

中国肿瘤儿童预防化疗引起的恶心和呕吐 改编指南(2024 版)



扫码阅读电子版

中华医学会儿科学分会肿瘤学组

中华医学会儿科学分会血液学组

中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会

通信作者:高怡瑾,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心,上海 200127, Email:gaoyijin@scmc.com.cn

【摘要】《中国肿瘤儿童预防化疗引起的恶心和呕吐改编指南(2024 版)》是由中华医学会儿科学分会肿瘤学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会、上海一所三级甲等儿童医院、《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会于 2023 年 8 月共同发起。采用 ADAPTE 方法对国际近 2 年及国内所有肿瘤儿童预防化疗引起的恶心和呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)指南进行全面检索、评价、遴选和整合,遵循现有指南改编理论框架,同时增加中国证据,制定出基于高质量国际指南的针对中国肿瘤儿童预防 CINV 的改编指南。本指南最终形成了与预防急性期和延迟期 CINV 相关的 8 个临床问题和 46 条推荐意见,以规范我国肿瘤儿童预防 CINV 临床诊疗决策。

【关键词】 儿童;化疗;恶心;呕吐;癌症;临床实践;改编指南

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1256)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20241009-00653

Adapted guideline for prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese children with cancer (2024 edition)

The Subspecialty Group of Oncology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Pediatric Oncology Committee, China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Gao Yijin, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China, Email:gaoyijin@scmc.com.cn

【Abstract】 Adapted guideline for prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese children with cancer (2024 edition) were proposed by the Subspecialty Group of Oncology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Pediatric Oncology Committee, China Anti-Cancer Association; a tertiary children's hospital in Shanghai and the Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics and first initiated in August 2023. To compose a adapted guideline on high-quality international evidenced-based guideline for prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in Chinese Children with cancer, followed the current guideline adaptation framework, combine Chinese evidence, and use ADAPTE method to conduct manuscript searching, evaluation, selection and integration from both international and domestic database in the recent 2 years. Eight clinical issues relevant to the prevention of acute and delayed CINV and 46 recommendations are formed to standardize clinical diagnosis and treatment decisions for CINV prevention in Chinese children with cancer.

【Key words】 Child; Chemotherapy; Nausea; Vomiting; Cancer; Clinical practice; Adapted guideline

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2024CN1256)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20241009-00653

化疗引起的恶心和呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是与儿童癌症治疗相关的最常见不良反应之一,如果控制不当,会损害患儿的健康和生活质量^[1-7]。加拿大安大略省儿童肿瘤小组(Pediatric Oncology Group of Ontario, POGO)自 2011 年开始连续发布了多部预防肿瘤儿童 CINV 指南,指南基于最新循证证据,对专家小组遴选出的儿童 CINV 预防和治疗问题给出最新推荐意见。但由于文化、社会背景、资源、种族等因素的差异,国际指南无法直接应用于我国临床实

践,需要整合来自中国的循证证据、参考中国临床专家意见,同时遵循规范的指南改编方法对现有国际权威指南进行恰当改编,指导我国儿童 CINV 的预防和治疗。

本改编指南由中华医学会儿科学分会肿瘤学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会、上海一所三级甲等儿童医院、《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会于 2023 年 8 月共同发起。采用 ADAPTE 方法^[8]对近 2 年儿童 CINV 指南进行全面检索、评价、遴选和整合,在高质量国际循证指南的基础

上增加中国证据,遵循现有的指南改编理论框架制订。已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)进行双语注册(PREPARE-2024CN1256)。

1 指南的目的

本指南制订的目的是为中国肿瘤儿童 CINV 的预防和治疗提供循证依据,规范我国肿瘤儿童预防 CINV 临床诊疗决策,为医师临床实践提供证据支持。

2 指南的目标人群

本指南适用于出生至 18 岁的肿瘤患儿。

3 指南的使用人群

各等级医院从事儿童肿瘤化疗相关工作的临床医师、药师、护士、卫生决策人员和相关科研工作人员是本指南的使用人群。

4 与 CINV 相关专业术语及定义

4.1 CINV 的分类及定义 (1)急性期呕吐:化疗开始后 0~24 h 内出现呕吐;(2)延迟期呕吐:化疗开始后 24~120 h 内出现呕吐;(3)预期性呕吐:曾有化疗呕吐经历,化疗前、中、后发生;(4)暴发性呕吐:预防处理后仍出现呕吐并需要解救性治疗;(5)难治性呕吐:化疗呕吐预防、解救治疗失败。

4.2 CINV 的分级及标准 0 级:无恶心;无呕吐。1 级:轻度恶心,但不影响日常生活和进食;轻度呕吐 1~2 次。2 级:影响日常生活及进食;呕吐 3~5 次。3 级:频繁严重恶心,需卧床休息;呕吐 6 次以上。

5 改编指南的制订过程与方法

本指南采用 ADAPTE 方法^[8-10]对现有的 CINV 相关指南进行检索、评价、遴选和整合,结合中国的文化、社会背景、资源、患者偏好和价值观等因素进行改编,以适应中国国情。ADAPTE 方法包括 3 个阶段,9 个模块和 24 个步骤。同时参考 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[10]的主要制订流程。

