

口服抗肿瘤药物在吞咽困难患者中的合理使用*

徐晓菲, 张奇兵, 周行, 肖洪涛, 程凯[△]

618000 四川 德阳, 四川省德阳市第二人民医院 药学部(徐晓菲、张奇兵); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 药学部(徐晓菲、肖洪涛、程凯), 整合医学中心(周行)

[摘要] **目的:** 探索口服抗肿瘤药物制备口服混悬剂在吞咽困难患者中的合理使用。**方法:** 检索 SCI、GeenMedical、PubMed、ClinicalTrials、中国知网、万方数据库, 查询口服抗肿瘤药物制备成口服混悬液方法的相关文献并进行汇总整理。**结果:** 可以制备成口服混悬液使用的药物有: 白消安、卡培他滨、苯丁酸氮芥、羟基脲、巯嘌呤、替莫唑胺、替吉奥、长春瑞滨、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼、克唑替尼、阿来替尼、奥希替尼、达拉非尼、曲美替尼、维莫非尼、塞瑞替尼、拉帕替尼、甲地孕酮、他莫昔芬, 不建议制备成口服混悬液使用的药物有: 美法仑、尼洛替尼、培唑帕尼。**结论:** 对于吞咽困难患者, 部分口服抗肿瘤药物可以制备成口服混悬液给药, 提高患者依从性。

[关键词] 口服抗肿瘤药物; 吞咽困难; 碾碎; 混悬液; 合理性

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.010

引文格式: Xu XF, Zhang QB, Zhou H, et al. Rational use of oral antineoplastic drugs in patients with dysphagia[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 942-947. [徐晓菲, 张奇兵, 周行, 等. 口服抗肿瘤药物在吞咽困难患者中的合理使用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 942-947.]

Rational Use of Oral Antineoplastic Drugs in Patients with Dysphagia

Xu Xiaofei, Zhang Qibing, Zhou Hang, Xiao Hongtao, Cheng Kai

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Deyang City, Deyang 618000, Sichuan, China (Xu Xiaofei, Zhang Qibing); Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Xu Xiaofei, Zhang Qibing, Xiao Hongtao, Cheng Kai), Integrated Medicine Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhou Hang)

Corresponding author: Cheng Kai, E-mail: nedvedfsk@163.com

This study was supported by grants from Health Commission of Sichuan Province (No. [2019] 30).

[Abstract] **Objective:** To explore the rational use of oral antineoplastic drugs in patients with dysphagia. **Methods:** Articles on the preparation of oral suspension of antineoplastic drugs were searched and summarized from databases of SCI, Geenmedical, PubMed, ClinicalTrials, CNKI and Wanfang Data. **Results:** The drugs that can be prepared for oral suspension included busulfan, capecitabine, chlorambucil, hydroxycarbamide, mercaptopurine, temozolomide, tegafur, vinorelbine, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib, sunitinib, crizotinib, alectinib, osimertinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib, ceritinib, lapatinib, megestrol, tamoxifen; drugs that are not recommended for oral suspension included melphalan, nilotinib and pazopanib. **Conclusion:** For patients with dysphagia, oral suspension of antineoplastic drugs helps to improve patient compliance.

[Key words] Oral antitumor drugs; Dysphagia; Suspension; Rationality

[收稿日期] 2021-01-19 **[修回日期]** 2021-09-14

[基金项目] *四川省医学重点学科(实验室)药学(编号:川卫发[2019]30号)

[通讯作者] [△]程凯, E-mail: nedvedfsk@163.com

口服给药是指药物经口服后被胃肠道吸收入血,通过血液循环到达局部或全身组织,达到治疗疾病的目的。其优点为方便、无创,相比注射给药更安全,是临床优先选择的给药方法。相比于传统的静脉化疗,口服抗肿瘤药物缩短了患者住院时间,提高了肿瘤患者生活质量,是现代肿瘤学中越来越重要的一类药物。但是,胃癌或食管癌患者以及老年人和儿童容易出现吞咽困难,难以口服片剂和胶囊这些固体形式的药物^[1],影响治疗疗效。此时,口服抗肿瘤药物能否被碾碎,配置成混悬液剂型,以口服或管喂的方式给予患者,就显得尤为重要。笔者查阅了相关文献,将口服抗肿瘤药物制备成口服混悬液的相关研究进行整理并总结,为有吞咽困难的肿瘤患者用药提供参考。

