparib • 替莫唑胺 (≤75 mg/m²/天) ^{aa} • 沙利度胺 • 硫鸟嘌呤 • 托泊替康 • 曲美替尼 • 维 a 酸 • 曲氟尿苷/替吡嘧啶 • 凡德他尼 • 维莫非尼 • 氯霉素 • Vismodegib • 伏立诺他 • 泽布替尼

经以下机构许可改编:

Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, 等人癌症化疗急性致吐性分类的建议. J Clin Oncol 1997;15:103-109.

Grunberg SM, ÖD, Gralla RJ, et al. 新止吐药物的评价和抗肿瘤药物致吐性的定义-最新技术水平. Support Care Cancer 2011;19:S43-S47

^a 应始终考虑抗肿瘤药/止吐药与各种其他药物之间的潜在药物相互作用。

^b 在未进行有效止吐预防的情况下发生呕吐的患者比例。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^z 对于一些中度至高度呕吐风险药物，与给药方案相关的因素（尤其是长期连续给药）

期），临床经验提示不需要常规术前用药。个体化方法适用于是否预先给药每个剂量或根据需要处方止吐药。

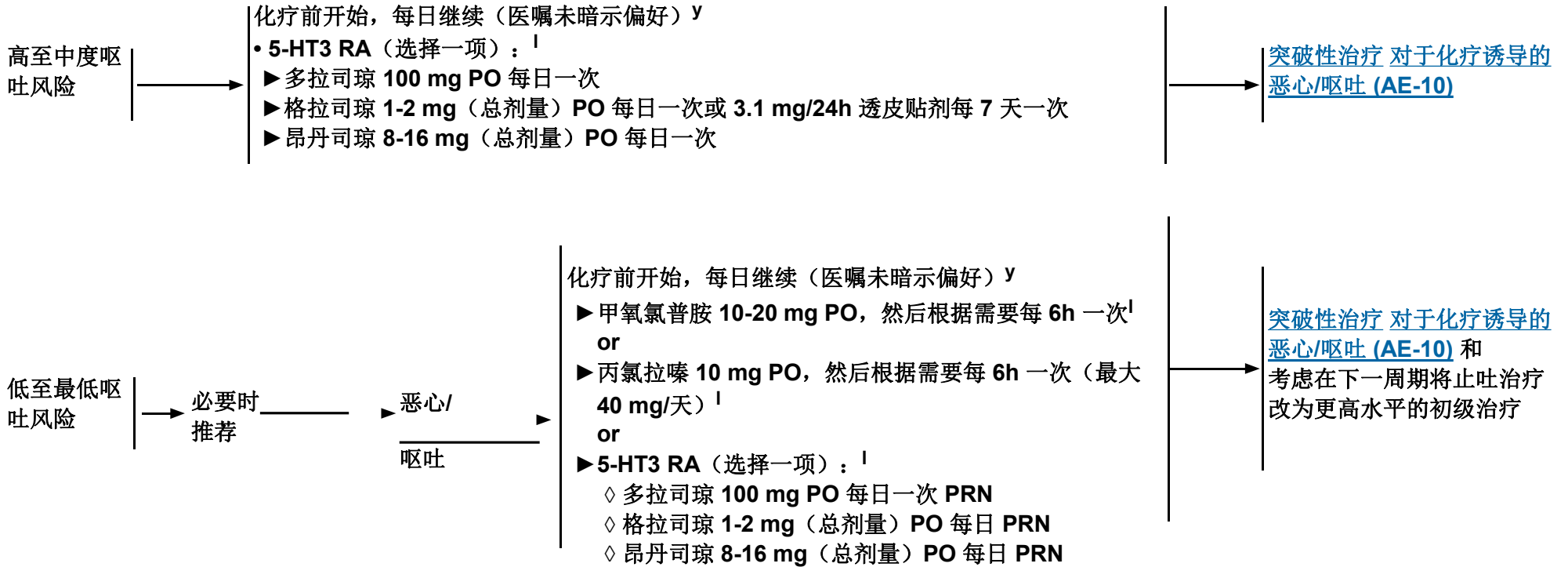
^{aa} 替莫唑胺 ≤ 75 mg/m²/天应视为中度致吐性，同时接受放疗。

[高美观风险（见 AE-2）](#) [中度美观风险（见 AE-2）](#) [低美观风险（见 AE-3）](#) [最低美观风险（见 AE-3）](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

口服化疗-预防呕吐^{i,j,bb,cc}



ⁱ 应根据呕吐风险最高的药物以及患者特异性风险因素选择止吐方案。

^j 参见管理多日致吐性化疗方案 (AE-A) 的原则。

^l 参见止吐处方 (AE-B) 的药理学考虑。

^y 伴或不伴劳拉西泮 0.5–2 mg PO 或 IV 或舌下含服，每 6 小时一次，根据需要第 1-4 天。伴或不伴 H2 阻滞剂或质子泵抑制剂。参见原则 癌症患者的呕吐控制 (AE-1)。

^{bb} 见口服抗癌药 (AE-8) 的致癌潜力。

^{cc} 这些止吐建议仅适用于口服化疗。

当在联合化疗方案中与 IV 药物联合时，最高水平药物的止吐建议为应遵循致吐性。如果联合使用多种口服药物，呕吐风险可能增加，需要预防。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

断裂治疗

化疗引起的恶心/呕吐

j,
dd

后续响应

周期

任何恶心/呕吐

突破性治疗的总原则是加用一种药剂
从不同药物类别至当前治疗方案。

非典型抗精神病药物：^l

▶ 奥氮平 5-10 mg PO 每日一次（首选，类别 1）^{ee,ff}

• 苯二氮卓类：^l

▶ 劳拉西泮 0.5-2 mg PO/SL/IV，每 6h 一次^{ff}

• 大麻素：^l

▶ 屈大麻酚胶囊 5-10 mg，或屈大麻酚口服液 2.1-4.2 mg/m²，
PO 每日 3-4 次^{gg}

▶ Nabilone 1-2 mg PO BID

• 其他：

▶ 氟哌啶醇 0.5-2 mg PO/IV，每 4-6h 一次^l

▶ 甲氧氯普胺 10-20 mg PO/IV，每 4-6h 一次^l

▶ 东莨菪碱 1.5 mg 透皮贴剂，每 72h 1 次

• 吩噻嗪：^l

▶ 丙氯拉嗪 25 mg supp PR 每 12h 一次或 10 mg PO/IV 每 6h 一
次^l

▶ 异丙嗪 25 mg supp PR 每 6h 一次或 12.5-25 mg PO 每 4-6h 一次

j

• 5-HT₃ RA：^l

▶ 多拉司琼 100 mg PO 每日一次

▶ 格拉司琼 1-2 mg PO 每日一次或 1 mg PO BID 或 0.01 mg/kg（最大
1 mg）IV 每日一次或 3.1 mg/24h 透皮贴剂每 7 天一次

▶ 昂丹司琼 16-24 mg PO 每日一次或 8-16 mg IV

• 皮质类固醇：^l

▶ 地塞米松 12 mg PO/IV 每日一次

恶心和呕吐
得到控制

按计划（而非
PRN）继续使用突
破性药物

恶心和/或呕
吐未得到控制

重新评价并考虑调整
剂量和/或按顺序添
加不同药物类别的一
种药物

考虑下一周期将止
吐治疗改为更高水
平的初级治疗

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



- j [参见管理多日致吐性化疗方案 \(AE-A\) 的原则.](#)
- l [参见止吐处方 \(AE-B\) 的药理学考虑.](#)
- dd [参见突破性呕吐 \(AE-C\) 管理原则.](#)

ee 当不作为急性和迟发性呕吐预防方案的一部分使用时。

ff 对于含奥氮平的治疗方案，仅使用口服劳拉西泮。[参见 癌症患者呕吐控制原则 \(AE-1\).](#)

99 屈大麻酚口服液的口服生物利用度大于屈大麻酚胶囊；2.1 mg 口服液 = 2.5 mg 胶囊。

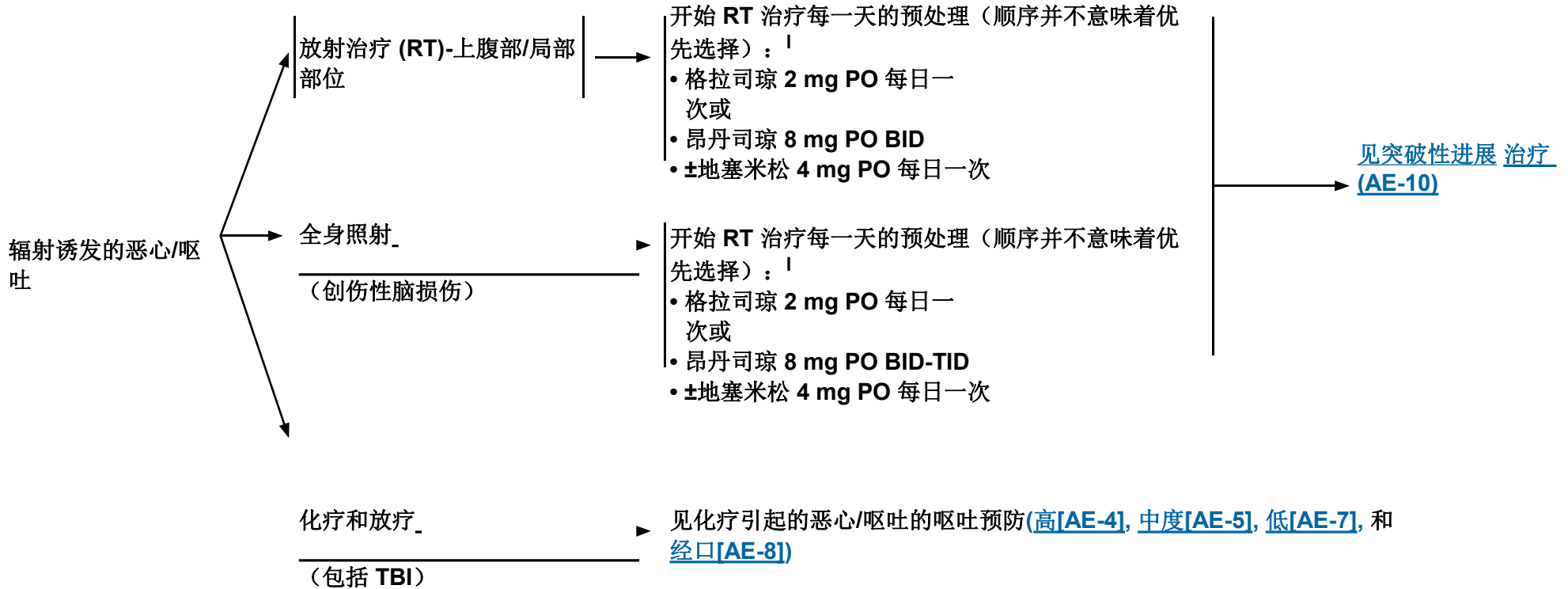
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

放射性呕吐预防/治疗

潜在外源性

放射治疗中断治疗的类型



¹ 参见止吐处方 (AE-B) 的药理学考虑.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

防止剂呕吐预防/治疗

预期的 _____ 恶心/呕吐 ▶

- 预防是关键：
 - ▶ 在每个治疗周期使用最佳止吐治疗
 - ▶ 避免可能诱发病状的强烈气味
- 行为疗法：
 - ▶ 放松/系统脱敏
 - ▶ 催眠
 - ▶ 放松练习
 - ◇ 引导图像
 - ◇ 进行性肌肉松弛 (PMR)
 - ◇ 生物反馈
 - ◇ 音乐疗法
 - ▶ 认知分散
 - ▶ 瑜伽 (如果获得医生批准)
- 针灸/穴位按摩
- 考虑抗焦虑治疗：
 - ▶ 例如, 劳拉西泮 0.5–2 mg PO, 从治疗前一晚开始, 然后在第二天化疗开始前 1–2 小时重复给药

[参见呕吐预防和突破性治疗 化疗引起的恶心 和呕吐 \(止吐表 目录\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

管理多日产前化疗方案的原则^a

总结:

- 基于在任何给定日期给予的单个化疗药物的致吐潜力及其顺序，接受多日化疗的患者存在急性和迟发性恶心/呕吐的风险。因此，很难推荐每天的特定止吐方案，尤其是由于急性和迟发性呕吐可能在化疗第一天后至化疗最后一天重叠。
- 化疗给药结束后，延迟呕吐的风险期还取决于特定治疗方案和治疗方案中末次化疗药物的致吐潜力。
- 在设计止吐方案时还需要考虑实际问题，考虑给药环境（例如，住院患者与门诊患者）、首选给药途径（肠外、口服或经皮给药）、5-HT₃ RA的作用持续时间和适当的相关给药间隔、每日耐受性止吐药（如皮质类固醇）、依从性/依从性问题和个体风险因素。

一般原则:

皮质类固醇:

- 对于中度致吐性化疗 (MEC) 或高度致吐性化疗 (HEC)，地塞米松应每日给药一次（口服或静脉注射），然后对于可能引起显著延迟呕吐的治疗方案，化疗后继续给药 2 至 3 天。
- 地塞米松剂量可以调整或省略，当化疗方案已经包括皮质类固醇。
- 地塞米松节约策略
 - ▶ 对于接受 MEC 或非顺铂 HEC 的患者，尤其是那些几乎没有可识别的化疗诱导的恶心和呕吐 (CINV) 风险因素或对皮质类固醇不耐受的患者，将地塞米松的给药限制在仅第 1 天是一种可能与止吐控制显著降低无关的选择。¹⁻⁴
 - ▶ 如果患者无法耐受地塞米松，考虑更换为奥氮平。

^a 专家小组承认，缺乏支持每种临床情况的证据。应针对每个化疗方案和每例患者做出个体化决定。广泛了解止吐药的现有临床数据、药理学、药效学和药代动力学以及化疗和患者经验（关于耐受性和疗效）对于在临床实践中成功实施这些指南至关重要。

续

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

管理多日产前化疗方案的原则^a

5-羟色胺受体拮抗剂 (5-HT3 RA):

