

注射用紫杉醇脂质体序贯盐酸多柔比星脂质体注射液致手足综合征复发1例及文献复习

贺飞^{1*},康一坤²,赵芳²,梁铎¹,张频^{2#}(1.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科,北京 100021;2.国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科,北京 100021)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)14-1776-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.19

摘要 目的:探讨临床药师在脂质体制剂致手足综合征(HFS)诊治中的作用,并为临床合理使用脂质体制剂提供参考。方法:报道我院收治的1例老年女性乳腺癌患者,使用盐酸多柔比星脂质体后发生HFS(2级),治疗好转后序贯使用紫杉醇脂质体再次出现皮肤症状(3级),临床药师判断为HFS复发,建议停药并外用激素对症治疗,同时给予全程药学监护。经查阅文献,结合数据库中的2例病例报告,总结HFS的发病机制、鉴别诊断、危险因素及治疗药物。结果:医师采纳临床药师建议,患者于用药第3天症状明显改善,约1周后症状基本消失。结合文献分析及2例病例报道,多柔比星脂质体较非脂质体制剂在手掌、脚掌部位代谢慢,导致多柔比星在汗腺导管、角质层的蓄积,加剧了对皮肤的损伤,导致HFS;序贯使用脂质体制剂的紫杉醇同样可能导致药物在小汗腺导管中的蓄积,进一步造成皮肤损伤,诱发HFS。结论:临床药师积极参与不良反应的诊治,有助于患者康复;同时,临床用药中应避免使用PLD的同时或序贯使用紫杉醇脂质体,以减少患者发生HFS等不良反应的概率。

关键词 多柔比星脂质体;紫杉醇脂质体;手足综合征;药物不良反应;复发;临床药师

One Case of Hand-foot Syndrome Recurrence Induced by Sequential Paclitaxel Liposome for Injection with Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection and Literature Review

HE Fei¹, KANG Yikun², ZHAO Fang², LIANG Xin¹, ZHANG Pin²(1. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 2. Dept. of Internal Medicine, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the diagnosis and treatment of liposome-induced hand-foot syndrome (HFS), and to provide reference for rational use of liposome preparation in clinic. METHODS: One case of elderly female patient with breast cancer, admitted to our hospital suffered from HFS (grade 2) after treated with Doxorubicin hydrochloride liposome; after successful therapy, the patient had skin symptoms (grade 3) again due to Paclitaxel liposome, and clinical pharmacist judged the recurrence of HFS. For symptomatic treatment, stopping the treatment and external use of hormone was suggested, and whole-process pharmaceutical care was provided. The pathogenesis, differential diagnosis, risk factors and therapeutic drugs of HFS were summarized based on literature review and 2 case reports in the database. RESULTS: The physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists; the patient's symptoms improved significantly on the third day and disappeared after 1 week. Combined with literature analysis and 2 case reports, doxorubicin liposome metabolized more slowly than non liposomes in palms and soles of feet, resulting in accumulation of doxorubicin in sweat duct and stratum corneum, aggravating skin damage and leading to HFS. Sequential paclitaxel in liposome form may also lead to the accumulation in eccrine duct, further caused skin damage and induced HFS. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists actively participate in the diagnosis and treatment of ADR, which is conducive to the rehabilitation of patients. At same time, combination or sequential of Paclitaxel liposome with PLD should be avoided, as it can lead to ADR as HFS.

KEYWORDS Doxorubicin liposome; Paclitaxel liposome; Hand-foot syndrome; ADR; Recurrence; Clinical pharmacists

* 副主任药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药、慢病药品管理。电话:010-87788956。E-mail:hefei_57@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:肿瘤内科、乳腺肿瘤药物治疗。电话:010-87788200。E-mail:zhang_pin@sina.com

手足综合征(HFS)或掌跖感觉丧失性红斑综合征(PPE)是细胞毒性药物较为常见的不良反应,多发于应用盐酸多柔比星脂质体(PLD)和5-氟尿嘧啶、卡培他滨、多西他赛、长春瑞滨、吉西他滨、索拉非尼等药物治

疗的过程中^[1]。其中,PLD相关HFS国内外报道均较多,但在序贯使用与PLD相同脂质体剂型的不同细胞毒性药物后HFS复发或加重的报道却不常见。2020年9月,我院内科乳腺病区收治了1例老年女性乳腺癌患者,该患者在应用含PLD方案化疗4周期后出现HFS,经对症处理好转后序贯使用紫杉醇脂质体致HFS复发,临床药师参与了该患者药物治疗的全过程,提供了药物不良反应推断、用药调整等建议,并对其进行了药学监护。现将该病例具体情况报道如下,以探讨临床药师在脂质体制剂致手足综合征(HFS)诊治中的作用,并为临床合理使用脂质体制剂提供参考。

1 病例资料

患者,女性,63岁,2020年8月12日因“左乳癌”在我院行左乳癌改良根治术,术后病理检查示左乳浸润性癌,非特殊型,组织学分级Ⅱ级,肿瘤大小3.3 cm×2.2 cm×2.2 cm,淋巴结可见转移癌(32/34),脉管可见瘤栓及癌结节6枚;肿瘤病理(pTNM)分级为pT2N3AM0;免疫组化结果如下:人表皮生长因子2(Her-2)(++),雌激素受体(ER)(+,90%强阳),孕激素受体(PR)(-),细胞增殖指数(Ki-67)(10%+)。