1 常见口服抗肿瘤药物分类

口服抗肿瘤药物根据作用机制主要分为细胞毒类药物、靶向药物、激素类药物。细胞毒类抗肿瘤药物即传统的化疗药物,是一类通过影响肿瘤细胞的核酸和蛋白质结构和功能,直接抑制肿瘤细胞增殖和(或)诱导细胞凋亡的药物^[2]。靶向药物是一类具有新作用机制的药物,主要以肿瘤分子病理过程的关键调控分子等为靶点,通过阻断失调的蛋白激酶,特异性抑制细胞信号转导,引起细胞周期停滞,诱导凋亡,抑制血管生成。此类药物具有高度特异性,可在体内靶向性分布,选择性杀伤特定细胞^[3]。对于携带活化性突变(驱动基因)的恶性肿瘤来说,单独使用靶向治疗或靶向治疗联合化疗的有效率优于化疗,且毒性低于单纯化疗。激素类药物是调节体内激素平衡的药物,特异性地与激素受体结合,形成激素受体复合物,并被活化进入细胞核内,活化的激素受体复合物与染色质的特殊受体结合,与核内各种成分发生作用,经过一系列酶反应,引起 DNA 的复制与细胞分裂,从而影响了细胞的生理功能。

2 口服抗肿瘤药物制备成口服混悬液的相关研究

2.1 细胞毒类口服抗肿瘤药物

2.1.1 白消安 白消安是一种烷化剂,用于慢性粒细胞白血病的慢性期,也用于造血干细胞移植前化疗预处理^[4]。白消安可以碾碎,与清水混合后以鼻胃管的方式给药^[5]。白消安片剂还可制备成 2 mg/mL 的混悬液,制备方法是 120 片 2 mg 片剂在研钵中粉碎成细粉,用少量的糖浆混合成均匀的糊状

物,然后将内容物转移到量筒中,用糖浆冲洗研钵和杵,转移到量筒中,使最终体积为 120 mL,随后将量筒中的混悬液转移到琥珀色处方瓶中保存^[6]。

2.1.2 卡培他滨 卡培他滨是一种新型的口服氟嘧啶氨基甲酸酯,在酶作用下转化为 5-氟尿嘧啶。主要用于治疗结肠癌、直肠癌、乳腺癌和胃癌等多种恶性肿瘤^[7]。卡培他滨可以采取管喂的方式给药^[8]。口服液制备方法是 4 片 500 mg 卡培他滨片放入约 200 mL 温水(50 mL/500 mg 片剂)中搅拌约 15 min,直至片剂溶解^[6]。

2.1.3 苯丁酸氮芥 苯丁酸氮芥用于霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和晚期卵巢腺癌。口服混悬液制备方法是 60 片 2 mg 片剂粉碎,将细粉转移到琥珀玻璃瓶中,与 30 mL 甲基纤维素混合,加入足够数量的糖浆,使其最终体积为 60 mL,即可制得 2 mg/mL 的混悬液^[9]。

2.1.4 羟基脲 羟基脲主要用于治疗慢性粒细胞白血病,多发性骨髓瘤等,对镰状细胞病亦有一定疗效^[10]。口服混悬液制备方法是 20 粒 500 mg 胶囊中的内容物倒出,加入 50 mL 室温无菌水,先浓缩至 200 mg/mL,搅拌数小时,然后过滤溶液以除去不溶性辅料,向过滤后的溶液中再加入 50 mL 调味糖浆,使最终浓度为 100 mg/mL,储存在琥珀色塑料瓶中^[11]。

2.1.5 美法仑 美法仑适用于治疗多发性骨髓瘤^[12]及晚期卵巢腺癌。美法仑不推荐碾碎服用,在甲基纤维素和简单糖浆或野生樱桃糖浆中制备美法仑时,其分解过快,所以混悬液不适合临时配制^[13]。