- 应在首次（和后续）给予中度或高度致吐性化疗前给予 **5-HT3 RA**。 **5-HT3 RA** 重复给药的频率或需求取决于选择的药物及其给药方式（肠外/口服/经皮）。
- 帕洛诺司琼：
 - ▶ 在开始 **3** 天化疗方案之前，单次静脉注射帕洛诺司琼 **0.25 mg** 可能已足够，而不是每日多次给予另一种口服或静脉注射 **5-HT3 RA**。
 - ▶ 根据现有证据，帕洛诺司琼 **0.25 mg IV** 重复给药可能是安全的。
 - ▶ 在疗效方面，多日给药的可用数据有限。⁵
- 格拉司琼缓释注射液：
 - ▶ 格拉司琼缓释注射液是一种独特的制剂的格拉司琼采用聚合物为基础的给药系统。该制剂专门用于皮下给药，不可与静脉制剂互换。格拉司琼缓释注射液的半衰期延长，给药时间不应少于间隔 **1** 周。
 - ▶ 研究发现，在 **MEC** 或 **HEC** 后，帕洛诺司琼 **0.25 mg** 单次皮下给药预防急性和迟发性 **CINV** 方面（当两者均与地塞米松联合使用时）非劣效于帕洛诺司琼 **0.25 mg** 单次静脉给药。⁶
 - ▶ 当两者均与福沙匹坦和地塞米松联合使用时，发现单次皮下剂量 **10 mg** 在预防 **HEC** 后迟发性 **CINV** 方面优于单次静脉剂量昂丹司琼。⁷
- 当帕洛诺司琼或格拉司琼缓释注射液作为不含 **NK1 RA** 的止吐方案的一部分使用时，帕洛诺司琼或格拉司琼缓释注射液是首选的 **5-HT3 RA**。^{6,8}

^a 专家小组承认，缺乏支持每种临床情况的证据。每个化疗方案和每个

患者。广泛了解止吐药的现有临床数据、药理学、药效学和药代动力学以及化疗和患者经验（关于耐受性和疗效）对于在临床实践中成功实施这些指南至关重要。

神经激肽-1 受体拮抗剂 (NK1 RA):

- **NK1 RA** 可用于可能具有中度或高度致吐性且与迟发性恶心和呕吐显著风险相关的多日化疗方案。
- 对于单日化疗方案，阿瑞匹坦、阿瑞匹坦注射用乳剂的 **1** 类证据可用，福沙匹坦、奈妥匹坦、福沙匹坦或 **rolapitant** 与 **5-HT3 RA** 和皮质类固醇联合给药（参见 [AE-5](#) 和 [AE-6](#)）。
- 如果选择口服阿瑞匹坦方案，支持在多日化疗后第 **4** 天和第 **5** 天给予阿瑞匹坦的数据有限。
- 一项小型 **III** 期随机研究的数据支持阿瑞匹坦（**125 mg** 第 **3** 天，**80 mg** 第 **4-7** 天）联合 **5-HT3 RA**（第 **1-5** 天）和地塞米松（**20 mg** 第 **1、2** 天）用于接受 **5** 天基于顺铂化疗的生殖系癌症患者。⁹
- 研究阿瑞匹坦注射乳剂、福沙匹坦、奈妥匹坦、福沙匹坦和 **rolapitant** 重复给药的研究不可用。
- 福沙匹坦、阿瑞匹坦、阿瑞匹坦注射乳剂、奈妥匹坦和福沙匹坦可抑制地塞米松的代谢，并可能引起较高的地塞米松浓度。罗拉匹坦不抑制地塞米松代谢。
- 罗拉匹坦的半衰期延长，给药间隔不应少于 **2** 周。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

抗药处方的药理学考虑（按照指导原则中药物的顺序）

为确保止吐治疗的安全性和有效性，与患者一起制定治疗计划，包括药物获取、伴随用药筛选、治疗目标、正确使用和副作用管理说明以及依从性评估。本指南中包含的许多止吐药具有多种潜在的药物-药物或药物-疾病相互作用。审查患者医学特征和药品说明书中的具体相互作用和建议。

NK1 RA:

- 阿瑞匹坦、阿瑞匹坦注射乳剂、福沙匹坦、奈妥匹坦和福司匹坦可抑制地塞米松的代谢，因此，当伴随给药时，地塞米松血清水平升高。**Rolapitant** 与地塞米松无相同的相互作用。
- 罗拉匹坦的半衰期延长，给药间隔不应少于 2 周。
- 临床明珠：治疗的目的是预防 **CINV**，不是 **CINV** 的治疗。在延迟 **CINV** 环境中观察到的最大受益。

5-HT3 RA:

- **FDA** 建议单剂量静脉注射昂丹司琼的最大剂量为 **16 mg**，以防止 **ECG** 的 **QT** 间期延长。多拉司琼可能以剂量依赖性方式延长 **QT** 间期。
- 格拉司琼缓释注射液是一种独特的制剂的格拉司琼采用聚合物为基础的给药系统。该制剂专门用于皮下给药，不可与静脉制剂互换。格拉司琼缓释注射液的半衰期延长，给药间隔不应少于 1 周。
- 临床明珠：接受帕洛诺司琼、格拉司琼透皮贴剂或缓释注射剂后，突破性 **5-HT3 RA** 在延迟输注期发挥有限的作用和突破性止吐药应侧重于不同的作用机制。
- 临床明珠：无镇静作用；最常见的副作用为

头痛和便秘。在计划给药而非 **PRN** 使用时观察到最佳效应。就便秘及其管理对患者进行教育。

皮质类固醇:

- 与长期地塞米松相关的副作用应慎重考虑给药。
- 地塞米松可能升高血清葡萄糖；治疗前和有临床指征时考虑监测。
- 糖尿病患者慎用。
- 地塞米松可能引起消化不良；考虑用 **H** 进行酸阻断治疗₂ 根据临床指征使用拮抗剂或质子泵抑制剂。
- 临床明珠：对于扩展型迟发性 **CINV** 患者，根据临床情况考虑延长延迟地塞米松的疗程。考虑 **AM** 给药，以尽量减少失眠。
- **CAR T** 细胞治疗前 **3-5** 天和治疗后 **90** 天，应避免使用皮质类固醇止吐前驱用药。

奥氮平:

- 监测肌张力障碍反应。^a
- **CNS** 抑制；对于有跌倒风险（例如老年、虚弱、虚弱）或有体位性低血压风险的患者，应慎用奥氮平或考虑降低剂量。
- 临床明珠：
 - ▶ 如果既往给予的 **10 mg** 剂量导致过度镇静，则考虑 **5 mg** 剂量。数据表明，镇静在第 2 天最明显，并随时间推移而改善。
 - ▶ 如果患者报告使用 **5 mg** 剂量时出现过度镇静，则考虑使用 **2.5 mg** 奥氮平。
 - ▶ 由于镇静，考虑在睡前给药。

^a 存在 **QT** 间期延长其他风险因素的患者应慎用本品，并监测 **ECG**。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

抗药处方的药理学考虑

苯二氮卓类:

- **CNS 抑制**; 有跌倒风险 (例如老年、虚弱、虚弱) 或有依赖风险的患者慎用。
- 临床明珠: 考虑预期 **CINV** 或突破性 **CINV** 有焦虑成分时。
- 由于呼吸抑制风险增加, 接受阿片类药物的患者应慎用。

吩噻嗪类:

- **CNS 抑制**; 有跌倒风险的患者 (例如老年、虚弱、虚弱) 应慎用。
- 当胃肠外给药时, 异丙嗪可能引起严重的组织损伤。
- 监测肌张力障碍反应。^b
- 临床明珠: 异丙嗪比丙氯拉嗪有更多的组胺阻断作用, 因此镇静作用更强。

甲氧氯普胺:

- 有跌倒风险的患者 (例如老年、虚弱、虚弱) 应慎用。
- 可能增加 **ECG** 的 **QT** 间期。
- 监测肌张力障碍反应。^b
- 可能引起迟发性运动障碍; 风险随累积剂量和治疗持续时间的增加而增加。
- 临床明珠: 甲氧氯普胺可增加肠蠕动, 可用于治疗胃轻瘫。

氟哌啶醇:

- **CNS 抑制**; 有跌倒风险的患者 (例如老年、虚弱、虚弱) 应慎用。
- 可能增加 **ECG** 的 **QT** 间期。
- 监测肌张力障碍反应。^b
- 临床明珠: 一般较低剂量的氟哌啶醇 (参见 [AE-9](#) 和 [AE-10](#)) 产生止吐作用所需的量比产生抗精神病作用所需的量多。

东莨菪碱:

- **CNS 抑制**; 有跌倒风险的患者 (例如老年、虚弱、虚弱) 应慎用。
- 临床明珠: 当体位改变、运动或分泌物过多触发恶心/呕吐发作时, 考虑使用。

大麻素:

- **CNS 抑制**; 有跌倒风险的患者 (例如老年、虚弱、虚弱) 应慎用。
- 临床明珠: 可刺激食欲。为了尽量减少不良反应, 考虑从较低剂量开始 (尤其是老年或大麻初治患者), 并滴定至有效。

^b 使用苯海拉明 25-50 mg PO/IV, 每 4 或每 6h 一次治疗肌张力障碍反应。如果对苯海拉明过敏, 使用苯托品 1-2 mg IV 或 IM x 1 次给药, 随后每日口服 1-2 mg 或 BID (如需要)。对于不耐受抗胆碱能药物的患者, 可考虑使用金刚烷胺 100 mg BID-TID 治疗药物诱导的肌张力障碍反应。

管理原则断裂呕吐

- 突破性呕吐是一种困难的情况，因为纠正难治性持续性恶心/呕吐通常难以逆转。预防恶心/呕吐通常比治疗容易得多。
- 突破性治疗的一般原则是给予不同药物类别的额外药物。药物的选择应基于对当前使用的预防策略的评估。一些患者可能需要使用不同作用机制的几种药物。
- 应强烈考虑常规全天候给药，而不是 PRN 给药。
- 由于持续呕吐，PO 途径不太可能可行；因此，通常需要直肠或 IV 治疗。
- 可能需要多种合并用药，可能是交替给药方案或交替给药途径。可能需要多巴胺拮抗剂（如吩噻嗪类、奥氮平、甲氧氯普胺、氟哌啶醇）、皮质类固醇和劳拉西泮等药物。
- 同时确保充分补水或补充液体检查并纠正任何可能的电解质异常。
- 在进行下一个化疗周期给药前，应重新评估患者，并注意当前周期突破性呕吐的各种可能的非化疗相关原因：
 - ▶ 脑转移
 - ▶ 电解质异常
 - ▶ 肠肿瘤浸润或其他胃肠道异常
 - ▶ 其他合并症
- 在下一个化疗周期前，重新评估第 1 天和化疗后止吐方案（在当前周期内未保护患者），并考虑替代方案：（建议未按优先顺序列出）
 - ▶ 如果之前未包含，则添加一个 NK1 RA。
 - ▶ 考虑从含 NK1-RA 的治疗方案变更为含奥氮平的治疗方案，反之亦然。
 - ▶ 考虑将 NK1 RA 方案与奥氮平联合使用；[见高 呕吐风险肠外化疗-急性和迟发性呕吐 预防，选项 C \(AE-4\)](#)。
 - ▶ 可能转换为具有不同药代动力学/药效学特征的不同 NK1 RA。尽管没有可用的头对头临床试验数据支持这一点，但轶事证据表明这可能是有帮助的。
 - ▶ 如适用，添加其他伴随止吐药（例如多巴胺拮抗剂，如甲氧氯普胺或氟哌啶醇）。
 - ▶ 可调整 5-HT3 RA 的剂量，强度或频率。根据患者的经验，所讨论的化疗方案实际上可能比一般分类（例如，Hesketh 方法）更具有致吐性。
 - ▶ 可能转换为不同的 5-HT3 RA。尽管不一定可能有效，但轶事和有限的研究试验数据表明其有时可能有效。5-HT3 RA 具有不同的药代动力学/药效学和不同的代谢途径，可能解释了在某些人群中不同的疗效。
 - ▶ 如果化疗的目标是非治愈性的，考虑其他适当的方案（如果有），可能会减少致吐性。
 - ▶ 加用抗焦虑药与止吐药。
- 如果患者有消化不良，考虑抗酸治疗（H2 阻滞剂或质子泵抑制剂）。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

概述

抗癌治疗引起的，或放射治疗 (RT) 引起的呕吐（呕吐）和恶心可显著影响患者的生活质量，导致对进一步化疗或 RT 的依从性差。¹ 此外，恶心和呕吐可导致脱水、代谢失衡、自我护理和功能退化、营养消耗、厌食、患者体力状态和精神状态下降、伤口裂开、食管撕裂和退出可能有用或治愈性抗癌治疗。²⁻⁵ 抗癌治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗，这些都将被称为化疗整个讨论文本。

接受化疗、放疗或放化疗的患者恶心和/或呕吐的发生率和严重程度受多种因素影响，包括：1) 使用的特异性治疗药物；2) 药物剂量；3) 药物的给药方案和给药途径；4) RT 的靶点（例如全身、上腹部）；和 5) 个体患者变异性（例如年龄、性别、既往化疗、饮酒史）。^{6,7} 超过 90% 接受高致吐性化疗 (HEC) 的患者会出现呕吐发作。然而，如果患者在 HEC 治疗前接受预防性（预防性）止吐方案，那么其中只有约 30% 的患者会呕吐。^{6,8,9} 尽管通过预防性止吐治疗方案，呕吐通常可以预防或大幅减少，但恶心更难控制。¹⁰⁻¹²

NCCN 肿瘤临床实践指南 (NCCN 指南)® 的止吐作用旨在提供预防抗癌治疗诱导或 RT 诱导的呕吐和恶心的治疗原则概述，以及根据抗癌药的致吐潜力进行止吐预防的建议。本止吐讨论文本更详细地描述了算法，

例如，通过纳入支持 NCCN 专家组建议的临床试验数据和参考文献。NCCN 指南® 由多学科专家小组每年至少更新一次止吐治疗。事件 *指导原则更新总结* 算法章节简要描述了 2018 年的新变更，在本讨论中进行了更详细的描述；添加了近期参考文献（见 NCCN 止吐指南）。本次讨论总结了 2018 年的重大更新（见 *总结* 在本讨论中）。NCCN 止吐指南中的其他补充材料包括 *管理多日致吐性化疗方案的原则*，*止吐处方的药理学考虑*，和 *突破性呕吐的管理原则*。还针对资源受限设置修改了 NCCN 指南。¹³ 根据定义，NCCN 指南不能包含所有可能的临床变化，不能替代良好的临床判断或个体化治疗。

文献检索标准和指南更新方法

使用以下检索词对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得关于止吐剂的关键文献：化疗引起的恶心呕吐、止吐药化疗。选择 PubMed 数据库是因为其是医学文献使用最广泛的资源，并且仅索引同行评审的生物学文献。通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，2 期；临床试验，3 期；临床试验，4 期；指南；荟萃分析；随机对照试验；系统综述和验证研究。

NCCN 指南更新会议期间由 NCCN 专家组选择用于综述的 PubMed 关键文章的数据，以及文章



来自被认为与这些指南相关并由 NCCN 专家组讨论的其他来源，已纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。如果缺乏高级别证据，建议是基于专家小组对较低水平证据和专家意见的审查。NCCN 指南开发和更新的完整详情可在 NCCN 网站 (www.nccn.org)。

