



# 中山醫學大學附設醫院

## 乳癌高致吐性化療藥物使用及止吐藥物治療指引

本臨床指引參考歐洲腫瘤學會 (ESMO)、與美國NCCN版本、台灣乳房醫學會

乳癌團隊編修

乳房狀腺外科 主任	乳房狀腺外科 主治醫師	乳房狀腺外科 主治醫師



## 目錄

一、化學治療引起的嘔吐機轉.....	2
二、化學治療引起噁心嘔吐之類型及定義.....	2
三、化學治療引起噁心嘔吐之風險因子.....	2
四、致吐性風險等級.....	3
五、止吐藥物使用原則.....	3
六、致吐性藥物分類.....	3
七、常用現有止吐劑類別.....	7
八、化學治療引起之嘔吐治療原則.....	9
九、晚期癌症的止吐藥.....	11
十、嗎啡類藥物導致之嘔吐.....	12
十一、結語.....	12
十二、參考文獻.....	12
十三、文件修定.....	13



### 一、化學治療引起的嘔吐機轉

1. 中樞系統：致吐性化學物質釋放後，經由腦脊髓液或血液傳遞到化學接受觸發(chemoreceptor trigger zone, CTZ)或直接刺激嘔吐中心(Vomiting Center, VC)經由神經的認知傳導後，引起想要嘔吐的感覺。
2. 週邊機轉：胃腸黏膜受到破壞後，刺激神經傳導接受器(尤其是血清素接受器)而釋放出神經傳導物質後經由迷走神經和交感神經傳遞到嘔吐中樞。
3. 大腦皮質機轉：大腦皮質主要功能是記憶作用。如果病者曾經有嘔吐的不良經驗，在相同的情況下，大腦記憶觸發起情緒和刺激嘔吐中樞引致嘔吐。

### 二、化學治療引起噁心嘔吐之類型及定義

1. 急性噁心嘔吐(Acute)：使用化學治療藥物後，24小時內。
2. 延遲性噁心嘔吐(Delayed)：使用化學治療藥物後，超過24小時，可能會持續至120小時(Day 5)。
3. 預期性噁心嘔吐(Anticipatory)：使用化學治療藥物開始前數天至數小時發生。
4. 突發性噁心嘔吐(Breakthrough)：已使用預防性處置，或止吐藥物，仍發生。

### 三、化學治療引起噁心嘔吐之風險因子

患者之因素	化學治療之因素
女性	有致吐性的化學治療藥物
有孕吐及懷孕過程有嘔心嘔吐病史	同時使用多種化學治療藥物
年紀小於50歲	化學治療藥物的劑量
少量酒精攝取(每日小於50ml)	化學治療藥物的注射速率
有化學治療引起噁心嘔吐病史	重複週期性的化學治療
先前存在的焦慮和噁心	



#### 四、致吐性風險等級

1. 單一化學治療藥物致吐風險分為四級：高致吐性 (high)：>90%、中致吐性 (moderate)：>30%-90%、低致吐性 (low)：>10%-30%及輕微致吐性 (minimal)：<10%。
2. 合併化學治療藥物致吐風險分級：其藥物組合中，致吐風險分級最高者為其整體組合之分級。

#### 五、止吐藥物使用原則

1. 以預防噁心嘔吐為目標。
2. 患者開始接受化學治療藥物前即給予止吐藥物，以達到最大止吐效果。
3. 止吐藥物的選擇須考量化學治療藥物致吐風險、患者之前使用止吐藥物的反應、患者個人因子、個別止吐藥物之毒性。
4. 口服與靜脈給藥之止吐效果相當（口服可以為第一選擇）。
5. 止吐藥物的使用期間必須考慮化學治療藥物引起噁心嘔吐作用期間。
6. 患者接受高度致吐性化學治療藥物，考慮其致吐風險至少為3天；中度致吐性藥物則致吐性風險至少為2天；於整個風險期間，必須實施嘔吐預防。