2.1.6 巯嘌呤 巯嘌呤适用于绒毛膜上皮癌,恶性葡萄胎,急性淋巴细胞白血病及急性非淋巴细胞白血病,慢性粒细胞白血病的急变期^[14]。口服混悬液制备方法是 30 片 50 mg 片剂在研钵中粉碎,将细粉倒入琥珀玻璃瓶中,加入 5 mL 无菌水冲洗,摇匀成均匀的糊状,然后加入 10 mL 的简单糖浆或野生樱桃糖浆,最终制成 30 mL 的悬浮液,即可制成 50 mg/mL 的口服混悬液^[6]。

2.1.7 替莫唑胺 替莫唑胺为咪唑并四嗪类的烷化剂,广泛用于神经胶质瘤治疗^[15]。替莫唑胺 10 mg/mL 口服液的制备方法是 10 粒 100 mg 胶囊和 500 mg 聚维酮 K-30 粉末,加入 25 mg 无水柠檬酸溶于 1.5 mL 纯净水中,混合成糊状,加入 50 mL 的口服助悬载体(Ora-Plus),然后转移到琥珀色塑料瓶中,加入足够的口服糖浆载体(Ora-Sweet),用少量

Ora-Sweet 冲洗研钵,重复冲洗 3 次,使总体积达到 100 mL,然后转移到塑料琥珀瓶中^[16]。

2.1.8 替吉奥 替吉奥由替加氟、吉美嘧啶与奥替拉西钾以 1:0.4:1 比例组成^[17],对多种肿瘤均显示出抗癌活性^[18]。对于吞咽困难患者,可以将替吉奥胶囊打开,粉末与水混合后服用^[19]。

2.1.9 长春瑞滨 长春瑞滨是一种含吡啶的半合成的长春花生物碱,是一种周期特异性抗癌药^[20],主要用于治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和转移性乳腺癌。有文献报道,在吞咽困难的老年患者中使用长春瑞滨注射剂制备的口服液^[21],考虑生物利用度,口服给药剂量为静脉给药剂量的 3 倍^[22]。

综上,常见的细胞毒类口服抗肿瘤药物中,白消安、卡培他滨、苯丁酸氮芥、羟基脲、巯嘌呤、替莫唑胺、替吉奥、长春瑞滨可制备成混悬液服用,而美法仑则不推荐。

2.2 靶向类口服抗肿瘤药物

2.2.1 达沙替尼 达沙替尼用于治疗伊马替尼获得的耐药性和不耐受性的费城染色体阳性白血病^[23]。口服混悬液制备方法是将适量的达沙替尼加入 30 mL 的冰镇 100% 橙汁或不含防腐剂的苹果汁中,静置 5 分钟后,将容器中的内容物旋转 3 秒,每 5 分钟重复一次,直到添加片剂后总时间为 20 分钟。搅动容器内的内容物,然后立即饮用^[6]。

2.2.2 厄洛替尼 厄洛替尼用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗^[24]。吞咽困难的患者可以将片剂溶于 100 mL 水中,悬浮液经胃管给药,容器应用清水冲洗两次,并经胃管给药,以确保全量给药^[25]。

2.2.3 吉非替尼 吉非替尼用于一线治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC^[26]。对于吞咽困难患者,将片剂放在半杯不含碳酸的饮用水中(不能使用其他液体),不要碾碎。搅拌约 10 分钟至片剂分散,然后立即给药^[6]。

2.2.4 伊马替尼 伊马替尼可抑制酪氨酸激酶等受体的活性。用于胃肠道间质瘤、慢性髓性白血病以及急性淋巴细胞白血病等的治疗^[27]。吞咽困难患者可以将片剂在不粉碎的情况下,分散在一杯水或苹果汁中(100 mg 片剂为 50 mL,400 mg 片剂为 200 mL)。搅拌至崩解,立即给药^[6]。

2.2.5 尼洛替尼 尼洛替尼用于慢性髓性白血病^[28],尼洛替尼胶囊打开服用没有数据,但胶囊破

裂可能会导致血液中药物浓度升高,从而增加毒性^[6]。所以,不推荐制备成口服混悬液给药。

2.2.6 培唑帕尼 培唑帕尼用于晚期肾细胞癌^[29]。培唑帕尼造成腹泻的发生率高达 66%^[30],不推荐制备成口服混悬液服用,因为片剂碾碎制备成口服混悬液后,使 AUC(血浆浓度-时间曲线下面积)和 C_{max}(最大血浆浓度)分别提高 4% 和约 2 倍,并且达到 C_{max} 的时间减少 2 小时,增加了吸收速度,导致全身暴露和潜在的毒性增加^[6]。