呕吐的病理生理学

呕吐是由大脑控制的多步骤反射通路刺激所致。^{6,14,15} 呕吐是由化学感受器触发区、咽和胃肠道 (GI) (通过迷走神经传入纤维) 以及大脑皮层向呕吐中枢 (位于延髓) 的传入冲动触发的。当传出冲动由呕吐中枢送到流涎中枢、腹肌、呼吸中枢和脑神经时，即发生呕吐。¹⁶

化学感受器触发区、呕吐中枢和胃肠道有许多神经递质受体。化疗药物或其代谢产物对这些受体的激活可能是化疗诱导呕吐的原因。参与呕吐反应的主要神经受体是 5-羟色胺 (5-羟色胺 [5-HT₃]) 和多巴胺受体；5-HT₃ 受体通过外周途径与急性呕吐相关。^{14,17,18} 参与呕吐的其他神经受体包括乙酰胆碱、皮质类固醇、组胺、大麻素、阿片和神经激肽-1 (NK1) 受体，这些受体位于大脑的呕吐和前庭中枢。¹⁹ NK1 受体通过中枢途径与延迟呕吐相关。¹⁴

止吐药可以阻断不同的神经元通路，在呕吐过程中的不同点发挥其作用，或与其他止吐药协同作用，以增强一种止吐药

效应。当以一定浓度使用时，每种止吐药主要阻断一种受体类型。奥氮平的例外情况是作用于参与呕吐途径的多种受体。²⁰ 呕吐的最终共同途径尚未确定。因此，没有任何一种单药可以预期对化疗的各个呕吐阶段提供完全的保护。

恶心

使用有效的止吐方案，接受致吐化疗的患者往往会出现比呕吐更多的恶心。^{10,11,21-24} 呕吐和恶心相关；然而，它们可能通过不同的机制发生。^{25,26} 一般而言，年轻患者比老年患者更容易出现恶心。接受乳腺癌化疗的年轻女性比其他人群更容易发生恶心。¹² 迟发性恶心较急性恶心多见，常较严重，易对治疗产生抵抗 (见迟发性恶心在本讨论中)。²⁴

恶心和/或呕吐类型

化疗引起的恶心和/或呕吐

抗癌药物引起的恶心和/或呕吐通常被称为化疗引起的恶心和/或呕吐 (CINV)；通常分为急性、迟发性、预期性、突破性 or 难治性。
急性发作恶心和/或呕吐通常发生在给药后数分钟至数小时内，通常在前 24 小时内消退。急性呕吐的强度一般在 5~6 小时后达到高峰。年轻 (< 50 岁)、乙醇使用率低、有晕车史、有晨吐史的女性急性呕吐的发生增加。影响急性呕吐的其他因素包括恶心和呕吐史、化疗环境

给药、致吐剂的剂量和止吐方案的疗效。²⁷

迟发型化疗给药后超过 24 小时的患者发生 CINV。^{28,29} 通常在顺铂、卡铂、环磷酰胺和/或多柔比星给药时发生。对于顺铂，呕吐在给药后 48 至 72 小时达到最大强度，可持续 6 至 7 天。

预期的CINV 发生在患者接受下一次化疗治疗之前。由于它主要被认为是一种条件性反应，预期性呕吐通常发生在既往化疗经历阴性后。预期性 CINV 的发生率为 18%~57%，恶心多于呕吐。^{30,31} 年轻患者可能更容易发生预期性恶心和呕吐，因为他们通常接受更积极的化疗，总体而言，与老年患者相比，呕吐控制较差。³²

突破CINV 是指尽管进行了预防性治疗，但仍发生恶心和（或）呕吐和（或）需要使用止吐药进行解救。³³ 难治CINV 是指在较早周期止吐预防和（或）解救效果不佳的后续治疗周期中发生的恶心和（或）呕吐。³⁴

辐射诱发的恶心和/或呕吐

接受全身放疗 (> 90% 呕吐) 的患者发生恶心和（或）呕吐的可能性最大；接受上腹部放疗的患者发生呕吐的风险中等 (30%-90%)。^{33,35-37} 胃肠道（特别是小肠）含有快速分裂的细胞，对放疗特别敏感。此外，随着每日分次放疗剂量的增加、总剂量的增加和照射组织的量的增加，发生恶心和/或呕吐的可能性增加。全身照射，

当在骨髓移植前给药时，通常会引起恶心和/或呕吐。^{33,38}

化疗的致吐性

化疗诱导呕吐的频率主要取决于使用的特定化疗药物的致吐潜力。已经开发了几种分类来定义化疗的致吐性；但是，没有一种被普遍接受。^{16,39-42}

Hesketh 及其同事开发了抗癌化疗药物急性致吐性的分类，并开发了一种算法来定义联合化疗方案的致吐性。⁸ 该分类由 Grunberg et al 更新，最近由 Jordan et al 更新；根据未接受止吐预防治疗时发生急性呕吐的患者百分比，将化疗药物分为 4 个水平。^{11,43,44} 在这些 NCCN 指南中使用了该分类，NCCN 专家组每年根据最近引入的药物对其进行更新。例如，NCCN 专家组对 2018 年更新的 11 种新药——如 enasidenib、midostaurin、niraparib 和阿糖胞苷/柔红霉素双药脂质体包封——的致吐潜力进行了分类，这些药物被归类为中度呕吐风险。参见静脉 [和口服] 抗癌药的致癌潜力在算法中。每种抗癌治疗药物的恶心和呕吐百分比基于临床试验数据（见药品说明书）。⁴⁵⁻⁴⁹

NCCN 指南目前概述了使用 4 类静脉注射药物致吐潜力的治疗，对应于 Grunberg 分类，如下所示：

- 高呕吐风险——超过 90% 的患者出现急性呕吐；

- 中度呕吐风险——超过 30% 至 90% 的患者出现急性呕吐；
- 呕吐风险低——10% 至 30% 的患者出现急性呕吐；
- 最低呕吐风险-不到 10% 的患者发生急性呕吐。

此外，NCCN 指南试图定义特定化疗药物的止吐方案，涵盖患者恶心和/或呕吐风险的整个持续时间。专家小组成员担心一些患者可能无法充分预防迟发性呕吐；因此，NCCN 指南将涵盖急性和迟发性呕吐的给药方案纳入单一算法中。NCCN 专家组还对口服抗癌药的致吐潜力进行了分类。¹¹

对于 2018 年的更新，专家小组成员增加了一个警告，即临床医生应避免过度使用止吐药，尤其是在抗癌治疗的呕吐风险极小或较低的情况下，以避免患者暴露于止吐药的不良反应，并防止不必要的费用（见 *癌症患者的呕吐控制原则* 在算法中）。^{35,50,51} 如果临床医生在算法中使用抗癌药的致吐性分类，这将减少不必要的止吐药处方。

止吐治疗类型

一般而言，为最大限度地预防化疗诱导的呕吐，应在化疗前开始止吐治疗。止吐治疗的持续时间也应与所用化疗药物的催吐活性持续时间相同。但是，对于某些定期长期服用的治疗药物（例如，中/高度口服抗癌药），可能不建议每日使用某些止吐药，如地塞米松

（算法中列出的呕吐风险）。止吐药可通过口服、舌下、直肠、静脉、肌内、皮下或经皮途径给药。当以适当剂量使用时，口服和静脉注射 5-HT₃ 拮抗剂的疗效相当。^{9,38} 但是，皮下格拉司琼缓释注射液和静脉格拉司琼不可互换；皮下制剂不应静脉给药，反之亦然。阿瑞匹坦注射乳剂和静脉用福沙匹坦也不可互换。所有这些制剂的剂量均不同。对于存在 CINV 风险或因呕吐而无法吞咽或消化片剂的患者，建议采用非口服途径。尽管研究可能显示药物在人群基础上同样有效，但个体患者的反应可能不同。因此，一些药物选择可能基于患者的个体经验。

5-羟色胺 (5-HT₃) 拮抗剂

昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼

所有 5-HT₃ 拮抗剂——甲磺酸多拉司琼、格拉司琼、昂丹司琼和帕洛诺司琼——均已被证明可有效控制癌症化疗相关的急性恶心和/或呕吐。⁵²⁻⁶⁸ 昂丹司琼、格拉司琼和甲磺酸多拉司琼是第一代 5-HT₃ 拮抗剂。许多临床试验比较了昂丹司琼、格拉司琼、甲磺酸多拉司琼和帕洛诺司琼。这些试验使用了不同的剂量、途径和时间表给药。⁶⁹⁻⁸⁶ 一项荟萃分析发现，第一代 5-HT₃ 拮抗剂之间的疗效没有差异。⁸⁷ 另一项比较昂丹司琼与格拉司琼研究的荟萃分析也证实了这些第一代 5-HT₃ 拮抗剂在控制急性和迟发性恶心和呕吐方面的相似疗效，这些药物之间的安全性特征相似。⁸⁸

一项比较帕洛诺司琼与第一代 5-HT3 拮抗剂的随机对照试验的荟萃分析报道，帕洛诺司琼对 HEC 和中度致吐性化疗 (MEC) 均能显著更有效地预防急性和迟发性恶心呕吐；大多数接受 MEC 的患者实际上接受了蕈环类药物和环磷酰胺 (AC 方案) 治疗。⁸⁹ 然而，AC 方案现在被归类为 HEC，尽管它们以前被归类为 MEC。^{35,90} 基于这项荟萃分析和临床实践，一些 NCCN 小组成员认为帕洛诺司琼应该是 HEC 和 MEC 的首选 5-HT3 拮抗剂。然而，大多数 NCCN 专家组先前决定，如果方案中不含 NK1 受体拮抗剂 (RA)，帕洛诺司琼仅作为 MEC 的首选药物 (见 *帕洛诺司琼* 在本讨论中)。⁷⁰ 与帕洛诺司琼相似，专家小组还建议，在不含 NK1 RA 的止吐方案中，与地塞米松联合使用时，皮下格拉司琼缓释注射剂作为首选的 5-HT3 拮抗剂选择 (见 *多日化疗方案的管理原则* 在算法中)。⁹¹

昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼可有效预防急性呕吐，但对迟发性呕吐的疗效似乎较差。甲随机对照试验的荟萃分析发现，在地塞米松基础上加用 5-HT3 拮抗剂并不能改善地塞米松用于预防迟发性呕吐的止吐效果。⁹² 另一项研究发现，5-HT3 拮抗剂 (帕洛诺司琼除外，未进行研究) 在预防迟发性呕吐方面并不比丙氯拉嗪更有效。²⁴ 静脉注射帕洛诺司琼单次给药似乎对预防迟发性和急性呕吐均有效。

NCCN 指南推荐静脉帕洛诺司琼作为 MEC 的首选 5-HT3 拮抗剂，当与地塞米松合用但不与 NK1 RA 合用时 (见 *多日致吐管理原则*

化疗方案在算法中)。⁷⁰ 几项研究⁹³⁻⁹⁶ 已经评估了帕洛诺司琼、地塞米松和 NK1 RA 3 药联合方案作为接受 MEC 患者预防治疗的疗效 (见 *神经激肽-1-受体拮抗剂* 在本讨论中)。然而，这些研究并没有提供证据表明，当使用含 NK1 拮抗剂的方案治疗 MEC 时，帕洛诺司琼单次给药优于第一代 5-HT3 拮抗剂单次给药。

一项 3 期试验评估了皮下格拉司琼缓释注射液与静脉帕洛诺司琼在联合地塞米松的 2 药方案中对接受 HEC 或 MEC 的患者的疗效。⁹¹ 评估了两种剂量的皮下格拉司琼缓释注射液：5 和 10 mg。数据显示，皮下格拉司琼缓释注射液在预防 HEC 或 MEC 后急性和迟发性 CINV 方面不劣于静脉注射帕洛诺司琼。对于接受 HEC 的患者，5 或 10 mg 格拉司琼剂量的急性完全缓解 (CR) 分别为 77.7% (-12.1, 6.1) 和 81.3% (-8.2, 9.3)，而接受帕洛诺司琼 0.25 mg 静脉给药的患者为 80.7%。对于接受 MEC 的患者，5 mg 或 10 mg 皮下格拉司琼的急性 CR 分别为 74.8% (-9.8, 9.3) 和 76.9% (-7.5, 11.4)，而帕洛诺司琼为 75.0%。FDA 批准在 MEC 或 AC 联合化疗方案的止吐方案中使用 10 mg 剂量的皮下格拉司琼缓释注射液。基于这项试验和 FDA 的批准，NCCN 专家组现在推荐静脉注射帕洛诺司琼或皮下注射格拉司琼缓释注射剂作为 MEC 的首选 5-HT3 拮抗剂，当与地塞米松一起用于不含 NK1 RA 的止吐方案时。专家小组不推荐含有地塞米松和帕洛诺司琼或皮下格拉司琼缓释注射液的 2 药止吐方案治疗 HEC；专家小组推荐 3 药方案，其中应包括



NK1 RA 或奥氮平，或 4 药治疗方案（包括奥氮平和 NK1 RA）。

一项 3 期试验 (MAGIC) 评估了单剂量皮下格拉司琼缓释注射液与单剂量静脉注射昂丹司琼相比，在接受 HEC 的患者中采用地塞米松和福沙匹坦的 3 药方案。⁹⁷ 数据显示，与昂丹司琼方案 ($P = .014$)。这是首次发表的比较 2 种不同的 5-HT₃ 拮抗剂与地塞米松和一种 NK1 RA 联合使用时单次给药的试验。结果格拉司琼缓释注射液是第一个

FDA 批准的 5-HT₃ 拮抗剂适用于预防 AC 化疗相关的迟发性 CINV。皮下给药时，格拉司琼缓释注射液 5 天或 5 天以上有效。

NCCN 专家组建议，基于 MAGIC 试验、比较地塞米松与帕洛诺司琼或皮下格拉司琼的试验和 FDA 批准，接受 HEC 或 MEC 的患者仅在第 1 天接受 10 mg 皮下格拉司琼缓释注射剂，用于止吐方案。^{91,97} 值得注意的是，格拉司琼缓释注射液是格拉司琼的独特制剂，采用聚合物为基础的给药系统。该制剂专门用于皮下给药，不可与静脉制剂互换；皮下制剂不应注射，反之亦然。皮下格拉司琼缓释注射液的半衰期延长，给药间隔不应少于 1 周。