5.1 准备阶段 建立指南改编工作组,工作组包括指导委员会、指南制订工作组、证据合成与评价组和外审组。指导委员会由儿童肿瘤相关领域 5 名专家组成。指南制订工作组主要由以下多学科成员组成,其中临床医师 34 名、护师 1 名、方法学家 2 名、临床药师 5 名和患儿监护人代表 1 名。制订利益冲突管理计划,所有参与人员均签署利益冲突声明。

5.2 改编阶段 通过文献回顾、对不同级别医师及患儿/监护人访谈、收集临床问题和结局指标,予去重、归类、合并形成初步临床问题和结局指标。每个临床问题由方法学家和临床专家基于研究对象、干预措施、对比措施、结局指标(Population, Intervention, Comparison, Outcome, PICO)原则进行构建。召开线上共识会议,并经指南改编核心工作组多次讨论,确定最终的 8 个临床

问题及其关键的结局指标(急性期呕吐、延迟期呕吐、整体呕吐、不良反应等)。

源指南的遴选标准为 2010 年以来发布、考虑综合评估整体质量、指南研究与评价工具 II [appraisal of guidelines for research and evaluation instrument II, AGREE II] “制订的严谨性”得分超过 70%^[11]。采用矩阵表格比较与改编指南临床问题相对应的治疗意见推荐内容。临床专家和方法学家共同评估检索策略与检索结果、证据选择、证据总结和解释与所支持推荐意见间的一致性,源指南中推荐意见是否针对指南所关注的 CINV 患儿,评估所采用的以药物为主的干预措施在所应用的临床环境中是否具有较好的可行性,是否符合所应用环境的立法、文化、资源等情况,判断在我国实施的可接受性和可行性。核心工作组多次讨论,最终遴选出 4 部指南^[12-15]作为改编指南的潜在源指南并进行进一步评估。

由于 4 部源指南中最近的一部指南英文文献纳入时间截至 2020 年 12 月 31 日,因此需要对 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日最新英文文献以及建库以来至 2023 年 12 月 31 日所有的中文文献进行检索和评价。文献纳入标准:(1)研究对象:出生至 18 岁肿瘤患儿;(2)干预措施和对比措施:不限定;(3)文献类型:临床指南、共识、指引、草案、规范。排除标准:(1)外文文献的翻译或解读版本;(2)未能获得全文。根据纳入和排除标准制订检索策略系统检索相关指南。计算机检索中国知网、万方全文数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 等中英文数据库,检索式由“Neoplasms”,“Child/Pediatric/Adolescent”,“Drug Therapy”,“Nausea”,“Vomiting”和“肿瘤”,“儿童/青少年”,“化疗”,“恶心”,“呕吐”等中英文相关词汇以逻辑符号组合而成,语种限制为中文或英文,研究类型为系统评价、Meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究或病例报告等。同时,对儿童肿瘤化疗所致恶心呕吐相关指南、纳入研究的参考文献和灰色文献信息(即非公开出版的文献,如非公开出版的政府文献、学位论文等)进行手动补充检索。根据所制订的纳入和排除标准,制订检索策略,对初检文献进行初筛、复筛,经讨论后最终纳入符合本指南所确定的临床问题的临床研究共 3 篇。根据改编指南临床问题的需要,由经过培训的 4 名评价员对纳入的 3 篇研究进行资料提取和质量评价,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具(risk of bias, ROB)、病例系列方法学质量评价等工具分别评价纳入 RCT、病例系列研究的方法学质量,实际质量根据具体临床问题调整。遇不同意见协商解决或征求第三方意见商榷。对比、整合源指南证据和补充证据,并整理临床问题所对应的源指南推荐意见。采用 GRADE^[16-17]证据水平与推荐强度分级方法进行证据质量分级^[7]。

经讨论和评估,在改编过程中对源指南的推荐意见

主要进行以下处理并重新描述推荐意见:(1)推荐意见的内容和推荐方向与源指南一致的情况下,采纳源指南推荐意见;(2)推荐意见的内容或推荐方向与源指南部分一致的情况下,改编推荐意见;(3)推荐意见的内容或推荐方向与源指南均不一致时,不采纳源指南推荐意见,重新梳理,形成新的推荐意见。开展 2 轮德尔菲调查,召开线上共识会议,讨论、修改、完善并确定改编推荐意见及改编理由,讨论、审定了所有推荐意见的证据水平和推荐意见的推荐等级。

5.3 完成阶段 制订调查问卷开展本指南推荐意见的适用性调查。对 46 条推荐意见的描述确切、利弊判断、患者意愿、是否纳入等方面进行评价。有 16 名不同级别的临床医师参与调查,共收集了 47 条主观建议。46 条推荐意见描述确切、利弊判断、是否纳入赞同度分别为 95.09%、93.26%、93.47%。各条推荐意见的赞同度均超过 68.75%。核心课题组对每条推荐意见逐一讨论、修改并完善,或在实施说明、备注中补充阐述。经核心课题组讨论、修改并确定 8 个临床问题的 46 条推荐意见、改编理由等内容。完成指南全文,报送中华医学会儿科学分会肿瘤学组、中华医学会儿科学分会血液学组、中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会征询意见。通过现场会议征求源指南作者(Priya Patel)意见并获得其同意发表中文改编指南。计划在发布后 3~5 年更新本指南,将依据指南更新规范进行。本指南最后交由指导委员会审定通过并发布。