#### 六、致吐性藥物分類

致吐性風險	靜脈注射化學治療藥物	口服化學治療藥物 <sup>a</sup>
高 (High)	Anthracycline/cyclophosphamide combination <sup>b</sup> Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide $\geq 1500$ mg/m <sup>2</sup> Dacarbazine	Hexamethylmelamine Procarbazine



	Mechlorethamine Streptozocin Carboplatin AUC $\geq 4$ Carmustine $>250$ mg/m <sup>2</sup> Sacituzumab govitecan-hziy Doxorubicin $\geq 60$ mg/m <sup>2</sup> Epirubicin $>90$ mg/m <sup>2</sup> Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki -2023 NCCN new agent added	
中 (Moderate)	Alemtuzumab Bendamustine Clofarabine Cytarabine $>1000$ mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin Idarubicin Irinotecan Romidepsin Thiotepa <sup>d</sup>	2023 NCCN remove Carboplatin AUC $<4$ Cyclophosphamide $<1500$ mg/m <sup>2</sup> Daunorubicin Epirubicin $\leq 90$ mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide Oxaliplatin Temozolomide <sup>c</sup>
致吐性風險	靜脈注射化學治療藥物	口服化學治療藥物
低 (Low)	Aflibercept Belinostat Blinatumomab Bortezomib	Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycin
		Bosutinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide Vinorelbine  Afatinib Axatinib Capecitabine Dabrafenib



	Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Cytarabine $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Eribulin Etoposide 5-Fluorouracil Gemcitabine	Mitoxantrone Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pegylated liposomal doxorubicin Pertuzumab Temsirolimus Topotecan Trastuzumab-emtansine Vinflunine	Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
致吐性風險	靜脈注射化學治療藥物		口服化學治療藥物
輕微 (Minimal)	Bevacizumab Bleomycin Busulfan		Chlorambucil Erlotinib Gefitinib



2-Chlorodeoxyadenosine Cladribine Fludarabine Nivolumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Rituximab Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Hydroxyurea Melphalan Methotrexate L-phenylalanine mustard Pomalidomide Ruxolitinib Sorafenib 6-Thioguanine Vemurafenib Vismodegib
--	---

<sup>a</sup>口服化療藥物致吐性分類是基於完整療程而非單一劑量。

<sup>b</sup>Anthracycline和cyclophosphamide組合使用在乳癌患者上應視為高致吐性。

<sup>c</sup>對於靜脈注射Temozolomide並無直接證據，由於所有資料來源均顯示與口服劑型有相似安全性，因此分類與口服劑型相同。

<sup>d</sup>此分類源自於兒科臨床試驗的個別證據。



## 七、常用現有止吐劑類別

目前常見預防化學治療藥物嘔吐的藥品可分為，大致可分為三類：血清素拮抗劑(5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists)、類固醇(corticosteroids)和神經激肽受體拮抗劑(NK-1 receptor antagonist)。

### 1. 血清素拮抗劑(5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists)：

- (1) 與 serotonin 競爭而選擇性的結合在上消化道的 5-HT<sub>3</sub> 受器上，進而阻斷訊息傳遞到嘔吐中樞。
- (2) 相較於其他非專一性的高劑量止吐藥品(如 metoclopramide)，為較有效的止吐劑。
- (3) 2016 MASCC 及 ESMO guideline 建議使用劑量：

藥物	給予途徑	劑量	
		IV	口服
Ondansetron	IV / Oral	8mg qd	16mg qd
Granisetron	IV / Oral	1mg qd	2mg qd
Dolasetron	Oral	-	100mg once
Tropisetron	IV / Oral	5mg qd	5mg qd
Palonosetron	IV / Oral	0.25mg once	0.5mg once

### 2. 神經激肽受體拮抗劑(NK-1 receptor antagonist)：

- (1) 阻斷 substance P 與 NK-1 receptor 結合而減少噁心嘔吐的訊息傳遞。
- (2) 這類藥品通常與 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑以及類固醇類藥品併用，有最佳的預防噁心嘔吐的效果。
- (3) 2016 MASCC 及 ESMO guideline 建議使用劑量：