昂丹司琼和格拉司琼可口服或静脉给药；格拉司琼缓释注射液皮下给药。

请注意，不再推荐静脉注射多拉司琼用于预防恶心和呕吐，因为其其与心律失常风险增加相关。^{98,99} 仍推荐口服多拉司琼。基于 FDA 对提示该剂量下 QT 间期延长的临床数据的审查，不再推荐昂丹司琼单次静脉给药 32 mg。^{98,100,101} 此时，FDA 建议昂丹司琼的最大单次静脉给药剂量为 16 mg，第一天给药一次；昂丹司琼口服给药的剂量建议为 16~24 mg，第一天给药一次。¹⁰¹ 与静脉给药相比，口服昂丹司琼引起心律失常的风险较低。⁹⁸

此外，FDA 还批准了格拉司琼透皮给药系统用于 CINV。在化疗首次给药前约 24-48 小时，使用含 3.1 mg 格拉司琼/24 小时的贴剂；贴剂的最长持续时间为 7 天。一项 3 期随机试验在接受 HEC 或 MEC 的患者中比较了贴剂与口服格拉司琼。经证明，贴剂在 3-5 天内非劣效于口服止吐药格拉司琼重复给药。^{102,103} 一项 4 期试验评估了格拉司琼透皮给药方案与帕洛诺司琼给药方案对接受 MEC 的患者的疗效；格拉司琼透皮给药在预防急性期恶心和呕吐方面不劣于帕洛诺司琼。¹⁰⁴

加用地塞米松可提高含 5-HT₃ 拮抗剂的止吐方案的疗效（见地塞米松在本讨论中）。但地塞米松与副作用（如失眠）有关。当地塞米松与帕洛诺司琼用于 MEC 时，一项随机试验提示地塞米松的剂量可在第 1 天降至 8 mg，也可在第 2~3 天消除。¹⁰⁵

心脏副作用

昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼与发生心脏异常电活动的风险增加相关（可在 ECG 上检测到，包括心电图间期延长，如 PR 或 QT 间期）。^{98,99,106-113} 但是，帕洛诺司琼、格拉司琼缓释注射液和格拉司琼透皮贴剂的药品说明书中没有这一警告。尽管 ECG 变化可能是可逆的且无症状的，但在某些情况下，异常活动也可能导致潜在致死性心律失常（包括尖端扭转型室性心动过速）。⁹⁸ 可能特别有发生尖端扭转型室性心动过速风险的患者包括先天性长 QT 综合征或其他基础心脏疾病、充血性心力衰竭、心动过缓、电解质异常（例如低钾血症、低镁血症）以及使用其他可能导致 QT 间期延长药物的患者。^{99,110,114} 在接受包括 5-HT₃ 拮抗剂的治疗方案期间，常规 ECG 监测可能对这些可能同时存在 QT 间期延长风险因素的患者有用。如前所述，不再推荐静脉注射多拉司琼用于预防恶心和呕吐，因为它与心律失常风险增加相关。^{98,99}

帕洛诺司琼

帕洛诺司琼是一种 5-HT₃ 拮抗剂，与昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼相比，与 5-HT₃ 受体的结合亲和力约高 100 倍。帕洛诺司琼的半衰期约为 40 小时，显著长于其他市售药物 5-HT₃ 拮抗剂。⁵⁴ 数据表明，帕洛诺司琼与 5-HT₃ 受体的延长抑制相关，因此不同于昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼。^{115,116} 通过抑制 5-HT₃ 和 NK1 信号通路之间的串扰，帕洛诺司琼可能间接抑制 P 物质。

几项随机 3 期试验评估了帕洛诺司琼与其他 5-HT₃ 拮抗剂相比，在预防与中度和高度呕吐风险化疗方案相关的呕吐方面的疗效，尤其是对于延迟性呕吐。⁶⁹⁻⁷² 在这些研究中，主要疗效终点为 CR，定义为无呕吐且未接受补救治疗。在接受 MEC 的患者中进行的一项研究（N = 563 可评价）中，发现单剂量帕洛诺司琼（0.25 mg 静脉注射）在预防两种急性（CR 率，81%vs. 69%；*P* < 0.01）和延迟呕吐（CR 率，74%vs. 55%；*P* < .01）；本研究中未给予合并皮质类固醇。⁷² 帕洛诺司琼的安全性和副作用与对照的 5-HT₃ 拮抗剂（昂丹司琼和多拉司琼）没有区别。请注意，FDA 现在建议昂丹司琼单次静脉给药的最大剂量为 16 mg。⁹⁸

在一项 3 期随机试验中，在接受 HEC 的患者（N = 667）中比较了帕洛诺司琼与昂丹司琼，大多数（67%）在止吐治疗的第 1 天接受了地塞米松；本试验中未使用 NK1 RA。⁶⁹ 在这个同时接受地塞米松的患者亚组中（n = 447），帕洛诺司琼（0.25 mg 静脉注射）在预防急性呕吐方面与昂丹司琼（32 mg 静脉注射）相似（CR 率，65%vs. 56%）；然而，帕洛诺司琼在预防延迟性呕吐方面明显更有效（CR 率，41%vs. 25%；*P* = .021）。

另一项在 HEC 治疗患者中进行的 3 期随机试验（N = 1114 可评价）比较了帕洛诺司琼单次给药（较高剂量 0.75 mg 静脉注射）联合格拉司琼单次给药（40 μg/kg 静脉注射），均与地塞米松联合给药；本试验中未使用 NK1 RA。帕洛诺司琼在预防急性呕吐方面表现出与格拉司琼相似的活性（CR 率，75%vs. 73%），在预防延迟性呕吐方面表现出优越的活性（CR 率，57%vs. 44.5%；*P* < .0001）。⁷⁰

然而，NCCN 专家组不推荐帕洛诺司琼作为 HEC 治疗方案中的首选 5-HT₃ 拮抗剂，因为本研究中未使用 NK1 RA，尚不清楚在存在 NK1 RA 的情况下，帕洛诺司琼单次给药是否优于格拉司琼单次给药。如前所述，NCCN 专家组现在推荐帕洛诺司琼或皮下格拉司琼缓释注射剂作为 MEC 的首选 5-HT₃ 拮抗剂，当与地塞米松联合用于不含 NK1 RA 的止吐方案时（见 *昂丹司琼、格拉司琼和多拉司琼在本讨论中和多日化疗方案的管理原则在算法中*）。⁹¹ FDA 批准帕洛诺司琼（0.25 mg 静脉注射）第 1 天单次给药，用于预防 MEC 相关的急性和迟发性恶心和呕吐，以及预防 HEC 相关的急性恶心和呕吐。

静脉注射帕洛诺司琼在预防迟发性恶心方面优于其他第一代 5-HT₃ 拮抗剂。^{22,69-72} 化疗后第 2 天或第 3 天重复给予帕洛诺司琼可能是安全的。然而，在多日化疗的情况下，推荐帕洛诺司琼多日给药的数据有限（见 *多日化疗方案的管理原则在算法中*）。¹¹⁷

神经激肽-1-受体拮抗剂

对于接受 HEC 和 MEC 的患者，NCCN 专家组根据临床试验数据和 FDA 批准建议了预防性止吐治疗方案的几种选择，包括：1) 本节讨论的含 NK1 RA 的治疗方案；和 2) 含奥氮平的治疗方案。NK1 RA 治疗方案包括阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉匹坦或奈妥匹坦。值得注意的是，奈妥匹坦仅与帕洛诺司琼 (NEPA) 联合使用；奈妥匹坦不可作为单药使用。甲 5-HT₃ 选择之一加地塞米松的 2 药方案，但

对于 MEC，建议不使用 NK1 RA 或奥氮平，而不是 HEC。对于 2018 年更新，专家组阐明了 NK1 RA 在接受 MEC 的患者中的使用情况，如下所示。应将 NK1 RA 添加至

5-HT₃/地塞米松方案（2 药止吐方案），用于接受 MEC 抗癌治疗、有其他风险因素或既往 2 药方案治疗失败的患者。接受与呕吐风险较高相关的抗癌治疗（例如，伊立替康、奥沙利铂）的患者发生呕吐的风险较高，可能需要加用 NK1 RA。

阿瑞匹坦

阿瑞匹坦选择性地阻断 P 物质与中枢神经系统 NK1 受体的结合。因此，阿瑞匹坦提供了与其他市售止吐药不同和互补的作用机制。阿瑞匹坦可增强 5-HT₃ 拮抗剂和皮质类固醇地塞米松的止吐活性，以预防急性和迟发性顺铂诱导的呕吐。¹¹⁸⁻¹²⁰ 本讨论中描述的大多数临床试验数据基于口服阿瑞匹坦的研究。阿瑞匹坦注射乳剂是阿瑞匹坦的一种新制剂，最近被 FDA 批准用于 HEC 和 MEC，与其他止吐方案联合使用时。¹²¹

阿瑞匹坦注射用乳剂

静脉用福沙匹坦含有聚山梨酯 80 和其他表面活性剂，可能引起输注部位反应，包括疼痛、红斑和肿胀。^{121,122} 阿瑞匹坦注射用乳剂是阿瑞匹坦的新制剂，不含聚山梨酯 80 和其他表面活性剂。最近的一项 1 期生物等效性研究 (n = 100) 比较了静脉注射福沙匹坦与阿瑞匹坦注射乳剂。¹²¹ 数据显示，接受阿瑞匹坦注射乳剂的患者更少与接受以下治疗的患者相比，治疗后出现的不良反应



静脉注射福沙匹坦 (1%vs. 20%)，均消退。3 例接受福沙匹坦静脉给药的患者出现呼吸困难。所有患者均未出现严重治疗中出现的不良反应、严重不良事件或死亡。阿瑞匹坦注射用乳剂与静脉用福沙匹坦具有生物等效性 (生物等效性界值, 80%-125%)。对于 2018 年更新, 基于 i 期生物等效性研究和近期 FDA 批准, NCCN 专家组现在建议将阿瑞匹坦注射用乳剂视为 NK1 RA 选择。¹²¹ 如前所述, 阿瑞匹坦注射乳剂与福沙匹坦静脉给药不可互换。

口服阿瑞匹坦

一项随机 3 期试验在接受高剂量顺铂致吐性化疗的患者中比较昂丹司琼 32 mg 静脉和口服地塞米松加或不加口服阿瑞匹坦 (N = 521 可评价)。加用口服阿瑞匹坦在控制两种急性 (CR 率, 89%vs. 78%; $P < 0.001$) 和延迟呕吐 (CR 率, 75%vs. 56%; $P < .001$)。¹¹⁹ 另一项设计相似的随机 3 期研究 (N = 523 可评价) 也显示, 在昂丹司琼和地塞米松基础上加用口服阿瑞匹坦与单用 2 药方案相比, 在控制两种急性 (CR 率, 83%vs. 68%; $P < 0.001$) 和延迟呕吐 (CR 率, 68%vs. 47%; $P < .001$)。¹²⁰ 对这两项 3 期试验合并数据的汇总分析发现, 口服阿瑞匹坦方案在改善同时接受阿霉素和环磷酰胺 (AC 方案) 或环磷酰胺以及大剂量顺铂治疗。¹¹⁸

一项对接受 HEC 治疗患者的荟萃分析 (7 项随机对照试验) 发现, 口服阿瑞匹坦单独使用或与对照止吐治疗联合使用并不能显著增加对急性呕吐或

恶心; 然而, 对于延迟性呕吐和恶心, 与对照组相比, 口服阿瑞匹坦与保护作用显著增加相关。¹²³ 一项更大型的荟萃分析 (17 项随机对照试验) 评价了接受 MEC 或 HEC 的患者接受典型止吐治疗联合或不联合口服阿瑞匹坦的结局。与对照止吐治疗相比, 加用口服阿瑞匹坦与显著改善的 CR (无呕吐发作和无补救药物) 率相关 (72%vs. 54%; $P < 0.001$)。¹²⁴ 在急性和延迟期均观察到与口服阿瑞匹坦相关的 CR 率显著增加。基于 3 项报告感染并发症的试验的数据, 口服阿瑞匹坦方案和其他止吐方案均与较低的重度感染率相关 (6%vs. 2%; $P < .001$); 发热性中性粒细胞减少或其他血液学毒性的风险未增加。¹²⁴ 一项随机 3 期试验 (N = 866) 显示, 在化疗开始后 120 小时内, 口服阿瑞匹坦方案在预防接受 HEC 的患者呕吐方面比对照止吐方案更有效 (CR 率, 51% 比 43%, $P = .015$); 本试验中未使用延迟地塞米松。然而, 约 40% 的患者 (接受任一方案) 仍发生显著恶心。¹²⁵ 口服阿瑞匹坦方案包括昂丹司琼和地塞米松; 对照止吐方案包括昂丹司琼和地塞米松。

还在接受 HEC 治疗的患者中研究了帕洛诺司琼、地塞米松和口服阿瑞匹坦的 3 药止吐方案。一项在接受 HEC 的患者中进行的 ii 期研究含顺铂方案 (N = 222) 显示, 帕洛诺司琼 (0.25 mg 静脉注射第 1 天)、口服阿瑞匹坦 (125 mg 第 1 天; 80 mg 第 2、3 天) 和地塞米松 (20 mg 静脉注射第 1 天; 4 mg 口服第 2、3 天) 3 药联合治疗在整个研究期间 (0-120 小时) 的 CR 率 (无呕吐发作, 无补救药物) 为 70%。⁹⁵ 此外, 93% 的患者无呕吐, 60% 的患者无

研究期间恶心。便秘是最常报告的不良事件 (39%)。⁹⁵ 一项 2 期研究在接受 HEC 的肺癌患者 (N = 63) 中评价了更高剂量的帕洛诺司琼 (0.75 mg 静脉给药第 1 天) 联合口服阿瑞匹坦 (125 mg 第 1 天; 80 mg 第 2、3 天) 和地塞米松 (10 mg 口服第 1 天; 8 mg 口服第 2-4 天); 整个研究期间 (0-120 小时) 的 CR 率为 81%。⁹⁶ 急性期和延迟期 CR 率分别为 97% 和 81%。此外, 54% 的患者在整个研究期间无恶心。1 级或 2 级便秘是最常报告的不良事件。⁹⁶

一项 3 期试验在接受 MEC 的患者中, 在口服格拉司琼和口服地塞米松的对照止吐方案中增加了口服阿瑞匹坦。数据显示, 与格拉司琼和地塞米松相比, 加用口服阿瑞匹坦改善了恶心、呕吐和生活质量的控制。¹²⁶ 一项 2 期研究 (N = 58) 发现, 联合帕洛诺司琼 (0.25 mg 静脉注射第 1 天)、口服阿瑞匹坦 (125 mg 第 1 天; 80 mg 第 2、3 天) 和地塞米松 (12 mg 第 1 天; 8 mg 第 2、3 天) 在使用各种化疗方案 (中度至中度高度致吐性) 时可有效预防急性和迟发性呕吐和恶心; 78% 的患者在总体时间范围内 (开始致吐治疗后 0 至 120 小时) 达到 CR (无呕吐发作, 无补救药物)。⁹³ 一项在接受 MEC 治疗的乳腺癌患者 (N = 41) 中进行的 2 期研究也发现, 帕洛诺司琼 (0.25 mg 静脉注射)、口服阿瑞匹坦 (285 mg 口服) 和地塞米松 (20 mg) 的单日方案有效; 分别有 76% 和 66% 的患者在急性期和延迟期达到 CR。⁹⁴