6 改编指南的临床问题与推荐意见

沿用 POGO 指南采用的证据水平与推荐强度分级方法进行证据质量和推荐意见的推荐强度分级(表 1)。每个临床问题从源指南推荐意见、改编理由、补充证据几方面阐述,源指南证据略。

6.1 临床问题 1:哪些药物或化疗方案具有高、中、低度致吐风险?

表 1 证据水平与推荐强度分级

Table 1 Classification of evidence level and recommendation strength

推荐等级	利益/风险、负担	支持证据的方法学质量	影响
强推荐,高质量证据(1A)	有利的影响明显大于不利的影响,或者对人有利	来自无重大局限性的随机对照试验的一致性证据,或来自观察性研究的极具说服力的证据	在大多数情况下,建议适用于大多数患者;进一步的研究不太可能改变评价结果
强推荐,中等质量证据(1B)	有利的影响明显大于不利的影响,或者对人有利	来自有重大局限性的随机对照试验证据(结果不一致、方法学缺陷、间接或不精确),或来自观察性研究的强有力证据	在大多数情况下,建议适用于大多数患者;高质量的研究可能影响或改变评价结果
强推荐,低质量或极低质量证据(1C)	有利的影响明显大于不利的影响,或者对人有利	来自观察性研究、病例系列研究,或来自存在严重缺陷的随机对照试验或间接证据中至少 1 项关键结果的证据	在许多情况下,建议适用于大多数患者;高质量的研究可能对评价结果产生重要影响,并很可能改变评价结果
弱推荐,高质量证据(2A)	有利影响和不利影响相似	来自无重大局限性的随机对照试验的一致性证据,或来自观察性研究的极具说服力的证据	可能因具体情况、患者价值观或社会价值观而异;进一步的研究很可能会改变评价结果
弱推荐,中等质量证据(2B)	有利影响和不利影响相似	来自有重大局限性的随机对照试验证据(结果不一致、方法学缺陷、间接或不精确),或来自观察性研究的强有力证据	可能因具体情况、患者价值观或社会价值观而异;更高质量的研究很可能会对评价结果产生重要影响,并且可能改变这一评价结果
弱推荐,低质量或极低质量证据(2C)	有利影响和不利影响相似	来自观察性研究、病例系列研究,或来自存在严重缺陷的随机对照试验或间接证据中至少 1 项关键结果的证据	其他替代方案可能同样合理;更高质量的研究可能对评价结果产生重要影响,并很可能改变评价结果

本指南推荐意见:见表 2、3。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。POGO 指南将美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南 v3. 2009 年版中出现的所有制剂纳入致吐性推荐。同时采用了 Hesketh 等^[18]的论文,对儿童常用的抗肿瘤治疗联合方案进行了致吐性分类。**6.2 临床问题 2:急性抗肿瘤药物引起的恶心和呕吐(acute antineoplastic-induced nausea and vomiting, AINV)的最佳控制是如何定义的?**

本指南推荐意见:AINV 的最佳控制应定义为无呕吐、无干呕、无恶心,不使用除预防 AINV 外的止吐药物,儿童的正常食欲和饮食没有受恶心的影响。应在抗肿瘤治疗的每一天以及最后一种抗肿瘤药物使用后 24 h 内都达到以上水平的控制(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。源指南认为该推荐缺乏相关证据^[19-20]。

6.3 临床问题 3:在接受高度致吐性化疗(highly emetogenic chemotherapy, HEC)的儿童患者中

6.3.1 建议采取哪些策略预防急性期 CINV?

本指南推荐意见(1):使用 5-羟色胺 3 受体抑制剂(5-hydroxytryptamine receptor antagonists, 5HT3RA) + 地塞米松 + 阿瑞(或福沙)匹坦(1A)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。在接受三药预防的患儿中,选择使用哪一种 5HT3RA(格拉司琼、昂丹司琼或帕洛诺司琼)和使用哪一种神经激肽 1 受体拮抗剂(neurokinin I receptor antagonist, NK1RA)(静脉注射福沙匹坦或口服阿瑞匹坦)应基于机构资源、可行性和患者偏好。帕洛诺司琼与其他 5HT3RA 的选择也可能