藥物	劑量和日程
Aprepitant and fosaprepitant: 急性噁心嘔吐 (acute emesis)	IV : fosaprepitant 150mg once on the day of chemotherapy 口服 : Aprepitant 125mg once on the day of chemotherapy
Aprepitant and fosaprepitant: 延遲性噁心嘔吐 (delayed emesis)	IV : - 口服 : Aprepitant 80mg on day 2 and 3
Rolapitant	IV : - 口服 : 180 mg once on the day of chemotherapy
Netupitant	口服 : 300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron (Akynzeo) once on the day of chemotherapy

### 3. 類固醇 (corticosteroids) :

- (1) Corticosteroids 可用於低致吐性化療藥品所引起的噁心嘔吐的副作用，也可預防延遲性嘔吐的發生。
- (2) Corticosteroids 搭配 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑以及 NK-1 受體拮抗劑使用可顯著提升止吐的效果。
- (3) 2016 MASCC 及 ESMO guideline 建議使用劑量：

藥物 (Dexamethasone)		劑量和日程
高風險 (High)	急性噁心嘔吐 (Acute)	IV/口服 : 20 mg once [12 mg when used with (fos) aprepitant or netupitant]
	延遲性噁心嘔吐 (Delayed)	IV/口服 : 8 mg bid for 3–4 days [8 mg once daily when used with (fos) aprepitant or netupitant]
中度風險 (Moderate)	急性噁心嘔吐 (Acute)	IV/口服 : 8mg once
	延遲性噁心嘔吐 (Delayed)	IV/口服 : 8 mg daily for 2–3 days (many panellists give the



		dose as 4 mg bid)
低風險 (Low)	急性噁心嘔吐 (Acute)	IV/口服：4-8 mg once

#### 4. 多巴胺受體拮抗劑 (Dopaminergic antagonists)：

- (1) 常見藥物為 Metoclopramide 和 Prochlorperazine，適用於對 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑、NK-1 受體拮抗劑、dexamethasone 等止吐藥無法耐受或無療效的患者。
- (2) 單一藥品療法效果相對不佳，可用來預防嘔吐或使用於突發性嘔吐。
- (3) 常見副作用為椎體外症候群 (Extrapyramidal syndrome, EPS)。

#### 5. Olanzapine

- (1) 處理延遲性嘔吐時優先於 fosaprepitant 且在急性症狀處生時等同於 (fos) aprepitant。
- (2) 可與 5-HT<sub>3</sub> 和 dexamethasone 合併使用，但需考慮鎮靜方面的疑慮。

#### 6. BZD

- (1) 最常使用 Lorazepam 來降低焦慮及預期性嘔吐的風險。
- (2) 僅作為輔助治療，不建議單獨使用。

### 八、化學治療引起之嘔吐治療原則

#### 1. 急性嘔吐之預防

藥物致吐性分級	於第一天 (day 1) 使用化學治療藥物前。
高致吐性 (High)	5-HT <sub>3</sub> 受體拮抗劑併用 dexamethasone 與 aprepitant。
中致吐性 (Moderate)	5-HT <sub>3</sub> 受體拮抗劑併用 dexamethasone。
低致吐性 (Low)	使用 dexamethasone。
輕微致吐性 (Minimal)	無須常規性使用止吐用藥。



## 2. 延遲性嘔吐之預防

藥物致吐性分級	使用方法
高致吐性 (High)	Corticosteroids (於第二至第四天使用) 併 aprepitant (於第二至第三天使用)
中致吐性 (Moderate)	Corticosteroids 或 5-HT <sub>3</sub> 受體拮抗劑 (於第二至第三天使用)
低或輕微致吐性 (Low and minimal)	無須常規性使用止吐用藥

## 3. 預期性嘔吐之預防

- (1) 最佳預防方法為盡力控制患者的急性與延遲性嘔吐。
- (2) 預期性嘔吐應用心理性方式處理。
- (3) 考慮 benzodiazepines 為心理性方式之外加或替代治療。