一项随机双盲 3 期试验比较了昂丹司琼 (8 mg 口服每日两次 [BID] 第 1 天)、口服阿瑞匹坦 (125 mg 第 1 天; 80 mg 第 2、3 天) 和地塞米松 (12 mg 第 1 天) 联合用药与昂丹司琼 (8 mg 口服 BID 第 1 天) 对照止吐治疗的有效性

1-3) 和地塞米松 (20 mg, 第 1 天), 接受 MEC 的患者 (N = 585)。¹²⁷ 两个治疗组均仅在第 1 天给予地塞米松。与对照止吐方案相比, 口服阿瑞匹坦的 3 药方案中无呕吐的患者比例显著更高 (76% vs. 62%; $P < 0.001$)。此外, 口服阿瑞匹坦组的 CR (无呕吐发作, 无急救药物) 率显著增加 (69% vs. 56%; $P < 0.001$)。在急性期和延迟期, 均观察到口服阿瑞匹坦组的止吐活性显著改善 (无呕吐以及 CR 率)。3 药方案耐受性良好, 治疗组间不良事件发生率相似。¹²⁷

FDA 批准口服阿瑞匹坦用于预防接受 HEC (例如含顺铂) 和 MEC 患者的恶心和呕吐。阿瑞匹坦的口服剂量为第 1 天 (化疗前) 125 mg, 然后第 2 天和第 3 天 (化疗后) 80 mg。¹²⁸ 阿瑞匹坦 (福沙匹坦二甲葡胺) 的静脉给药版本, 只能第 1 天给药, 也获得了 FDA 的批准。如前所述, 福沙匹坦静脉给药与阿瑞匹坦注射用乳剂不可互换。根据药品说明书, 仅在第 1 天化疗前 30 min 静脉给予福沙匹坦。如果在第 1 天使用较高剂量的福沙匹坦 (150 mg 静脉注射), 那么在第 2~3 天没有必要给予口服阿瑞匹坦。^{129,130} 请注意, 当按照药品说明书使用较高剂量的福沙匹坦 (150 mg 静脉注射) 时, 第 3 天和第 4 天的地塞米松给药略有不同 (8 mg PO/IV BID)。在一项随机研究中, 150 mg 福沙匹坦单次静脉给药显示非劣效于对照止吐方案, 即 3 天口服阿瑞匹坦。¹³¹ 尚无研究显示口服阿瑞匹坦长期给药的疗效或安全性。长期给药可能会改变药物相互作用特征。

药物相互作用

阿瑞匹坦同时是细胞色素 P450 酶 3A4 (CYP3A4) 的底物、中度诱导剂和中度抑制剂；阿瑞匹坦也诱导 CYP2 C9¹³² 因此，阿瑞匹坦可改变某些药物的代谢并改变其血浆浓度（即曲线下面积 [AUC]）。然而，由于首过代谢，这些药物口服给药形式的相互作用比静脉给药形式更显著。患者不应口服阿瑞匹坦或阿瑞匹坦注射用乳剂与匹莫齐特或阿司咪唑；这些联合用药是禁忌的，因为它们可能引起严重的或危及生命的反应（见阿瑞匹坦药品说明书）。已知经 CYP3A4 代谢的化疗药物包括多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、伊立替康、异环磷酰胺、伊马替尼、长春瑞滨、长春碱和长春新碱。在临床试验中，口服阿瑞匹坦与依托泊苷、长春瑞滨或紫杉醇同时使用；尽管在 3 期试验中未根据潜在的药物相互作用调整化疗剂量，但在使用任何经 CYP3A4 代谢的化疗药物时应谨慎。

阿瑞匹坦已被证明与几种非化疗药物（包括华法林、地塞米松、甲泼尼龙和口服避孕药）存在相互作用。同样，由于首过代谢，这些药物口服给药形式的相互作用比静脉给药形式更显著。阿瑞匹坦诱导华法林代谢可能导致 INR（国际标准化比值）值出现具有临床意义的降低，尤其是接受华法林治疗（与预防性治疗相比）方案的患者。这些变化虽然持续时间较短，但可能需要加强患者监测。阿瑞匹坦可降低口服避孕药患者的 AUC；因此，在阿瑞匹坦治疗期间和阿瑞匹坦末次给药后 1 个月内，应使用其他避孕方法。此外，某些药物可影响阿瑞匹坦的 AUC。与 CYP3A4 合并给药

抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、红霉素）可能导致阿瑞匹坦 AUC 增加，而与 CYP3A4 诱导剂（如卡马西平、利福平、苯妥英）合并给药可能导致阿瑞匹坦浓度降低。

Netupitant 和帕洛诺司琼 (NEPA)

Netupitant 是一种高选择性 NK1 RA，靶向 CINV 中涉及的 5-羟色胺和 P 物质介导的通路。口服奈妥匹坦与口服帕洛诺司琼 (NEPA) 联合使用，为单一片剂；基于几项随机试验，NEPA 被 FDA 批准用于接受 HEC 和 MEC 的患者恶心和呕吐的预防。¹³³⁻¹³⁶ 与其他 NK1 RA（即阿瑞匹坦、福沙匹坦和 rolapitant）相似，与传统止吐方案相比，奈妥匹坦可改善延迟呕吐的控制。Netupitant 仅可与帕洛诺司琼 (NEPA) 联合使用；Netupitant 不可作为单药使用。对于接受 HEC 和 MEC 的患者，NCCN 专家组推荐预防性止吐方案的几种选择；基于 FDA 批准和随机试验，推荐 NEPA 联合地塞米松（第 1 类）用于急性和迟发性呕吐的预防。

Netupitant 抑制 CYP3A4；因此，应慎用经 CYP3A4 代谢的药物，以避免药物相互作用（见处方信息）。禁止与某些 CYP3A4 强诱导剂（如利福平）合并使用。

在接受 HEC 的患者中进行的一项随机试验评估了地塞米松加 3 种不同剂量水平的预防性口服 NEPA 与口服帕洛诺司琼加地塞米松相比。¹³³ 数据显示，与帕洛诺司琼单药相比，口服 NEPA 固定剂量复方制剂 300 mg 奈妥匹坦可降低急性期、延迟期和总体期的恶心和呕吐。NEPA300 组的 CR 为 89.6%，帕洛诺司琼组为 76.5% ($P < .050$)。一项在接受 AC 方案的患者中开展的 3 期试验评估了 NEPA + 地塞米松与

用帕洛诺司琼加地塞米松。¹³⁵与对照组相比，NEPA 组有更多的患者在延迟期达到 CR (76.9%vs. 69.5%; $P = 0.001$)。此外，NEPA 组患者在总体阶段 (0-120h) 也有更多的 CR (74.3%vs. 66.6%; $P = .001$) 和急性期 (0-24h) (88.4%vs. 85.0%; $P = .047$)。

最近的一项 3 期随机试验在接受 HEC 的患者 ($n = 828$) 中评估了 NEPA 单次给药与 3 天阿瑞匹坦/格拉司琼方案的比较；所有患者均在第 1-4 天口服地塞米松。¹³⁷NEPA 方案非劣效于阿瑞匹坦方案 (总体 CR: NEPA, 73.8%vs. 阿瑞匹坦/格拉司琼, 72.4% [95%CI, -4.5%-7.5%])。两组的无呕吐 (NEPA, 75.0%vs. 阿瑞匹坦/格拉司琼, 74.0% [95%CI, -4.8%–6.9%]) 和无显著恶心 (NEPA, 75.7%vs. 阿瑞匹坦/格拉司琼, 70.4% [95%CI, -0.6%–11.4%]) 的发生率相似。

罗拉匹坦

Rolapitant 是另一种 NK1 RA，基于几项 3 期随机试验，被 FDA 批准用于接受 HEC 和 MEC 患者恶心和呕吐的预防。^{138,139}在评估 HEC 预防性口服含 rolapitant 方案的 3 期试验中，患者仅在第 1 天接受 180 mg 口服 rolapitant；所有患者在第 1 天接受格拉司琼 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射) 和地塞米松 (20 mg 口服)，在第 2 天接受地塞米松 (8 mg 口服) BID 4。¹³⁹与接受格拉司琼/地塞米松单药治疗的患者相比，更多接受口服含 rolapitant 方案的患者发生预防延迟呕吐的 CR (汇总研究: 382 [71%] vs. 322 [60%]; 比值比 [OR], 1.6; 95%CI, 1.3-2.1; $P = .0001$)。对于接受 HEC 的患者，NCCN 专家组推荐几种预防性止吐方案 (第 1 类)；推荐 5-HT₃ 拮抗剂、地塞米松和 rolapitant 方案用于急性和

基于 FDA 批准和 3 期随机试验的延迟呕吐预防。¹³⁹

一项 3 期试验评估了既往被认为是 MEC 的抗癌方案中预防性口服含 rolapitant-containing 方案，目前 NCCN 专家组将其归类为 HEC (即 AC 方案和含卡铂的 AUC ≥ 4 的方案)。根据 HEC 方案的修订定义，本试验实际上包含了大部分 HEC，仅包含一些 MEC 方案 (18% 和 14% 的患者有非 AC 方案和非卡铂方案)。^{90,138}大多数患者还在第 1 天接受格拉司琼 (2 mg 口服) 和地塞米松 (20 mg 口服)，随后在第 2-3 天接受格拉司琼 (2 mg 口服)。¹³⁸与单独接受格拉司琼/地塞米松治疗的患者相比，接受口服含 rolapitant 治疗方案的患者在延迟期发生 CR 的人数显著更多 (475 [71%] vs. 410 [62%]; OR, 1.6; 95%CI, 1.2-2.0; $P = .0002$)。针对接受 MEC 的患者，NCCN 专家组推荐几种预防性止吐方案 (1 类)；基于 FDA 批准和 3 期随机试验，推荐 5-HT₃ 拮抗剂/地塞米松 (1 类) 联合 (或不联合) 口服 rolapitant 用于急性和迟发性呕吐的预防。¹³⁸

罗拉匹坦的半衰期延长，给药间隔不应少于 2 周。如果在第 1 天口服 rolapitant 治疗 HEC 或 MEC，在第 2 天和第 3 天不需要进一步的 NK1 RA。与其他 NK1 RA 相似，与传统的止吐方案相比，rolapitant 可改善延迟呕吐的控制。罗拉匹坦不抑制或诱导 CYP3A4；因此，无需调整地塞米松剂量 (参见地塞米松在本讨论中)。此外，与其他 NK1 RA (即阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦) 相比，与 rolapitant 的药物相互作用较少。

其他止吐药

在 5-HT3 拮抗剂和 NK1 RA 出现之前，现有的止吐药包括吩噻嗪类、¹⁴⁰ 取代苯甲酰胺，^{141,142} 抗组胺药，¹⁴³ 丁酰苯类，¹⁴⁴ 皮质类固醇，¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ 苯二氮卓类，^{148,149} 和大麻素。^{150,151} 基于临床试验数据，NCCN 专家组增加了含奥氮平的治疗方案作为另一种止吐选择。联合止吐治疗一般比单药治疗更有效。其他药物如加巴喷丁也作为止吐方案的一部分进行了评价。

地塞米松

在 20 世纪 90 年代中期之前，评估地塞米松作为止吐药物的研究的特征是样本量较小和研究之间的疗效结局存在差异。在 5613 例患者中进行了 32 项研究（1966–1999 年发表）的荟萃分析；地塞米松的第 1 天剂量范围为 8 至 100 mg，平均总剂量（急性和延迟）为 56 mg。¹⁵² 作者得出结论，在预防以下疾病方面，地塞米松与安慰剂相比具有明显优势：急性期和延迟期化疗诱导的呕吐。在含 5-HT3 拮抗剂方案和不含 5-HT3 拮抗剂方案中添加地塞米松后，获益增加。尽管数据建议地塞米松对迟发性呕吐的保护作用优于 5-HT3 拮抗剂，缺乏较强的剂量/反应关系。作者不能排除地塞米松总剂量低于 20 mg 的微妙剂量/反应关系，但即使是低剂量也显示出明确的疗效。

意大利止吐研究组进行了 2 项随机、双盲、多中心试验，以确定止吐方案第 1 天给予的地塞米松剂量。^{153,154} 第一项试验在接受 50 mg/m 的化疗初治患者中进行² 或更多的顺铂，被认为是 HEC。¹⁵³ 第 1 天静脉注射地塞米松

剂量为 4、8、12 和 20 mg（约 130 例患者/组）。所有患者均接受以下治疗：1) 昂丹司琼 8 mg 静脉给药，第 1 天；2) 第 2-4 天每 6 小时口服甲氧氯普胺 20 mg；和 3) 第 2 天和第 3 天口服地塞米松 8 mg BID，随后第 4 天口服 4 mg BID。4、8、12 和 20 mg 地塞米松剂量对呕吐和恶心的完全保护分别为 69.2% 和 60.9%；69.1% 和 61.0%；78.5% 和 66.9%；以及 83.2% 和 71.0%。对于急性呕吐的预防，20 mg 剂量的地塞米松与 4 mg 和 8 mg 剂量相比具有统计学显著性。然而，20 mg 和 12 mg 剂量的地塞米松在预防急性呕吐方面相当。在预防急性恶心方面，20 mg 剂量的地塞米松与其他剂量无显著差异。4 组间不良反应及延迟性呕吐和恶心的控制相似。

第二项研究在接受蒽环类、环磷酰胺或卡铂单药或联合其他化疗药物（既往被认为是 MEC）的患者中比较了第 1 天地塞米松的 3 种给药方案。¹⁵⁴ 请注意，NCCN 专家组目前认为 AC 方案是 HEC；同样，AUC₀₋₄ 的卡铂现在被认为是 HEC。对于急性呕吐的预防，在最初 24 小时内，以下地塞米松方案之一与 8 mg 昂丹司琼静脉给药联合使用：1) A 组，化疗前 8 mg 地塞米松静脉给药加 4 mg 地塞米松口服给药，每 6 小时一次，共 4 次，在化疗同时开始；2) B 组，化疗前静脉注射单剂量地塞米松 24 mg；或 3) C 组，化疗前静脉注射单剂量地塞米松 8 mg。所有患者均在第 2-5 天口服地塞米松 4 mg BID。A、B 和 C 组对急性呕吐和恶心的完全保护分别为 84.6% 和 66.7%、83.6% 和 56.9%、89.2% 和 61.0%。副作用和