2.2.7 索拉非尼 索拉非尼是一种多激酶抑制剂,能够促进细胞凋亡,减轻血管生成并抑制肿瘤细胞增殖。用于治疗肝细胞癌、肾细胞癌和分化型甲状腺癌^[1]。索拉非尼口服混悬液制备是将 2 片 200 mg 的片剂放入 60 mL 水中,静置 5 分钟后开始搅拌,直到片剂完全崩解,最后得到 6.67 mg/mL 的悬浮液,悬浮液 10 分钟后即可使用。索拉非尼棕色片剂涂层最初可能会形成一层薄膜,但不会影响给药浓度^[6]。

2.2.8 舒尼替尼 舒尼替尼用于治疗胃肠间质瘤、胰腺神经内分泌瘤和晚期肾细胞癌^[32]。口服混悬液的制备方法有两种,一种方法是将 3 粒 50 mg 胶囊与 15 mL 的 V(Ora-Plus):V(Ora-Sweet) = 1:1 的溶液混合,最终浓度为 10 mg/mL,装在琥珀色塑料瓶中^[33];另一种方法是将胶囊内容物(最多 750 mg)与 75 mL 苹果汁混合^[34]。

2.2.9 克唑替尼 克唑替尼胶囊可用于间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗^[35]。一项针对小儿患者使用克唑替尼安全性和耐受性的临床试验提示,克唑替尼可以用口服液的形式给药,但是鉴于口服液的不可口性,口服液不被推荐^[36]。推荐将克唑替尼胶囊内容物溶于 50℃ 的温水制备成克唑替尼悬浮液,通过鼻饲管的方式给药^[37]。

2.2.10 阿来替尼 阿来替尼用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗^[38]。有研究报道,对于无法吞咽胶囊的患者,可通过鼻胃管方式给药^[39]。

2.2.11 奥希替尼 奥希替尼用于 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的一线治疗。也用于既往 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗时或治疗后出现疾病进展,并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗^[40]。奥希替尼在脑转移瘤和软脑膜转移瘤的治疗中已显示出令人鼓舞的结果,但是,患

有软脑膜转移瘤的患者主要症状包括恶心、呕吐,通常难以吞咽片剂,此时可以采取鼻饲管方式给予奥希替尼口服混悬液。奥希替尼口服混悬液制备方法,是将 80 mg 的奥希替尼片剂置于 50 mL 的无菌 55℃ 热水中 10 分钟后制得^[41],最后得到 1.6 mg/mL 的悬浮液。

2.2.12 达拉非尼 达拉非尼适用于治疗 *BRAF V600* 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤^[42]。对于吞咽困难患者,可以将达拉非尼胶囊打开,粉末溶于 15 mL 水中,制备成口服混悬液^[43]。但这仅仅是个案报道,文中指出,这种吸收方法可能会导致剂量不足,从而可能导致早期治疗性逃逸。此外,粒径或胶囊壳成分可能会影响达拉非尼的口服生物利用度,并可能影响其他治疗方法。所以,对于制备成口服混悬液的给药方式,需要权衡利弊再行选择。

2.2.13 曲美替尼 曲美替尼联合达拉非尼适用于治疗 *BRAF V600* 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤^[44]。对于吞咽困难患者,有个案报道将曲美替尼片剂研碎后,将粉末溶于 15 mL 水中,制备成口服混悬液给药^[43]。但是需要进一步的数据来确认这种治疗的安全性和有效性。

2.2.14 维莫非尼 维莫非尼适用于治疗 *BRAF V600* 突变阳性的不可切除或转移性黑色素瘤^[45]。对于吞咽困难患者,有个案报道将维莫非尼片剂制备成口服混悬液,通过患者的鼻胃管进行给药^[43]。维莫非尼口服混悬液制备是在给药前 1 小时进行,方法是打开 1 粒胶囊,将内容物溶于 15 mL 水中,除去沉淀物质,随后用 30 mL 水冲洗试管,保证药物全量^[46]。