## 4. 突發性嘔吐之治療

- (1) 治療原則為加上不同作用機轉之止吐藥物；各類止吐藥物對於突發性嘔吐之控制效果差別不大。
- (2) 應考量以固定時間且固定間隔方式給予止吐藥物，不建議以 PRN 方式處理。
- (3) 以靜脈或直腸給藥較口服給藥適當，因為患者可能正處在嘔吐狀態。
- (4) 確認患者無脫水現象，並考量其電解質之平衡。
- (5) 於下一次化學治療療程前，重新評估患者狀況，且需注意無關於本次化學治療引起突發性嘔吐之因素，其因素包括：腫瘤之腦部轉移、體內電解質不平衡、腫瘤之腸胃道和其他疾病。



## 5. 避免化療引起的急性嘔吐和延遲性嘔吐的臨床準則整理

準則	致吐等級	急性嘔吐	延遲性嘔吐
ESMO	高	5-HT <sub>3</sub> + Corticosteroid + Emend	Corticosteroid + Emend
	中(使用 A+C)	5-HT <sub>3</sub> + DEX + Emend	DEX or Emend
	中	5-HT <sub>3</sub> + Corticosteroid	5-HT <sub>3</sub> or Corticosteroid
	低	單一藥品，例：Corticosteroid	不需常規使用止吐劑
	微	不需常規使用止吐劑	不需常規使用止吐劑
MASCC	高	5-HT <sub>3</sub> + DEX + Emend 或 Fosaprepitant before chemotherapy	DEX + Emend
	中(使用 A+C)	5-HT <sub>3</sub> + DEX + Emend 或 Fosaprepitant before chemotherapy (女性特別需要)	DEX or Emend
	中	5-HT <sub>3</sub> + Corticosteroid	不需常規使用止吐劑
	低	單一藥品，例：Corticosteroid	未加描述
	微	不需常規使用止吐劑	未加描述

## 九、晚期癌症的止吐藥

- (1) 晚期癌症的嘔吐為多因性的，例如：腦腫瘤導致顱內壓升高、腦轉移、軟腦膜癌轉移、高血鈣、低血鈉、腹水、肝腫大、惡性腸阻塞、嗎啡類藥物等。
- (2) Metoclopramide 為第一線用藥，其他選擇如 haloperidol、levomepromazine 或 olanzapine。



## 十、嗎啡類藥物導致之嘔吐

- (1) 目前 guideline 沒有建議特定止吐藥，不同種類的止吐藥效果因病患而有所差異。
- (2) 不同種類嗎啡類藥物的轉換和不同途徑的藥物給予或許有幫助，目前沒有證據支持針對嗎啡類藥物的預防性止吐藥物使用。

## 十一、結語

噁心嘔吐是一種非常不舒服的經驗，而且有記憶性，所以最好於第一次化療時就依照藥品的特性給予適當的預防藥品。止吐藥的分辨及合理的選用，為治療癌症病患時及提升其生活品質時，不可或缺的一部分。

## 十二、參考文獻

1. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, Clark-Snow RA, Dupuis LL, Einhorn LH, Feyer P, Hesketh PJ, Jordan K, Olver I, Rapoport BL, Roscoe J, Ruhlmann CH, Walsh D, Warr D, van der Wetering M; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27 ( suppl 5 ) :v119-v133. doi: 10.1093/annonc/mdw270. PMID: 27664248.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Antiemesis. Version 1.2023 — January 25, 2023.



### 十三、文件修定

修正日期	版本	修正說明	備註
110.06.18	1.0	新制訂	110.06.18 乳癌核心團隊會議及 110.08.25 外科部會議公告通過
111.03.11	1.0	年度檢閱，無異動	
112.02.03	2.0	新增六、致吐性藥物分類，高、中至吐風險之靜脈注射化學治療藥物新增 (P3-P4)	
113.01.19	2.0	年度檢閱，無異動	