3 组间延迟性呕吐和恶心的控制无显著差异。作者得出结论，接受这些药物化疗的患者在止吐方案中使用地塞米松时，8 mg 静脉注射地塞米松是最佳剂量。值得注意的是，95% 的患者正在接受乳腺癌治疗；因此，大多数患者为女性。

早期口服含阿瑞匹坦治疗方案的研究信息表明，地塞米松的剂量应从 20 mg 降至 12 mg，因为地塞米松的 AUC 几乎翻倍，推测是由于 CYP3A4 抑制（见 *药物相互作用* 在本讨论中）。该信息以及显示缺乏剂量/反应相关性的既往数据是 NCCN 专家组建议使用 NK1 RA 时所有呕吐类别第 1 天剂量为 12 mg 地塞米松的基础。意大利组的研究是在 NK1 RA 可用之前进行的，尚未进行第 1 天地塞米松联合 NK1 RA 和 5-HT3 拮抗剂的剂量探索研究。^{153,154}

NCCN 指南中地塞米松的剂量和时间表主要基于每种方案临床试验中使用的剂量和时间表。然而，NCCN 专家组认为地塞米松剂量可能个体化；根据患者特征（2B 类），可接受较低剂量、频率，甚至在随后几天消除地塞米松（见算法）。

地塞米松保留策略可能适用于接受 MEC 或非顺铂 HEC 的患者；仅在这些患者中将地塞米松限制在第 1 天可能尤其适用于 CINV 的可识别风险因素较少或对类固醇不耐受的患者（见 NCCN 止吐指南）。^{105,155-157} 地塞米松与副作用相关，如失眠。对于 2018 年更新，NCCN 专家组简化了地塞米松用于静脉注射 HEC 的剂量，

MEC 方案。对于用于治疗 HEC 和 MEC 的奥氮平/帕洛诺司琼/地塞米松方案，地塞米松的剂量在第 1 天降至 12 mg PO/IV，因为所有其他止吐方案均在第 1 天使用该剂量的地塞米松。之前，专家小组建议在 3 药奥氮平方案中第 1 天的地塞米松剂量为 20 mg PO/IV。对于所有 HEC 方案，专家小组还将延迟地塞米松给药简化为第 2-4 天每日 8 mg PO/IV（之前，一些 HEC 方案使用了地塞米松每日两次给药）。对于 2018 年更新，NCCN 专家组认为，如果患者无法耐受地塞米松，则可以使用奥氮平替代。

当地塞米松与帕洛诺司琼用于 MEC 时，一项随机试验提示地塞米松的剂量可在第 1 天降至 8 mg，也可在第 2~3 天消除。¹⁰⁵ 一项类似的 3 期试验在接受 MEC 方案的女性中评估了帕洛诺司琼仅在第 1 天联合地塞米松与帕洛诺司琼（第 1 天）联合地塞米松在第 1-3 天的疗效。¹⁵⁶ 对于仅在第 1 天接受地塞米松的女性（n = 166），总 CR 率为 67.5%，而在第 1-3 天接受地塞米松的女性为 71.1%（n = 166；差异 -3.6% [95%CI, -13.5–6.3]）。在急性（化疗后 0-24 小时；88.6%vs. 84.3%；P = .262）和延迟期（第 2-5 天；68.7%vs. 77.7%；P = .116）。¹⁵⁶

奥氮平

奥氮平是一种非典型抗精神病药物，也可用作止吐药；它是参与 CINV 的多种受体的拮抗剂，包括多巴胺、5-羟色胺、组胺和乙酰胆碱-毒蕈碱。²⁰ 如以下章节所述，含奥氮平的止吐 3 药方案联合地塞米松和帕洛诺司琼可有效预防急性和迟发性呕吐。^{20,158-166} 含奥氮平



4 药止吐方案对预防急性和迟发性呕吐也有效。¹⁶⁷ NCCN 专家组根据以下章节所述的临床试验数据，建议（1 类）将含奥氮平的 3 药或 4 药方案用于 HEC 和 MEC。³⁵ 对于 2018 年更新版本，NCCN 专家组增加了一个警告，即如果患者无法耐受地塞米松（例如，糖尿病患者），则可以用奥氮平替代地塞米松。

奥氮平的常见副作用包括疲乏、嗜睡和睡眠障碍。老年患者应慎用奥氮平（见关于痴呆相关精神病患者死亡的黑框警告/标签适应症以及关于 II 型糖尿病和高血糖症的其他警告和注意事项）。¹⁶⁸ 数据表明，对于老年或镇静过度的患者，可以考虑使用 5 mg 剂量的奥氮平。¹⁶⁹⁻¹⁷¹ 禁止奥氮平肠外给药联合苯二氮卓类肠外给药，以避免过度镇静、低血压和呼吸减弱；无论给药途径如何，该联合给药均可能发生毒性。¹⁷² 为了避免过度的多巴胺阻断，建议奥氮平与甲氧氯普胺或氟哌啶醇同时给药时应谨慎。

三药方案

基于 3 期试验、2 期试验和荟萃分析，含奥氮平的止吐 3 药方案联合地塞米松和帕洛诺司琼可有效预防急性和迟发性呕吐。^{20,158-166} 一项随机 3 期试验评价了奥氮平（10 mg 口服，第 1-4 天）方案与口服阿瑞匹坦（125 mg 口服，第 1 天，80 mg 口服，第 2、3 天）方案联合地塞米松 8 mg（第 2-4 天）预防接受 HEC（顺铂或 AC 方案）的患者（N = 251）急性和迟发性呕吐的有效性；两个治疗组均包括帕洛诺司琼（0.25 mg 静脉给药）和地塞米松，第 1 天给药。¹⁶⁵ CR（无呕吐，无急救）率在以下患者中相似

奥氮平和口服阿瑞匹坦方案，均在急性期（97%vs. 87%）和延迟期（77%vs. 73%）。急性期无恶心的患者比例相似（每个研究组 87%），但与口服阿瑞匹坦治疗方案相比，奥氮平治疗方案与延迟期恶心控制率较高相关（69%vs. 38%）。¹⁶⁵ 一项系统性综述总结了奥氮平预防急性和迟发性呕吐的 1 期和 2 期研究。²⁰ 在 4 项研究（201 例患者）中，急性期、延迟期和总体期的 CR 率分别为 97.2%、83.1% 和 82.8%。其他研究也显示了奥氮平对迟发性、难治性、突破性呕吐和恶心的价值。^{160-163,170}

NCCN 专家组建议（第 1 类）使用含奥氮平的药物

基于 3 期和 2 期试验的 HEC 和 MEC 的 3 药方案。如前所述，NCCN 专家组决定将奥氮平/帕洛诺司琼/地塞米松 3 药方案第 1 天的地塞米松剂量降低至 12 mg PO/IV，因为所有其他止吐方案均在第 1 天使用地塞米松剂量 12 mg PO/IV。此前，专家组已根据临床试验数据推荐 3 药奥氮平方案第 1 天的地塞米松剂量为 20 mg PO/IV。¹⁶⁵ 专家小组还同意帕洛诺司琼应在 3 种药物奥氮平治疗方案；没有数据支持替代任何其他 5-HT3 拮抗剂。

四药方案

最近的一项 3 期随机试验评估了在接受 HEC 的患者中，在口服阿瑞匹坦或福沙匹坦、5-HT3 拮抗剂和地塞米松的止吐方案中添加奥氮平或安慰剂。¹⁶⁷ 数据显示，在 3 个时间段内（化疗后 < 24 小时，25-120 小时，总体 120 小时：86%vs. 65%），与安慰剂相比，奥氮平的 4 药治疗方案提高了 CR 率（无呕吐，无急救）[P < .001], 67% vs. 52% [P = 0.007], 64%vs. 41%

[$P < .001$] 分别)。此外，在 3 个时间段内（化疗后 < 24 小时、25-120 小时和 120 小时：74% vs. 45% [$P = .002$], 42% vs. 25% [$P = 0.002$] 和 37% vs. 22% [$P = .002$]）。基于该试验，NCCN 专家组建议（1 类）将 4 药奥氮平方案作为一线方案。此外，如果患者在接受其他止吐方案（如 1）含 NK1 RA 的方案；或 2）第 1 周期 HEC 后出现明显呕吐，临床医生可考虑将患者转换为 4 药奥氮平方案。3 药奥氮平方案（奥氮平/地塞米松/帕洛诺司琼）。³⁵ 对于 2018 年更新版本，专家小组同意任何 NK1 RA（即，不仅仅是福沙匹坦或口服阿瑞匹坦）均可用于第 1 天的 4 药 HEC 方案（奥氮平/NK1 RA/5-HT3/地塞米松），因为如果使用适当剂量，所有 NK1 RA 均有效。因此，第 1 天，4 药奥氮平治疗方案中可使用阿瑞匹坦注射乳剂、口服 rolapitant 或 NEPA；但是，这些药物均未在第 2-4 天继续使用。

治疗问题

随着接受抗癌治疗患者使用止吐药的新数据可用，临床医生在护理此类患者时应考虑这些数据。与其他 NCCN 指南中的大部分建议为 2A 类相比，许多止吐管理的建议被归类为 1 类，反映了大量的随机对照试验集中于止吐管理。这些 NCCN 指南包括一个关于不同止吐药的药理学考虑的章节，描述：1）止吐药的主要类别；2）与不同类型药物相关的临床珍珠；和 3）不同止吐药之间可能的药物-药物或药物-疾病相互作用（见

止吐处方的药理学考虑NCCN 止吐指南中)。

控制呕吐的原则

这些原则在算法中进行了描述，并在此进行了总结（参见癌症患者的呕吐控制原则在 NCCN 止吐指南中）。控制呕吐的目的是预防恶心和/或呕吐。应根据化疗方案中呕吐风险最高的药物、既往止吐药经验和患者特异性风险因素选择止吐方案。¹¹ 患者需要在整个风险期内受到保护，在末次抗癌治疗后，高呕吐风险药物至少持续 3 天，中等呕吐风险药物至少持续 2 天。患者除了使用止吐方案外，还可以调整饮食习惯，采取其他可能缓解恶心呕吐的生活方式措施（见进食提示：癌症治疗前、治疗中和治疗后来自国家癌症研究所）。¹⁷³ 建议包括少食多餐、易上胃的食物、全流质食物、常温下食物等；患者也可避免使其感到恶心的食物。

预防急性和迟发性呕吐

为预防急性呕吐，应在化疗给药前开始止吐治疗，然后应覆盖前 24 小时。在 NCCN《止吐指南》中，对接受高致吐性静脉注射药物、中等致吐性静脉注射药物、低致吐性静脉注射药物和最低致吐性静脉注射药物的患者具体止吐方案进行了描述。NCCN 指南中也描述了口服化疗药物的呕吐预防。本节讨论了化疗前和化疗后呕吐的预防，而不是初级治疗。

化疗前呕吐预防

NCCN 指南为接受不同致吐潜力（即，高、中、低、最小）抗癌治疗的癌症患者规定了不同的预防性止吐方案。抗癌治疗前应给予预防性止吐药。预防性止吐治疗的建议包括药物剂量。该指南反映了 5-HT3 拮抗剂的累积经验，证明了其在一定剂量范围内的有效性。除非另有说明，NCCN 指南中刊载的止吐药顺序并不反映偏好。

NCCN 指南中高度致吐的静脉注射药物包括卡铂 ($AUC \geq 4$)、卡莫司汀 ($> 250 \text{ mg/m}^2$)、顺铂（任何剂量）、环磷酰胺 ($> 1500 \text{ mg/m}^2$)、达卡巴嗪（任何剂量）、多柔比星 ($\geq 60 \text{ mg/m}^2$)、表柔比星 ($> 90 \text{ mg/m}^2$)、异环磷酰胺 ($\geq 2 \text{ g/m}^2$ 每剂)、氮芥（任何剂量）、链脲佐菌素（任何剂量）或任何剂量的 AC 联合方案（例如多柔比星或表柔比星与环磷酰胺）。多国癌症支持治疗协会/欧洲肿瘤内科学会 (MASCC/ESMO) 指南也认为这些药物中的大多数具有高度致吐性。^{9,174} 基于专家小组成员的经验和专业知识，高、中、低和最低致吐性药物的 NCCN 指南与 MASCC/ESMO 指南略有不同。¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

NCCN 专家组最近改变了卡铂的致吐性分类。当以 $AUC \geq 4$ 给药时，目前认为卡铂具有高度致吐性； $AUC < 4$ 的卡铂目前认为具有中度致吐性。NCCN 专家组根据已发表的数据修订了卡铂的分类，这些数据表明，卡铂虽然致吐性低于顺铂，但在 MEC 分类中，致吐潜力可能更高。¹⁷⁹ 几项试验

亚组分析显示，在 5-HT3 拮抗剂和地塞米松 2 药方案基础上加用 NK1 RA 预防卡铂方案相关 CINV 的总体和延迟期 CR 方面获益。^{138,179-181} 所有市售 NK1 RA 均具有 FDA 批准的 MEC 适应症，但之前的 NCCN 指南支持仅对具有其他 CINV 风险因素的接受 MEC 的选定患者或既往类固醇和 5-HT3 拮抗剂单药治疗失败的患者增加 NK1 RA。

专家小组不希望在 MEC 分类中创建“卡铂子集”；因此， $AUC \geq 4$ 的卡铂递增至 HEC 分类，所有患者均首选三联药物方案（NK1 RA + 5-HT3 拮抗剂 + 类固醇）。

NCCN 指南中列为中度致吐性的几种药物在某些患者中可能具有高度致吐性（例如，卡铂 [$AUC < 4$]、卡莫司汀 [$\leq 250 \text{ mg/m}^2$]、更生霉素、柔红霉素、多柔比星 [$< 60 \text{ mg/m}^2$]、表柔比星 [$\leq 90 \text{ mg/m}^2$]，异环磷酰胺 [$< 2 \text{ g/m}^2$]、伊立替康、甲氨蝶呤 [$\geq 250 \text{ mg/m}^2$]、奥沙利铂、trabectedin）。2011 年 ASCO 止吐指南将基于 AC 的治疗方案重新归类为高度致吐。⁹⁰