2.2.15 塞瑞替尼 塞瑞替尼对 ALK 的抑制活性最强。适用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者^[47]。有个案报道,对于吞咽困难患者,通过鼻饲管的方式给予药物混悬液。药物混悬液制备方法是將胶囊打开,用生理盐水溶解^[48]。

2.2.16 拉帕替尼 拉帕替尼是小分子 4-苯胺基喹啉类受体酪氨酸激酶抑制剂,抑制表皮生长因子受体 1 和人表皮因子受体 2,用于晚期或转移性乳腺癌的治疗^[49]。拉帕替尼口服混悬液制备方法是將拉帕替尼片剂压碎,然后在 $V(\text{Ora-Plus}):V(\text{Ora-Sweet})=1:1$ 的溶液中混合,最后得到 50 mg/mL 的悬浮液^[50]。

综上,常见的靶向口服抗肿瘤药物中,可以制备成口服混悬液使用的药物有达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、索拉非尼、舒尼替尼、克唑替尼、

阿来替尼、奥希替尼、达拉非尼、曲美替尼、维莫非尼、塞瑞替尼、拉帕替尼,不建议制备成口服混悬液使用的药物有尼洛替尼和培唑帕尼。

2.3 激素类口服抗肿瘤药物

2.3.1 甲地孕酮 甲地孕酮适用于晚期乳腺癌和子宫内膜癌的姑息治疗,还可用于改善食欲^[51]。口服混悬液制备方法是將 1 片 10 mg 的甲地孕酮片剂放入 20 mL 的水中,搅拌 2~5 min 直到片剂完全崩解形成细小的特殊悬浮液^[52],最后得到 0.5 mg/mL 的悬浮液。

2.3.2 他莫昔芬 他莫昔芬用于治疗乳腺癌^[53]。口服混悬液制备方法是將 2 片 10 mg 的片剂放入 40 mL 的水中静置,随后搅拌 2~5 min,直到片剂完全崩解形成细小的特殊悬浮液^[6],最后得到 0.5 mg/mL 的悬浮液。

综上,口服激素类抗肿瘤药物中,可以制备成口服混悬液的药物有甲地孕酮、他莫昔芬。

3 结论

目前,口服抗肿瘤药物以片剂和胶囊剂型为主,缺少口服液体剂型。对于伴有吞咽困难患者,难以口服片剂或胶囊剂型,因此有必要临时配制口服混悬液。如何规范地配置口服抗肿瘤药物混悬液,是保障临床用药有效性和安全性的重要环节。制备口服液体剂型需要专业人员进行操作,因此,专业人员制备如何收取费用也是需要考虑的问题。本文对相关研究进行汇总整理,分类梳理了细胞毒类、靶向类、激素类口服抗肿瘤药物制备成口服混悬液的方法,为吞咽困难患者临床用药提供参考,保障用药的有效性和安全性。同时也发现部分口服抗肿瘤药物如阿法替尼、阿帕替尼、埃克替尼、阿昔替尼、奥拉帕利、依维莫司、依西美坦、阿比特龙、来曲唑、阿那曲唑、托瑞米芬和氟他胺碾碎后制备成口服混悬液缺乏相关询证医学证据,值得相关研究进一步深入探讨。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要