表 2 抗肿瘤药物急性致吐风险分类

Table 2 Risk classification of antineoplastic-induced acute vomiting

<p>高度致吐风险药物(在没有预防措施的情况下呕吐频率 >90%) (推荐等级:1C)</p> <p>六甲蜜胺、放线菌素 D^a、卡铂^a、氮芥^a、卡莫司汀 >250 mg/m²、甲氨蝶呤^a ≥12 g/m²、顺铂^a、甲基苄肼(口服)、环磷酰胺^a ≥1 g/m²、链脲菌素、阿糖胞苷^a 3 g/(m²·剂)、塞替派^a ≥300 mg/m²、达卡巴嗪</p>
<p>中度致吐风险药物(在没有预防措施的情况下呕吐频率为 30% ~ 90%) (推荐等级:1C)</p> <p>阿地白介素 > (12 ~ 15) 百万 U/m²、依托泊苷(口服)、氨磷汀 >300 mg/m²、伊达比星、三氧化二砷、异环磷酰胺、阿扎胞苷、伊马替尼(口服)、苯达莫司汀、椎管内注射(甲氨蝶呤、氯化可的松、阿糖胞苷)^a、白消安、伊立替康、卡莫司汀^a ≤250 mg/m²、洛莫司汀、氯法拉滨^a、美法仑 > 50 mg/m²、环磷酰胺^a <1 g/m²、甲氨蝶呤 250 mg ~ <12 g/m²、环磷酰胺(口服)、奥沙利铂 >75 mg/m²、阿糖胞苷 >200 mg ~ <3 g/m²、替莫唑胺(口服)、柔红霉素^a、长春瑞滨(口服)、多柔比星^a、表柔比星</p>
<p>低度致吐风险药物(在没有预防措施的情况下呕吐频率为 10% ~ <30%) (推荐等级:1C)</p> <p>氨磷汀 ≤300 mg/m²、伊沙匹隆、安吡啶、甲氨蝶呤 > 50 ~ <250 mg/m²、贝沙罗汀、丝裂霉素、白消安(口服)^a、米托蒽醌、卡培他滨、尼罗替尼、阿糖胞苷 ≤200 mg/m²、紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇、多柔比星(脂质体)、培美曲塞、依托泊苷、替尼泊苷、氟达拉滨(口服)、塞替派 <300 mg/m²、吉西他滨、伏立诺他</p>
<p>最小致吐风险药物(在没有预防措施的情况下呕吐频率 <10%) (推荐等级:1C)</p> <p>阿仑单抗、来那度胺、α 干扰素、美法仑(低剂量口服)、天冬酰胺酶(肌肉注射或静脉推注)、巯嘌呤(口服)、贝伐珠单抗、甲氨蝶呤 ≤50 mg/m²、博来霉素、奈拉滨、硼替佐米、帕尼单抗、白消安(口服)、喷司他丁、西妥昔单抗、利妥昔单抗、苯丁酸氮芥(口服)、索拉非尼、克拉屈滨、舒尼替尼、达沙替尼、西罗莫司、地西他滨、沙利度胺、地尼白介素、硫鸟嘌呤(口服)、右丙亚胺、曲妥珠单抗、埃罗替尼、戊柔比星、氟达拉滨、长春花碱、吉非替尼、长春新碱、吉姆图单抗奥泽加明、长春地辛、羟基脲(口服)、长春瑞滨、拉帕替尼</p>

注:除非另有说明,药物均静脉给予;^a有儿童证据 All agents given intravenously unless stated otherwise;^apediatric evidence available

表 3 具有高度致急性呕吐风险的化疗药物联用方案

Table 3 Chemotherapy drug combination therapy with high risk of acute vomiting

<p>高度致吐风险(在没有预防措施的情况下呕吐频率 >90%) (推荐等级:1C)</p>	
<p>环磷酰胺 + 蒽环类药物</p>	<p>阿糖胞苷 300 mg/m² + 依托泊苷^a</p>
<p>环磷酰胺 + 阿霉素^a</p>	<p>阿糖胞苷 300 mg/m² + 替尼泊苷^a</p>
<p>环磷酰胺 + 表柔比星^a</p>	<p>阿霉素 + 异环磷酰胺^a</p>
<p>环磷酰胺 + 依托泊苷^a</p>	<p>阿霉素 + 甲氨蝶呤 5 g/m²</p>
<p>阿糖胞苷 150 ~ 200 mg/m² + 柔红霉素^a</p>	<p>依托泊苷 + 异环磷酰胺^a</p>

注:除非另有说明,药物均静脉给予;^a有儿童证据 All agents given intravenously unless stated otherwise;^apediatric evidence available

受到延迟期 CINV 风险的影响[见 6.3.2 推荐意见(1)]。

本指南推荐意见(2):不能接受阿瑞(或福沙)匹坦的患儿使用帕洛诺司琼 + 地塞米松(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。源指南指出多项 Meta 分析证实帕洛诺司琼相比格拉司琼/昂丹司琼控制急性期 CINV 获益更大。

本指南推荐意见(3):不能接受地塞米松治疗的患儿使用帕洛诺司琼 + 阿瑞(或福沙)匹坦(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。考虑到帕洛诺司琼相比格拉司琼/昂丹司琼联合使用地塞米松对于预防急性期 CINV 的益处[见 6.3.1 推荐意见(2)],以及帕洛诺司琼相比格拉司琼/昂丹司琼单药预防急性期 CINV 的益处[见 6.3.1 推荐意见(4)],特别推荐帕洛诺司琼联合阿瑞(或福沙)匹坦用于不能接受地塞米松治疗的患儿。