NCCN 指南为接受高致吐性药物的患者推荐了几种不同的止吐方案选择。推荐的止吐方案包括 5-HT3 拮抗剂、地塞米松、NK1 RA（如阿瑞匹坦 [或福沙匹坦] 和 rolapitant）和奥氮平。如有需要，也可在所有这些方案中添加劳拉西泮、H2 阻滞剂或质子泵抑制剂（单药或任何组合）。^{33,38,119} 第 1 天治疗方案（均为第 1 类）包括含有地塞米松、5-HT3 拮抗剂和以下药物之一的方案：阿瑞匹坦、福沙匹坦或 rolapitant。第 1 天高致吐药物的其他止吐方案（第 1 类）包括：1) NEPA 和地塞米松；2) 奥氮平、帕洛诺司琼和地塞米松；或 3) 奥氮平、



阿瑞匹坦或福沙匹坦、帕洛诺司琼和地塞米松（见奥氮平在本讨论中）。请注意，方案和剂量通常在抗癌治疗后第 2-4 天调整。

虽然不推荐作为单药使用，但劳拉西泮是一种有用的佐剂，因为它能减轻焦虑。^{38,149} 劳拉西泮也推荐用于有预期性恶心和/或呕吐风险的患者（见预期性呕吐预防/治疗在算法中）。如果患者出现消化不良，应考虑抗酸治疗（例如质子泵抑制剂、H2 阻滞剂），因为患者有时难以区分胃灼热和恶心。如适用，劳拉西泮（第 1-4 天 0.5–2 mg，每 6 小时一次；口服、静脉或舌下含服）可与这些方案一起使用。

对于具有高致吐潜力的静脉给药方案，阿瑞匹坦的口服剂量为第 1 天 125 mg，然后第 2 天 80 mg，以及

3. 与阿瑞匹坦同时给药时，地塞米松的使用剂量为第 1 天 12 mg；地塞米松的剂量可以是口服或静脉给药。请注意，仅在第 1 天，阿瑞匹坦注射乳剂或静脉注射福沙匹坦可替代口服阿瑞匹坦。如前所述，一项 3 期随机试验表明，帕洛诺司琼治疗 HEC 优于格拉司琼联合地塞米松。⁷⁰ 该试验受到批评，因为：1) 对照组给药不充分；因此，该试验“堆叠甲板”，有利于帕洛诺司琼；2) 使用了更大的非 FDA 批准剂量的帕洛诺司琼（即 0.75 mg 静脉注射）；和 3) 本研究中未使用阿瑞匹坦。因此，NCCN 指南不推荐帕洛诺司琼作为 HEC 的首选 5-HT3 拮抗剂。如前所述，静脉 HEC 背景下的替代止吐方案包括奥氮平（10 mg 口服，第 1-4 天）、帕洛诺司琼（仅 0.25 mg 静脉给药，第 1 天）和地塞米松（仅 20 mg 静脉给药，第 1 天）。¹⁶⁵

加拿大的一项荟萃分析表明，在第 2-4 天使用 5-HT3 拮抗剂（即昂丹司琼）预防延迟性呕吐不具有成本效益；然而，在这项荟萃分析中，昂丹司琼（单独使用时）确实预防了延迟性呕吐。¹⁸² 在这些研究中未评估帕洛诺司琼。NCCN 指南不推荐 5-HT3 拮抗剂用于 HEC 第 2~4 天 CINV 的预防。

NCCN 指南推荐了几种用于静脉注射 MEC 的止吐方案，包括：1) 地塞米松和 5-HT3 拮抗剂，伴或不伴 NK1 RA，如阿瑞匹坦、福沙匹坦、奈妥匹坦或 rolapitant；或 2) 奥氮平、帕洛诺司琼和地塞米松。如果需要，可在这些治疗方案中添加劳拉西泮、H2 阻滞剂或质子泵抑制剂（单药或任何联合治疗）。⁶ Netupitant 仅可与帕洛诺司琼 (NEPA) 联合使用；Netupitant 不可作为单药使用。根据高呕吐风险预防，对于存在其他风险因素或既往类固醇治疗失败的选定患者，应添加 NK1 RA（在地塞米松和 5-HT3 拮抗剂治疗方案中），以及单独使用 5-HT3 拮抗剂。仅在第 1 天静脉给予福沙匹坦或阿瑞匹坦注射用乳剂可替代口服阿瑞匹坦。NCCN 指南推荐使用 5-HT3 拮抗剂作为预防 MEC 迟发性呕吐的几种选择之一。任何一种 5-HT3 拮抗剂均可用于第 1 天的第一种治疗方案；然而，首选的 5-HT3s 包括帕洛诺司琼或皮下格拉司琼

如前所述，当不包括 NK1 RA 时，缓释注射液。^{70,91}

低致吐性静脉注射药物的止吐方案包括地塞米松、丙氯拉嗪、甲氧氯普胺或口服 5-HT3 拮抗剂（见算法）。所有这些药物也可加用劳拉西泮、H2 阻滞剂或质子泵抑制剂（单药或任何联合用药）。当使用丙氯拉嗪或甲氧氯普胺时，应监测患者的肌张力障碍反应。¹⁸³⁻¹⁸⁵



苯海拉明可用于肌张力障碍反应的治疗。^{186,187} 苯海拉明过敏者可用苯甲托品。¹⁸⁴

口服抗癌药的致吐潜力见 NCCN 指南。建议对下列具有高度或中度呕吐风险的口服药物进行口服止吐预防：阿曲他明、白消安 (≥ 4 mg/日)、色瑞替尼、克唑替尼、环磷酰胺 (≥ 100 mg/m²/d)、enasidenib、雌莫司汀、依托泊苷、乐伐替尼、洛莫司汀 (单日)、米喹妥林、米托坦、niraparib、olaparib、panobinostat、甲基苄肼、rucaparib、替莫唑胺 (> 75 mg/m²/d 或 ≤ 75 mg/m²/d 同时放疗)、曲氟尿苷/替吡嘧啶。对于高或中度呕吐风险的口服抗癌药，推荐的预防包括口服 5-HT₃ 拮抗剂 (如格拉司琼、昂丹司琼或多拉司琼) 的单药止吐治疗。对于低或最小呕吐风险的口服抗癌药，推荐在仅按需给药 (即 PRN)，包括口服 5-HT₃ 拮抗剂、甲氧氯普胺或丙氯拉嗪；NCCN 专家组最近删除了氟哌啶醇。如果所有这些高/中或低/最低呕吐风险方案均需要，也可加用劳拉西泮、H₂ 阻滞剂或质子泵抑制剂 (单药或任何组合)。一些接受低/最小致吐性口服抗癌治疗的患者可能会发生恶心/呕吐；在未来的抗癌治疗周期中，这些患者应递增至下一个更高水平的止吐治疗。

化疗后/延迟呕吐预防

迟发性恶心

许多止吐方案对减少呕吐非常有用，但对减少延迟性恶心不太有用，因为许多患者在接受致吐性化疗时发生。^{10,11,21,25} 患者将恶心列为比呕吐更严重的问题。¹⁰ 数据表明，rolapitant 和

奈妥匹坦可有效减少迟发性恶心。^{133,135,138,139} 帕洛诺司琼和皮下格拉司琼缓释注射液是预防 MEC 相关迟发性恶心的首选 5-HT₃ 拮抗剂。

一项 3 期随机试验评估了在接受 HEC 的患者中，在福沙匹坦或口服阿瑞匹坦、5-HT₃ 拮抗剂和地塞米松的止吐方案中添加奥氮平或安慰剂。¹⁶⁷ 在延迟时间段内，与安慰剂相比，接受奥氮平 4 药治疗方案的患者中没有发生化疗诱导的恶心的患者较多 (即，25-120 小时，42%vs. 25% [$P = .002$])。与安慰剂相比，奥氮平 4 药治疗方案在急性期和整个时间段内的恶心发生率也有所降低。数据显示，与安慰剂相比，奥氮平 4 药治疗方案在延迟时间段内提高了 CR 率 (无呕吐，无急救) (67%vs. 52% ($P = .007$))。

延迟呕吐

迟发性呕吐的最佳处理方法是预防。¹⁸⁸ 最近在肿瘤科护士中进行的一项调查发现，预防延迟呕吐的止吐指南的依从性较低 (仅 25%)。¹⁸⁹ 对于 HEC，第 2-4 天的预防性治疗取决于抗癌治疗前使用了哪种止吐药。福沙匹坦、阿瑞匹坦注射乳剂、口服罗拉匹坦、格拉司琼缓释注射液、格拉司琼透皮贴剂、帕洛诺司琼或 NEPA 仅在第 1 天使用，因为它们较长时间内有效。对于 2018 年更新，NCCN 专家组删除了一个脚注，该脚注之前指出，除类固醇和 NK1 拮抗剂治疗外，一些 NCCN 成员机构在第 2 天至第 4 天使用 5-HT₃ RA。添加 5-HT₃ RA 的选项可用于突破性治疗 (即，补救治疗)。

如果在第 1 天使用口服阿瑞匹坦和/或奥氮平，则应在第 2 天和第 3 天继续口服阿瑞匹坦和/或奥氮平。

所有方案均在第 2-4 天继续地塞米松治疗。然而，5-HT₃ 拮抗剂仅在第 1 天用于 HEC。第 2-4 天有几种可能的 HEC 止吐方案，包括：1) 口服阿瑞匹坦（如果在第 1 天使用）联合地塞米松，伴或不伴奥氮平；或 2) 仅奥氮平。如果需要，这些方案中的每一种也可能包括劳拉西泮、H₂ 阻滞剂或质子泵抑制剂（单药或任何联合治疗）。需要注意的是，与第 1 天给药相比，在口服阿瑞匹坦的第 2~3 天（口服 80 mg）和地塞米松的第 2~4 天（口服或静脉注射 8 mg）给药时，需要降低剂量。

NCCN 指南中的止吐方案包括 MEC 第 2~3 天的不同选择。^{33,38,188} 化疗后催吐预防取决于化疗前使用了哪些止吐药。如果在第 1 天使用口服阿瑞匹坦和/或奥氮平，则在第 2 天和第 3 天继续口服阿瑞匹坦和/或奥氮平；但是，在第 2 天和第 3 天不给予格拉司琼缓释注射剂、格拉司琼透皮贴剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦注射用乳剂、福沙匹坦、口服 rolapitant 或 NEPA。⁷² 第 2 天和第 3 天的止吐治疗可能只是单药治疗。第 2-3 天有几种可能的 MEC 止吐方案，包括：1) 口服阿瑞匹坦（如果在第 1 天使用），伴或不伴地塞米松；2) 仅使用地塞米松；3) 仅使用昂丹司琼、格拉司琼或多拉司琼（如果没有 NK1 RA，在第 1 天给予格拉司琼缓释注射剂、格拉司琼透皮贴剂或帕洛诺司琼）；或 4) 仅使用奥氮平。¹⁸⁸ 如果需要，这些方案中的每一种也可能包括劳拉西泮、H₂ 阻滞剂或质子泵抑制剂（单药或任何联合治疗）。同样，与第 1 天给药相比，口服阿瑞匹坦（80 mg 口服）和地塞米松（8 mg 口服或静脉给药）的第 2 天至第 3 天给药的剂量降低。但是，第 2 天和第 3 天的奥氮平剂量未降低。

突破性恶心和/或呕吐治疗

突破性恶心或呕吐是一种困难的情况，因为难治性持续性恶心和/或呕吐通常难以逆转（见突破性呕吐的管理原则在算法中）。通常，预防恶心和/或呕吐比治疗容易得多。因此，应强烈考虑常规全天候给予止吐药以预防呕吐，而不是 PRN（根据需要）给药。突破性治疗的一般原则是根据不同药物类别的需要添加额外的药物。³³ 一些患者可能需要使用不同作用机制的几种药物。由于持续呕吐，口服途径可能不可行；因此，通常需要直肠、局部、皮下或静脉给药治疗。可能需要多种合并用药，可能是交替给药方案或交替给药途径。另一种选择是在下一个抗癌治疗周期之前，考虑从当前含 NK1 的治疗方案变更为含奥氮平的治疗方案，反之亦然。在预防恶心方面，奥氮平可能比含 NK1 拮抗剂的治疗方案更有效。^{20,165,166}

可在目前止吐方案的基础上加用氟哌啶醇、甲氧氯普胺、奥氮平、东莨菪碱透皮贴剂、皮质类固醇及劳拉西泮等药物进行突破性治疗。在一项随机 3 期试验中，在接受 HEC 治疗的患者中比较了奥氮平（10 mg/日，口服，持续 3 天）与甲氧氯普胺治疗突破性呕吐的有效性，这些患者尽管接受了止吐预防治疗（包括帕洛诺司琼、地塞米松和福沙匹坦；n = 108 例可评价患者），但仍发生了突破性呕吐或恶心。¹⁹⁰ 在奥氮平或甲氧氯普胺治疗后 72 小时内，观察患者的呕吐和恶心情况。在这一观察期间，更多的患者没有呕吐（70% vs. 31%; $P < .01$ ）且无恶心（68% vs. 23%; $P < 0.01$ ），奥氮平组优于甲氧氯普胺组。¹⁹⁰ 因此，与奥氮平相比，奥氮平可更有效地控制突破性呕吐和恶心。



甲氧氯普胺在该患者人群中的应用。MASCC/ESMO 指南推荐奥氮平用于突破性呕吐。¹⁹¹ NCCN 专家组建议，如果在第 1-4 天未将奥氮平用作预防性治疗方案的一部分，则应将奥氮平（第 1 类）用于突破性呕吐。该 1 类建议是基于随机 3 期试验中奥氮平优于甲氧氯普胺的程度。¹⁹⁰

FDA 批准屈大麻酚和大麻酮（为大麻素类）用于常规止吐药无效的难治性恶心和呕吐。请注意，屈大麻酚口服液（5 mg/mL）和屈大麻酚胶囊不具有生物等效性。屈大麻酚口服液的口服生物利用度大于屈大麻酚胶囊（2.1 mg 口服液 = 2.5 mg 胶囊）。¹⁹² 推荐起始剂量为屈大麻酚口服液（4.2 mg/m²）或屈大麻酚胶囊（5 mg/m²）均每日给药 3~4 次。建议老年患者使用较低剂量。

在进行下一个周期的抗癌治疗给药前，应重新评估患者是否因其他可能的非抗癌治疗相关原因而在当前周期发生突破性呕吐（例如，脑转移、电解质异常、肠道肿瘤浸润或其他 GI 异常、分泌物过多 [例如，见于头颈癌患者]、其他合并症；参见突破性呕吐的管理原则和癌症患者的呕吐控制原则在算法中）。应确保充分补水或补充液体，并评估和纠正任何可能的电解质异常。在下一个周期的抗癌治疗之前，如果止吐方案（第 1 天和抗癌治疗后）在当前周期内没有保护患者，则应评估止吐方案，并考虑替代方案（参见突破性呕吐的管理原则在算法中）。由于患者有时难以辨别烧心与恶心，加