求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Keller R, Flieger D, Fischbach W, *et al.* Self-expanding metal stents for malignant esophagogastric obstruction: Experience with a new design covered nitinol stent[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2007,16(3):239-243.
- [2] Chiang JCB, Zahari I, Markoulli M, *et al.* The impact of anticancer drugs on the ocular surface[J]. Ocul Surf, 2020,18(3):403-417.
- [3] Veerman GDM, Hussaarts KGAM, Jansman FGA, *et al.* Clinical implications of food-drug interactions with small-molecule kinase inhibitors[J]. Lancet Oncol, 2020,21(5):e265-e279.
- [4] Hoang S, Dao N, Myers AL. Electrophilic reactivity of the busulfan metabolite, EdAG, towards cellular thiols and inhibition of human thioredoxin-1[J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,533(3):325-331.
- [5] Schiltmeyer B, Klingebiel T, Schwab M, *et al.* Population pharmacokinetics of oral busulfan in children[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003,52(3):209-216.
- [6] Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs[J]. Pharmacotherapy, 2011,31(2):164-192.
- [7] Xiao AT, Tong YX, Xu XS, *et al.* Preoperative nutritional status contributes to the development of neutropenia event in patients with gastric cancer receiving CAPEOX adjuvant chemotherapy [J]. Front Oncol, 2020,10:692.
- [8] Jegannathen A, Mais K, Sykes A, *et al.* Synchronous chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck using capecitabine: A single-centre, open-label, single-group phase II study[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011,23(2):149-158.
- [9] Dressman JB, Poust RI. Stability of allopurinol and of five antineoplastics in suspension[J]. Am J Hosp Pharm,1983,40(4):616-618.
- [10] Ryan N, Dike L, Ojo T, *et al.* Implementation of the therapeutic use of hydroxyurea for sickle cell disease management in resource-constrained settings: A systematic review of adoption, cost and acceptability[J]. BMJ Open,2020,10(11):e038685.
- [11] Heeney MM, Whorton MR, Howard TA, *et al.* Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2004,26(3):179-184.
- [12] Hungria V, Martínez-Baños DM, Mateos MV, *et al.* Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus standard of care in latin america for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: Propensity score matching analysis[J]. Adv Ther, 2020,37(12):4996-5009.
- [13] Dressman JB, Poust RI. Stability of allopurinol and of five antineoplastics in suspension[J]. Am J Hosp Pharm, 1983,40(4):616-618.
- [14] Laura. Mercaptopurine therapy and Genotype [M]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
- [15] Cai HQ, Liu AS, Zhang MJ, *et al.* Identifying predictive gene expression and signature related to temozolomide sensitivity of glioblastomas[J]. Front Oncol, 2020, 10 :669.
- [16] Lingertat-Walsh K, Weilnau J, Cober MP, *et al.* Temozolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions[J]. Int J Pharm Compd,2006,10(5):396-399.
- [17] Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al.* Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators[J]. Anticancer Drugs,1996,7(5):548-557.
- [18] Chen Y, Jiang Y, Qu J, *et al.* Pharmacokinetic and bioequivalence study of new S-1 capsule in Chinese cancer patients[J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 151 :105384.
- [19] Iwase H, Shimada M, Tsuzuki T, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with a novel fluoropyrimidine, S-1, and cisplatin for locally advanced esophageal cancer: Long-term results of a phase II trial[J]. Oncology,2013,84(6):342-349.
- [20] Jia Y, Wen X, Gong Y, *et al.* Current scenario of indole derivatives with potential anti-drug-resistant cancer activity[J]. Eur J Med Chem, 2020, 200 :112359.
- [21] Gebbia V, Puozzo C. Oral versus intravenous vinorelbine: Clinical safety profile[J]. Expert Opin Drug Saf, 2005,4(5):915-928.
- [22] Johansen M, Kuttesch J, Bleyer WA, *et al.* Phase I evaluation of oral and intravenous vinorelbine in pediatric cancer patients: A report from the children's oncology group[J]. Clin Cancer Res, 2006,12(2):516-522.
- [23] Foà R, Bassan R, Vitale A, *et al.* Dasatinib-blinatumomab for ph-positive acute lymphoblastic leukemia in Adults[J]. N Engl J Med,2020,383(17):1613-1623.
- [24] Aguiar P Jr, Roitberg F, Lopes G Jr, *et al.* Distinct models to assess the cost-effectiveness of EGFR-tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the context of the Brazilian Unified Health Care System[J]. J Bras Pneumol,2020,46(4):e20180255.
- [25] Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, *et al.* Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck[J]. J Clin Oncol,2004,22(1):77-85.
- [26] Tong CWS, Wu MMX, Yan VW, *et al.* Repurposing loperamide to overcome gefitinib resistance by triggering apoptosis independent of autophagy induction in KRAS mutant NSCLC cells[J]. Cancer Treat Res Commun,2020,25:100229.
- [27] Jeeyong L, Jiwon K, Hyun-Ji K, *et al.* Imatinib mesylate elicits extracellular signal-related kinase (ERK) activation and enhances the survival of γ -irradiated epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018,506(4):939-943.