本指南推荐意见(4):不能接受地塞米松 + 阿瑞(福沙)匹坦的患儿使用帕洛诺司琼(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。这一建议是基于对 6 项 RCT(1 项儿童)的荟萃分析,评估帕洛诺

司琼与格拉司琼/昂丹司琼单药预防急性期化疗引起的呕吐(chemotherapy-induced vomiting, CIV),结果证明帕洛诺司琼可改善急性期 CIV 完全控制(RR = 1.11, 95% CI:1.02 ~ 1.20)。

本指南推荐意见(5):暂不推荐在急性期 CINV 使用奥氮平(2B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南改编源指南推荐意见。不采纳源指南中“考虑在其他临床实践指南(clinical practice guideline, CPG)一致的止吐药中加入奥氮平”的意见。这是一个弱推荐意见,基于我国国情,奥氮平属于抗精神病药,目前国内说明书中只推荐用于 13 ~ 17 岁青少年,专家组认为奥氮平对接受化疗儿童的心脏毒性、代谢毒性和神经毒性等不良反应具有不确定性,国内外关于奥氮平用于预防儿童 CINV 的安全性文献证据较少。

6.3.2 建议采取哪些策略预防延迟期 CINV?

本指南推荐意见(1):延迟期 CINV 高风险的患儿急性期使用帕洛诺司琼作为首选 5HT₃RA(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(2):如果急性期开始使用了阿瑞(或福沙)匹坦,在延迟期继续使用口服阿瑞匹坦(1A)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(3):急性期接受格拉司琼或昂丹司琼治疗的患儿在延迟期加用地塞米松(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(4):在急性期接受帕洛诺司琼治疗的患儿可考虑在延迟期加用地塞米松(2B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。11 项 RCT 研究证明在急性期使用格拉司琼或昂丹司琼时,在延迟期加用地塞米松获益较大。在急性期使用帕洛诺司琼时,可考虑延迟期加用地塞米松,这样延迟期控制 CINV 的潜在益处与使用地塞米松相关的风险可能会得到很好的平衡。

本指南推荐意见(5):不能口服阿瑞匹坦的患儿在延迟期使用地塞米松(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(6):暂不推荐延迟期使用奥氮平(2B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南改编源指南推荐意见。同 6.3.1 推荐意见(5),专家组认为,根据风险收益评估,不推荐在延迟期添加奥氮平。

本指南推荐意见(7):在延迟期不使用 5HT3RA 类药物(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。一项针对 4 个 RCT 的 Meta 分析发现延迟期使用 5HT3RA 类药物对控制 CIV 没有获益。

6.4 临床问题 4:在接受中度致吐性化疗(moderately emetogenic chemotherapy, MEC)的儿童患者中

6.4.1 建议采取哪些策略预防急性期 CINV?

本指南推荐意见(1):使用 5HT3RA + 地塞米松(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(2):不能接受地塞米松治疗的患儿使用 5HT3RA + 阿瑞(或福沙)匹坦(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(3):不能接受地塞米松 + 阿瑞(或福沙)匹坦的患儿使用 5HT3RA(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(4):对于不能接受地塞米松 + 阿瑞(或福沙)匹坦治疗的患儿,可考虑使用帕洛诺司琼作为 5HT3RA 类首选药物(2C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(5):对于不能接受地塞米松 + 阿瑞(或福沙)匹坦治疗的患儿,暂不推荐加用奥氮平(2C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南改编源指南推荐意见。基于前文描述的相同的安全问题[6.3.1 推荐意见(5)],MEC 相

关的呕吐风险范围广,以及缺乏直接的儿科证据,对于不能接受地塞米松 + 阿瑞(或福沙)匹坦治疗的患儿,不推荐使用奥氮平。

6.4.2 建议采取哪些策略预防延迟期 CINV?

本指南推荐意见(1):考虑在延迟期使用地塞米松(2C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(2):对于接受单天化疗的患儿,急性期使用了阿瑞(或福沙)匹坦,考虑在延迟期继续口服阿瑞匹坦(1B)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

本指南推荐意见(3):对于接受多天化疗(≥ 3 d)且急性期接受阿瑞(或福沙)匹坦治疗的患儿,在延迟期不推荐使用口服阿瑞匹坦(2C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

6.5 临床问题 5:在接受低度致吐性化疗(low emetogenic chemotherapy, LEC)的儿童患者中

6.5.1 建议采取哪些策略预防急性期 CINV?

本指南推荐意见:使用 5HT3RA (1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。

6.5.2 建议采取哪些策略预防延迟期 CINV?

本指南推荐意见:延迟期不常规使用预防措施(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。没有发现任何 RCT 研究证明这个问题。专家组认为,考虑到接受 LEC 的患儿急性期呕吐的风险较低,以及 LEC 后延迟期 CINV 风险的不确定性,没有必要常规预防延迟期 CINV。

6.6 临床问题 6:在接受极低致吐性化疗(minimally emetogenic chemotherapy, MiniEC)的儿童患者中

6.6.1 建议采取哪些策略预防急性期 CINV?