应考虑抗酸治疗（例如质子泵抑制剂、H₂ 阻滞剂）。

辐射诱发的恶心和/或呕吐

RT 诱导的恶心和/或呕吐的预防是基于 RT 的部位以及是否与抗癌治疗联合。^{35,36,193,194} 当 RT 联合抗癌治疗时，预防取决于化疗方案的致吐潜力。ASCO 和 MASCC/ESMO 指南指出，全身照射与呕吐风险最高相关，上腹部 RT 与中等风险相关。^{35,36,195} 一项荟萃分析表明，5-HT₃ 拮抗剂是预防 RT 诱导呕吐的首选药物。¹⁹⁶

接受上腹部 RT 的患者可接受口服昂丹司琼或口服格拉司琼的止吐预防，伴或不伴口服地塞米松。^{9,36} 一项随机试验在接受包括腹部在内的每日分次放疗的患者中比较了口服昂丹司琼与安慰剂。在这项研究中，给予昂丹司琼的患者中有 67% 的患者呕吐得到完全控制，而接受安慰剂的患者中有 45% 的患者（ $P < .05$ ）。¹⁹⁷ 一项随机试验显示，在昂丹司琼方案基础上加用口服地塞米松（每日 4 mg）可减少呕吐和恶心，尽管效果中等。¹⁹⁸ 接受昂丹司琼/地塞米松治疗的患者呕吐的完全控制率更好（23% vs. 12%; $P = .02$ ）和较低的平均恶心评分（0.28 vs. 0.39; $P = .03$ ）与单用昂丹司琼者相比。另一项在接受上腹部放疗的患者中进行的随机试验发现，与安慰剂相比，口服格拉司琼可减少呕吐和恶心。¹⁹⁹

NCCN 专家组建议，接受全身照射或上腹部 RT 的患者接受昂丹司琼或格拉司琼的止吐预防；任一药物均可与或不与口服



地塞米松。^{9,36,200} 治疗突破性 RT 诱导的呕吐与化疗诱导的呕吐相似。出现突破性恶心和/或呕吐的患者可接受不同类别的药物治疗，如果未接受初级预防，可接受昂丹司琼或格拉司琼治疗（见化疗引起的恶心/呕吐的突破性治疗在算法中）。

预期恶心和/或呕吐

约 20% 的患者发生预期性恶心和/或呕吐。²⁰¹ 然而，随着目前使用更有效的止吐方案，预期性恶心和/或呕吐的发生率似乎在降低（与较早的研究相比）。⁹ 治疗预期性恶心和/或呕吐的最有效方法是在每个治疗周期使用最佳止吐治疗来预防。^{33,35,202,203} NCCN 指南建议患者避免可能促发症状的强烈气味。行为疗法已用于预期性恶心和/或呕吐患者。^{35,204-209} 对于 2018 年的更新，NCCN 小组将瑜伽、认知分散、渐进性肌肉放松和生物反馈添加到有用的行为治疗选择列表中。系统脱敏也可能有帮助。²⁰⁵ 用引导意象催眠是另一种行为技术，在治疗这种情况方面显示出一定的成功。²⁰⁶

抗焦虑药劳拉西泮与止吐药联合用于治疗预期性恶心和/或呕吐。^{203,210,211} 劳拉西泮治疗焦虑的常用起始剂量为 0.5 ~ 2 mg 口服，从治疗前一晚开始，然后在第二天抗癌治疗开始前 1 ~ 2h 重复给药。劳拉西泮的常用起始剂量为口服 0.5 mg，用于治疗老年、衰弱性疾病和晚期肝病患者的焦虑（见处方信息）。如需要，可逐渐增加该剂量。请注意，老年人对苯二氮草类药物的作用特别敏感。事件

当减少或停止劳拉西泮治疗时，应逐渐减少剂量。对于 2018 年更新版本，NCCN 专家组删除了阿普唑仑，因为阿普唑仑组的反跳性焦虑发生率高于劳拉西泮组。专家小组增加了一个警告，即劳拉西泮应慎用于计划接受阿片类药物的患者。

多日致吐性化疗方案

基于单个化疗药物及其顺序的致吐潜力，接受多日化疗的患者存在急性和迟发性恶心和/或呕吐的风险。^{33,212-216} 每天很难推荐一个特定的止吐方案，特别是因为急性和迟发性呕吐可能在化疗的第一天之后到化疗的最后一天重叠。化疗完成后延迟呕吐的风险期还取决于特定治疗方案和治疗方案中末次化疗药物的致吐潜力。对于多药方案，应根据呕吐风险最高的药物选择止吐治疗。³⁵ 算法中描述了 NCCN 专家组推荐的管理多日致吐性化疗方案的一般原则（参见多日化疗方案的管理原则在算法中）。用于多日致吐性化疗方案的止吐预防（例如，含顺铂方案），既往 2011 年 MASCC/ESMO 指南推荐 5-HT3 拮抗剂与地塞米松联合使用。^{9,33} NCCN 指南和 2017 MASCC/ESMO 指南目前推荐 5-HT3 RA、口服阿瑞匹坦和地塞米松 3 药方案作为 MEC 或 HEC 方案多日抗癌方案的预防性治疗。¹⁹¹ 支持这些建议的临床试验数据在以下章节中描述。

地塞米松

地塞米松应每日一次口服或静脉给药，用于 MEC 或 HEC 的每一天，并在化疗后持续给药 2 至 3 天，用于可能引起显著延迟呕吐的治疗方案。但是，当化疗方案已经包括皮质类固醇时，不应添加地塞米松。当使用含有可引起免疫应答药物的治疗方案时，不建议使用类固醇作为止吐药，如阿地白介素、干扰素、易普利姆玛、纳武单抗、atezolizumab、帕博利珠单抗、avelumab 或 durvalumab。²¹⁷ 对于不能耐受类固醇的患者，可选择地塞米松保留策略或用奥氮平替代地塞米松。

5-HT3 拮抗剂

对于多日化疗方案，应在 MEC 或 HEC 首次给药前每天给予 5-HT3 拮抗剂。在 3 天化疗方案开始前可使用静脉注射帕洛诺司琼、皮下格拉司琼或经皮格拉司琼，而不是每日多次口服或静脉注射 5-HT3 拮抗剂。^{218,219} 关于皮下注射格拉司琼多日方案重复给药的数据尚不清楚。基于帕洛诺司琼单次固定剂量（0.75 mg 静脉给药）的剂量范围 2 期试验和 3 期试验，帕洛诺司琼重复给药（0.25 mg 静脉给药）可能是安全的。^{69,71,72,220} 与帕洛诺司琼获批剂量 0.25 mg 静脉注射相比，这些较高剂量与显著不同的不良事件无关。

在多日化疗的情况下，帕洛诺司琼每日或更低频率重复给药的必要性尚不清楚。在一项研究中，接受以高致吐性多日顺铂为基础的睾丸癌化疗的患者（N = 41）接受了帕洛诺司琼多日给药（第 1、3 和 5 天静脉给予 0.25 mg）和

地塞米松，可预防大多数患者在第 1-5 天（51%）和第 6-9 天（83%）发生恶心和呕吐；最常见的不良事件为轻度头痛和便秘。²²¹ 一项研究评估了多发性骨髓瘤干细胞移植前接受多日大剂量化疗的患者（N = 73）接受帕洛诺司琼联合地塞米松治疗 1、2 或 3 天的情况；在 7 天的呕吐预防期间，约 40%-45% 的患者未发生呕吐（帕洛诺司琼治疗组之间未观察到差异），未报告严重不良事件。然而，即使在接受 2 天或 3 天帕洛诺司琼治疗的患者中，仅 20% 达到 CR（即，无呕吐，未使用补救药物）。¹¹⁷ 另一项研究发现，帕洛诺司琼/地塞米松方案似乎比昂丹司琼/地塞米松方案对多日化疗更有效；患者接受第二剂帕洛诺司琼用于突破性呕吐，对 67% 出现恶心或呕吐的患者有效。²¹⁸ 一篇综述还引用了帕洛诺司琼对接受多日化疗患者的价值。²²² 需要进一步的研究来确定在多日化疗的情况下是否需要重复给予帕洛诺司琼。

NK1 RA

NK1 RA 在多日化疗方案止吐管理中的潜在作用已在几项研究中进行了研究。^{139,191,223-225} 在一项研究中，在接受多日 HEC 和 MEC 的患者中评价了在格拉司琼和地塞米松基础上加用口服阿瑞匹坦（N = 78）。在本研究中，化疗期间给予 3 药止吐方案；化疗后再给予口服阿瑞匹坦和地塞米松 2 天。²²⁵ 在接受 HEC 和 MEC 止吐方案的患者中，分别有 58% 和 73% 观察到 CR（从第 1 天至化疗后 5 天的时间段内）。²²⁵ 在 a 多中心 2 期研究，口服阿瑞匹坦的扩展 7 天方案

(125 mg 口服第 1 天, 80 mg 口服第 2-7 天) 联合 5-HT3 拮抗剂 (第 1-5 天) 和地塞米松 (8 mg 口服第 1-8 天) 在接受以 5 天顺铂为基础方案化疗周期的生殖细胞肿瘤患者 (N = 50) 中进行了评价。²²⁴ 在化疗的第 1 周期, 96% 的患者在第 1 天无呕吐, 82% 的患者在第 1~7 天无呕吐。此外, 71% 的患者在第 1 周期的第 1 天无恶心, 27% 的患者在第 1~7 天无恶心。超过 80% 的患者在任何给定的化疗周期的任何给定日期无呕吐。未报告非预期或严重不良事件。²²⁴

在一项随机 3 期试验中, 在接受了 2 个周期的 5 天顺铂联合化疗方案的睾丸癌患者中评价了在 5-HT3 拮抗剂和地塞米松的止吐方案基础上加用口服阿瑞匹坦 (与安慰剂相比) 的疗效 (n = 69 可评价)。²²³ 患者随机接受口服阿瑞匹坦 (125 mg 口服第 3 天, 80 mg 口服第 4-7 天) 或安慰剂, 第 1 周期联合 5-HT3 拮抗剂 (第 1-5 天) 和地塞米松 (20 mg 第 1、2 天), 然后在第 2 周期化疗期间交叉接受相反的止吐方案。因此, 患者在第 1 周期口服阿瑞匹坦或安慰剂后作为自身对照。帕洛诺司琼由于半衰期较长而被排除在 5-HT3 拮抗剂的选择之外。²²³ 研究的主要终点为整个研究期间 (第 1-8 天) 的 CR (无呕吐发作且未使用补救药物)。口服阿瑞匹坦与安慰剂相比, 整个研究期间的 CR 率显著更高 (42%vs. 13%; $P < 0.001$)。急性期口服阿瑞匹坦的 CR 率也较高 (第 1-5 天; 47%vs. 15%; $P < 0.001$) 和延迟期 (第 6-8 天; 63%vs. 35%; $P < .001$)。²²³ 在恶心 (基于患者报告的视觉模拟量表) 方面, 未观察到治疗方案之间的统计学显著差异。重要的是, 与安慰剂相比, 口服阿瑞匹坦未报告毒性增加。²²³

NK1 拮抗剂可用于可能具有中度或高度致吐性并与迟发性恶心和呕吐显著风险相关的多日化疗方案。根据标签适应症, 第 1 天化疗前 1 小时口服阿瑞匹坦 125 mg, 同时给予 5-HT3 拮抗剂和地塞米松。化疗开始后第 2 天和第 3 天, 应每日口服阿瑞匹坦 80 mg, 同时给予地塞米松。²¹² 在以顺铂为基础的化疗的多个周期中重复口服阿瑞匹坦似乎是可行的, 且耐受性良好; 重要的是, 在随后的致吐性化疗周期中, 可维持对呕吐和显著恶心的保护。^{212,223} 基于较小的研究, 口服阿瑞匹坦 80 mg 可在开始化疗的第 3 天后安全给药。^{128,224} 或者, 对于 HEC 方案, 阿瑞匹坦注射用乳剂 130 mg IV 或福沙匹坦 150 mg 与地塞米松静脉给药可在第 1 天给药, 在第 2 天和第 3 天不需要口服阿瑞匹坦, 推荐在第 2 天至第 4 天给予地塞米松。阿瑞匹坦注射用乳剂, NEPA, 或 rolapitant。

总结

NCCN 止吐指南概述了预防抗癌治疗诱导或 RT 诱导的呕吐和恶心的治疗原则, 并根据抗癌药的致吐潜力提供了预防性止吐方案的建议。建议预防性止吐治疗, 因为一旦开始, 很难控制恶心和呕吐。尽管通过预防性止吐治疗方案, 呕吐通常可以预防或大幅减少, 但恶心更难控制。该止吐讨论文本更详细地描述了算法, 例如, 通过在算法中纳入支持 NCCN 专家组建议的临床试验数据和参考文献。2018 年修订



更新在本讨论中描述，并在 *指导原则更新总结* 在算法中。

接受计划阿片类药物治疗的患者应慎用劳拉西泮。

2018 年的一些更新包括：1) 阿瑞匹坦注射用乳剂是目前推荐的一种新的 NK-1 RA 治疗选择；和 2) 11 种新药的致吐潜力由 NCCN 专家组确定，以便医疗保健提供者可以为接受这些新药的患者选择最合适的止吐方案。专家小组简化了静脉 HEC 和 MEC 止吐方案中地塞米松的给药。第 1 天，地塞米松的推荐剂量为 12 mg PO/IV 一次。第 2-4 天，地塞米松的剂量是每日 8 mg PO/IV。专家小组还建议，如果患者无法耐受地塞米松，可替换为奥氮平。

NCCN 专家组澄清了 NK1 RA 在 HEC 和 MEC 止吐方案中的使用。专家小组同意，任何 NK1 RA（即，不仅仅是福沙匹坦或口服阿瑞匹坦）均可用于第 1 天的 4 药 HEC 方案（奥氮平/NK1 RA/5-HT3/地塞米松），因为如果使用适当剂量，所有 NK1 RA 均有效。因此，阿瑞匹坦注射乳剂、口服 rolapitant 或 NEPA 现在可用于在 HEC 和 MEC（奥氮平/帕洛诺司琼/地塞米松）的 3 药奥氮平治疗方案中，专家小组也同意仅使用帕洛诺司琼；没有数据支持替代任何其他 5-HT3 拮抗剂。专家小组建议应在 5-HT3/地塞米松治疗方案中添加 NK1 RA

（2 种药物止吐方案）用于接受 MEC 抗癌治疗、有其他风险因素或既往治疗失败的患者

2 种药物治疗方案。阿普唑仑作为预期性恶心/呕吐的抗焦虑治疗被删除，因为阿普唑仑比劳拉西泮更常见反跳性焦虑。专家小组增加了一个警告：