- [28] Takaku T. Management of vascular adverse events during tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2020, 61(9) : 1018-1027.
- [29] Ucar G, Acikgoz Y, Ergun Y, *et al.* Sunitinib or pazopanib: Is there any difference between tyrosine kinase inhibitors in the pre-nivolumab setting in metastatic renal cell carcinoma? [J]. *Cureus*, 2020, 12(9) : e10525.
- [30] Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7(2) : 162-167.
- [31] Tang W, Chen Z, Zhang W, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1) : 87.
- [32] Shan L, Liu W, Zhan Y. Long non-coding RNA CCAT1 acts as an oncogene and promotes sunitinib resistance in renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 : 516552.
- [33] Navid F, Christensen R, Minkin P, *et al.* Stability of sunitinib in oral suspension [J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(7) : 962-966.
- [34] Sistla A, Sunga A, Phung K, *et al.* Powder-in-bottle formulation of SU011248. enabling rapid progression into human clinical trials [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(1) : 19-25.
- [35] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, *et al.* Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21) : 2027-2039.
- [36] Greengard E, Mosse YP, Liu X, *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of crizotinib in combination with cytotoxic chemotherapy for pediatric patients with refractory solid tumors or anaplastic large cell lymphoma (ALCL): A children's oncology group phase I consortium study (ADVL1212) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(6) : 829-840.
- [37] Tamai K, Nagata K, Otsuka K, *et al.* Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status [J]. *Respir Investig*, 2013, 51(1) : 46-48.
- [38] Sivignon M, Monnier R, Tehard B, *et al.* Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK + advanced non-small-cell lung cancer in France [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1) : e0226196.
- [39] Kanai O, Kim YH, Nakatani K, *et al.* Nasogastric tube-administered alectinib achieved long-term survival in a crizotinib-refractory non-small cell lung cancer patient with a poor performance status [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(6) : 927-930.
- [40] Li Y, Zang H, Qian G, *et al.* ERK inhibition effectively overcomes acquired resistance of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer cells to osimertinib [J]. *Cancer*, 2020, 126(6) : 1339-1350.
- [41] Takeda T, Itano H, Takeuchi M, *et al.* Osimertinib administration via nasogastric tube in an EGFR-T790M-positive patient with leptomeningeal metastases [J]. *Respirol Case Rep*, 2017, 5(4) : e00241.
- [42] Hauschild A, Ascierto P, Schadendorf D, *et al.* Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 125 : 114-120.
- [43] Darrigade FM, Masson RM, Cales S, *et al.* Alternative use of BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma unable to swallow pills [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(4) : 996-999.
- [44] Gerbasi ME, Stellato D, Ghate SR, *et al.* Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US healthcare payer perspective [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(12) : 1243-1252.
- [45] Schadendorf D, Di G, Anna M, *et al.* Health-related quality of life in patients with fully resected BRAF mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 123 : 155-161.
- [46] Khimani F, Hoban C, Williams V, *et al.* Efficacy of solubilized vemurafenib administered via nasogastric tube [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(2) : 165-170.
- [47] Zhao DH, Chen J, Chu MM *et al.* Pharmacokinetic-based drug-drug interactions with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: A review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14 : 1663-1681.
- [48] Facchinetti F, Bordi P, Bini P, *et al.* Enteral administration of TKIs: Report of a response to ceritinib in an ALK-positive NSCLC patient and literature review [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(14) : 1649-1656.
- [49] Adjibade P, Simoneau B, Ledoux N, *et al.* Treatment of cancer cells with lapatinib negatively regulates general translation and induces stress granules formation [J]. *PLoS ONE*, 2020, 15(5) : e0231894.
- [50] Li Q, Liu Z, Kolli S, *et al.* Stability of extemporaneous erlotinib, lapatinib, and imatinib oral suspensions [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(17) : 1331-1337.
- [51] Ramamurthy S, Van Enkevort E, Xie D, *et al.* Association of megestrol use with the development of new psychiatric diagnoses [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(6) : 633-643.
- [52] Martin TP, Hayes P, Collins DM. Tablet dispersion as an alternative to formulation of oral liquid dosage forms [J]. *Aust J Hosp Pharm*, 1993, 23 : 378-386.
- [53] Hale MJ, Howell A, Dowsett M, *et al.* Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. [J]. *Breast*, 2020, 54 : 216-221.