本指南推荐意见:不常规使用预防措施(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。在接受 MiniEC 的患儿中,没有发现评估 CIV、化疗引起的恶心(chemotherapy-induced nausea, CIN)或 CINV 控制的 RCT。由于在没有预防措施的情况下,MiniEC 急性期 CIV 风险 $< 10\%$,专家组认为没有必要在急性期采取预防措施。

6.6.2 建议采取哪些策略预防延迟期 CINV?

本指南推荐意见:延迟期不常规使用预防措施(1C)。

补充证据:无。

改编理由:本指南采纳源指南推荐意见。目前未发现评估接受 MiniEC 患儿预防急性期 CINV 的 RCT。由于 MiniEC 期间急性期 CIV 的风险较低,并且 MiniEC 后延迟期 CINV 的发生率未知,因此专家组认为没必要常规预防延迟期 CINV。

6.7 临床问题 7:在接受抗肿瘤药物治疗的儿童患者中,各种止吐药物的推荐剂量?

6.7.1 NK1RA 类药物推荐剂量

6.7.1.1 阿瑞匹坦 ≥ 12 岁,第 1 天 125 mg,第 2 天和第 3 天各 80 mg,1 次/d,口服;6 个月至 12 岁:第 1 天 3 mg/kg,第 2 天和第 3 天各 2 mg/kg,1 次/d,口服(2B)。

6.7.1.2 福沙匹坦 ≥ 12 岁,150 mg,第 1 天化疗前使用 1 剂(2B)。

6.7.2 激素类药物推荐剂量

6.7.2.1 接受 HEC 治疗的患儿地塞米松剂量 6 mg/($m^2 \cdot$ 剂),静脉注射/口服,q6h(与阿瑞匹坦或福沙匹坦同用,剂量减半)(2C)。

6.7.2.2 接受 MEC 治疗的患儿地塞米松剂量 体表面积(S) $< 0.6 m^2$:2 mg/剂,静脉注射/口服,q12h; $S > 0.6 m^2$:4 mg/剂,静脉注射/口服,q12h(与阿瑞匹坦或福沙匹坦同用,剂量减半)(1C)。

6.7.3 5-HT₃RA 类药物推荐剂量

6.7.3.1 格拉司琼

(1)接受 HEC 治疗的患儿静脉注射格拉司琼剂量:40 μ g/(kg·剂),静脉注射,每日单次剂量(1C)。

(2)接受 MEC 治疗的患儿静脉注射格拉司琼剂量:40 μ g/(kg·剂),静脉注射,每日单次剂量(1B)。

(3)接受 MEC 治疗的患儿口服格拉司琼剂量:40 μ g/(kg·剂),口服,q12h(2C)。

(4)接受 LEC 治疗的患儿静脉注射格拉司琼剂量:40 μ g/(kg·剂),静脉注射,每日单次剂量(1C)。

(5)接受 LEC 治疗的患儿口服格拉司琼剂量:40 μ g/(kg·剂),口服,q12h(2C)。

6.7.3.2 昂丹司琼

(1)接受 HEC 治疗的患儿昂丹司琼剂量:5 mg/($m^2 \cdot$ 剂)[0.15 mg/(kg·剂)],静脉注射/口服,化疗前使用 1 剂,然后 q8h(1B)。

(2)接受 MEC 治疗的患儿昂丹司琼剂量:5 mg/($m^2 \cdot$ 剂)[0.15 mg/(kg·剂),最大 8 mg/剂],静脉注射/口服,化疗前使用 1 剂,然后 q12h(1B)。

(3)接受 LEC 治疗的患儿昂丹司琼剂量:10 mg/($m^2 \cdot$ 剂)[0.30 mg/(kg·剂),最大 16 mg/剂],静脉注射/口服,化疗前使用 1 剂(1C)。

6.7.3.3 帕洛诺司琼 1 个月至 < 17 岁:0.02 mg/kg,静脉注射,化疗前使用 1 剂(最大 1.5 mg/剂); ≥ 17 岁:0.25 mg/剂,静脉注射或 0.5 mg/剂,口服,化疗前使用 1 剂(2B)。

6.8 临床问题 8:哪些辅助的非药物干预措施有助于控制儿童急性期 CINV?

本指南推荐意见(1):针灸、穴位按压、引导想象、音乐疗法、渐进性肌肉放松和心理教育支持和信息可能对接受抗肿瘤药物的儿童有效。虚拟现实技术可能会带来益处(2C)。

本指南推荐意见(2):以下饮食干预措施可能有效(2C):①少吃多餐;②减少食物的香味和其他带有强烈气味的刺激;③避免辛辣、油腻或高盐的食物;④饭前服用止吐药,以便在饭时和饭后发挥作用;⑤过去帮助减少恶心的措施和食物(如“安慰食物”)。

7 本指南的传播、实施中的有利/不利因素与展望

本版指南是对 POGO 4 版(2011 版、2013 版、2017 版、2022 版)预防儿童肿瘤患者 CINV 指南的改编。目前中国上市的 NK1RA 只有口服的阿瑞匹坦和注射剂福沙匹坦,其中福沙匹坦是阿瑞匹坦磷酸化形成的水溶性前药。有的患者因肿瘤治疗或细胞治疗方案或特殊病情(如真菌感染史或不良反应),可能会无法使用地塞米松^[21-23]。本指南对于不能接受地塞米松或阿瑞(福沙)匹坦治疗的患儿给出了建议。患者年龄、对化疗清除率影响的担忧、化疗剂量强度增加或化疗毒性增加的风险可能会影响阿瑞(福沙)匹坦的使用^[24]。在大多数情况下,对于无法接受地塞米松或阿瑞(福沙)匹坦的患者,预防 CINV 替代方案的证据质量是中低等的。我们鼓励临床医师严格评估患者接受这些药物的能力,因为遗漏这些药物可能会增加不受控制的 CINV 风险。与 2017 年版急性期 CINV 预防 CPG 相比,2022 版指南新推荐的干预措施为福沙匹坦和奥氮平。高质量的证据支持静脉注射福沙匹坦和口服阿瑞匹坦互换,优先考虑的是可行性问题(如静脉注射、服用口服药物的能力、经济情况、医保报销情况等)。推荐使用奥氮平预防儿童 CINV 的证据等级并不高(弱推荐),纳入评估奥氮平的国外儿童 RCT 研究排除了 < 5 岁的患儿,且国内缺乏该药的儿童用药经验。虽然奥氮平的安全性在患有精神疾病的患儿中是可以接受的,但一些潜在的不良反应(如代谢影响、QTc 延长和锥体外反应)可能具有严重风险^[25-26],可能并不对所有接受化疗的患儿有利。评价奥氮平安全性的前瞻性 RCT 不能充分评价其在儿童肿瘤患者中的安全性,因此,专家组决定暂不推荐奥氮平用于预防中国儿童肿瘤患者 CINV。

该 CPG 的优势在于其撰写过程中采用的严格方法:全面的系统综述(systematic reviews, SRs);专家组中有国际、跨专业和患者维权代表;整合急性期和延迟期 CINV 建议。局限性是受到已发表证据质量的限制,急性期和延迟期的定义和报告的完整性,特别是延迟期,缺乏一致性。许多纳入的 RCT 未收集 CIN 内容,并且纳入时,许多没有使用经过验证的工具,这在儿童 RCT

中尤为常见。没有纳入基于已知急性期 CIV 危险因素的儿童 RCT 分层入组。在大多数研究中,安全结果的报告是不充分的。尽管指南整合的 SRs 中包含了大量的研究,但证据差距很大,成为患者达到 CINV 完全控制的障碍。以下问题依然缺乏有力的证据:缺乏非药物干预措施的 RCT;缺乏使用药物基因组学数据为初始 CINV 预防选择提供信息的策略;缺乏与特定化疗相关的延迟期 CINV 风险的信息;缺乏适用于多日化疗的儿童止吐剂给药策略。

本指南发布后,将采取以下措施促进其传播和推广:(1)撰写并发表本指南解读;(2)在相关学术会议中介绍、解读指南;(3)在规范化培训住院医师、儿童血液专科医师专业培训、临床继续医学教育等不同培训课程上传播本指南;(4)有计划地在全国范围内巡讲本指南的相关内容,使得相关医护人员、科研工作者学习、理解和规范使用;(5)通过微信或借助其他网络平台传播。

本指南实施中有利因素和不利因素的估计。有利因素:(1)补充检索、评价了源指南未覆盖到的英文证据以及中国本土证据,使得推荐意见既具有时效性又更符合中国国情;(2)充分考虑到我国医疗环境、经济性、可行性、中国患儿/监护人的价值观和意愿等影响因素对改编推荐意见形成产生的影响,使得本指南推荐的选择更适合中国儿童肿瘤预防 CINV 的临床诊疗需求。不利因素:许多干预性研究因盲法没有交代清楚未被纳入证据评价。局限性:未覆盖三线药物。

(于丽婷 李志玲 高怡瑾 执笔)

参与本改编指南专家名单(按单位首字汉语拼音排序):华中科技大学同济医学院附属同济医院(刘爱国);华中科技大学同济医学院附属协和医院(金润铭、周芬);南京医科大学附属儿童医院(方拥军);山东大学齐鲁医院(鞠秀丽、张爱军);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈静、邓朝晖、李志玲、高怡瑾、覃霞、于丽婷);上海交通大学医学院附属新华医院(袁晓军);上海市儿童医院(蒋莎义、邵静波);深圳市儿童医院(刘四喜、文飞球);首都医科大学附属北京儿童医院(段彦龙、王天有);四川大学华西第二医院(高举、郭霞);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕、卢俊);天津肿瘤医院(李璋琳、闫杰、赵强);武汉儿童医院(熊昊);浙江大学医学院附属儿童医院(汤永民、徐晓军);郑州大学第一附属医院(李白、刘玉峰);中国医学科学院血液病医院(竺晓凡);中南大学湘雅医院(杨良春);中山大学孙逸仙纪念医院(方建培、黎阳);遵义医科大学附属医院(陈艳)

证据合成与评价成员单位:上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(陈鸿婷、郝晨霞、何梦雪、王卓);上海交通大学医学院(仇晓春);上海交通大学医学院附属精神卫生中心(李春波)

患儿监护人代表:刘喆

利益冲突 所有作者及专家签署利益声明,声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99: 13-36. DOI: 10. 1016/j. critrevonc. 2015. 12. 001.
- [2] Peoples AR, Roscoe JA, Block RC, et al. Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study [J]. Support Care Cancer, 2017, 25 (4): 1271-1278. DOI: 10. 1007/s00520-016-3520-8.
- [3] Neymark N, Crott R. Impact of emesis on clinical and economic outcomes of cancer therapy with highly emetogenic chemotherapy regimens: a retrospective analysis of three clinical trials [J]. Support Care Cancer, 2005, 13 (10): 812-818. DOI: 10. 1007/s00520-005-0803-x.
- [4] Schwartzberg LS, Navari RM, Ruddy KJ, et al. Work loss and activity impairment due to duration of nausea and vomiting in patients with breast

- cancer receiving CINV prophylaxis [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (15 Suppl): e24133. DOI: 10. 1200/jco. 2020. 38. 15_suppl. e24133.
- [5] Flank J, Sparavalo J, Vol H, et al. The burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children receiving hematopoietic stem cell transplantation conditioning: a prospective study [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (9): 1294-1299. DOI: 10. 1038/bmt. 2017. 112.
- [6] Hendricks CB. Improving adherence with oral antiemetic agents in patients with breast cancer receiving chemotherapy [J]. J Oncol Pract, 2015, 11 (3): 216-218. DOI: 10. 1200/JOP. 2015. 004234.
- [7] Tang N, Kovacevic A, Zupanec S, et al. Perceptions of parents of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia on oral chemotherapy administration: a qualitative analysis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69 (1): e29329. DOI: 10. 1002/pbc. 29329.
- [8] Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation [J]. BMJ Qual Saf, 2011, 20 (3): 228-236. DOI: 10. 1136/bmjqs. 2010. 043257.
- [9] Mack S, Hahn S, Palli C, et al. Adaptation of clinical practice guideline recommendations in hospitals for people living with dementia and their caregivers [J]. Worldviews Evid Based Nurs, 2019, 16 (1): 36-42. DOI: 10. 1111/wvn. 12334.
- [10] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M]. 2nd ed. Geneva: WHO Press, 2014.
- [11] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63 (12): 1308-1311. DOI: 10. 1016/j. jclinepi. 2010. 07. 001.
- [12] Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57 (2): 191-198. DOI: 10. 1002/pbc. 23114.
- [13] Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60 (7): 1073-1082. DOI: 10. 1002/pbc. 24508.
- [14] Patel P, Robinson PD, Thackray J, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a focused update [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64 (10): e26542. DOI: 10. 1002/pbc. 26542. DOI: 10. 1002/pbc. 26542.
- [15] Patel P, Robinson PD, Cohen M, et al. Prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: a clinical practice guideline [J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69 (12): e30001. DOI: 10. 1002/pbc. 30001.
- [16] Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133 (6 Suppl): 123S-131S. DOI: 10. 1378/chest. 08-0654.
- [17] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336 (7650): 924-926. DOI: 10. 1136/bmj. 39489. 470347. AD.
- [18] Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 1997, 15 (1): 103-109. DOI: 10. 1200/JCO. 1997. 15. 1. 103.
- [19] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (31): 4189-4198. DOI: 10. 1200/JCO. 2010. 34. 4614.
- [20] Tipton JM, McDaniel RW, Barbour L, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Clin J Oncol Nurs, 2007, 11 (1): 69-78. DOI: 10. 1188/07. CJON. 69-78.
- [21] Dix D, Cellot S, Price V, et al. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric acute myeloid leukemia (AML): results from the Canadian infections in AML research group [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 (12): 1608-1614. DOI: 10. 1093/cid/cis774.
- [22] Wong ET, Swanson KD. Dexamethasone-friend or foe for patients with glioblastoma? [J]. JAMA Neurol, 2019, 76 (3): 247-248. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2018. 4530.
- [23] Gregoriou K, Craigie I, Gibson B, et al. Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (2): e28085. DOI: 10. 1002/pbc. 28085.
- [24] Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, et al. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83 (10): 2148-2162. DOI: 10. 1111/bcp. 13322.
- [25] Flank J, Sung L, Dvorak CC, et al. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. Drug Saf, 2014, 37 (10): 791-804. DOI: 10. 1007/s40264-014-0219-y.
- [26] Samsel C, Kearney J, Meadows AL, et al. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea: lessons learned from child and adolescent psychiatry [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65 (10): e27289. DOI: 10. 1002/pbc. 27289.

(收稿日期:2024-10-09)
(本文编辑:李建华)