2020年9月,患者因拟行术后化疗入院。入院查体示体温36.2℃,心率74次/分,呼吸频率20次/分,血压129/62 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);身高165 cm,体重75 kg,体表面积约1.8 m²。营养良好,神清语利,自主体位,体查合作;左侧胸壁术后改变,手术瘢痕愈合可,其余无特殊。入院诊断为:(1)左乳浸润性癌[非特殊型Ⅱ级,pT2N3AM0 ⅢC期,官腔(Luminal)B型Her-2阳性];(2)左乳改良根治术后、子宫肌瘤切除术后。

2 治疗过程

我院内科乳腺病区为患者制定“多柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗(AC→THP)”化疗方案,具体为:PLD 70 mg,第1天+注射用环磷酰胺(CTX) 1.0 g,第1天,每21天为1个周期,重复4个周期;4个周期后,序贯注射用紫杉醇脂质体300 mg,第1天,每21天为1个周期,重复4个周期,同时联合注射用曲妥珠单抗6 mg/kg(首剂8 mg/kg),第1天+帕妥珠单抗420 mg(首剂840 mg),第1天,每21天给药1次,连续应用1年。2020年9月28日,患者开始第1次化疗,进行顺利,至化疗3周期后出现γ-谷氨酰转肽酶(GGT)升高,为218.9 U/L(正常值:女性<45 U/L),故医师从第4周期(2020年12月10日)开始减少其化疗剂量,调整为:CTX 800 mg(溶于0.9%氯化钠溶液100 mL)+PLD 60 mg(分为40、20 mg,分别溶于5%葡萄糖注射液250 mL,分两次静脉滴注)。于第4周期化疗结束后临床药师随访时(化疗结束后第10天),患者诉双手皮肤出现红斑水肿,并逐渐进展为水疱后开始脱皮、结痂,同时伴手部皮肤麻木及痛、温觉下降,偶有瘙痒和刺痛感。临床

药师考虑为化疗导致的HFS,建议患者于手足部位涂抹凡士林凝胶以减轻症状。但由于购药不便,患者自行服用氯雷他定片,10 mg,qd,并外用维生素E乳。用药1周后,患者手部上述症状较前明显缓解。

2021年1月21日,患者开始序贯使用注射用紫杉醇脂质体300 mg(溶于5%葡萄糖溶液500 mL),并给予注射用曲妥珠单抗600 mg(溶于0.9%氯化钠注射液250 mL)、帕妥珠单抗注射液840 mg(溶于0.9%氯化钠注射液250 mL)静脉滴注,过程顺利,未见明显不良反应。2周后,患者双侧下肢皮肤出现大片红色丘疹,可见淡粉色隆起性皮疹,伴脱屑;双手出现红斑水肿(图1),后脱皮、结痂,伴严重皮肤瘙痒。临床药师分析可能是由紫杉醇脂质体导致的HFS复发,建议停药,并予患者局部应用激素对症治疗,待症状缓解后更换为白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)继续治疗。医师采纳此建议。患者遂使用复方醋酸地塞米松乳膏局部涂于患处,每日2次。用药第3天,患者症状明显改善,约1周后症状基本消失。2021年2月22日(由于上述皮肤症状导致了化疗延期),患者改用nab-PTX继续化疗,未再出现上述皮肤症状。



图1 患者手部症状图

Fig 1 Hand symptoms of the patient

3 讨论

3.1 患者手部皮肤症状原因分析

临床药师分析,患者两次发生的相关皮肤症状有以下几种可能——①HFS:HFS是PLD最容易出现的剂量限制性毒性,乳腺癌患者的发生率为45%,多数出现在化疗的第2~3周期^[2]。其早期症状为手足掌、趾面红

斑,伴显著的手足不适、肿胀或麻刺感等,严重者可致手足部位皮肤起泡或溃疡;除手足外,腰部、膝盖内侧等部位也可能累及^[3]。②斑丘疹:斑丘疹是最常见的迟发性药物过敏反应皮肤表现,多数发生在用药后的4~14天,主要表现为皮肤原发红斑和浸润性丘疹,也可见散在的脓疱或小水疱,晚期可出现脱皮,一般不累及黏膜^[4]。③其他原因导致的皮肤受损。

本例患者既往无相关皮肤病及皮肤损伤病史,两次皮肤症状的出现均与化疗药物的使用有时间相关性。患者第1次的皮肤症状集中在手部,且症状和发生时间与PLD相关HFS基本一致,根据不良反应Karch-Lasagna评价方法^[5]进行评价,临床药师判断PLD导致HFS的可能性较大。第2次的皮肤症状除累及双手外,还累及患者双下肢等非HFS特征性部位,结合症状发生时间,临床药师考虑HFS复发的可能性大,同时不排除合并斑丘疹的可能。经查阅药品说明书,紫杉醇脂质体、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗均有引发过敏性皮疹的相关记载,但迄今尚未有HFS的相关报道。结合患者改用nab-PTX后上述皮肤症状再未出现的情况考虑,临床药师推断患者第2次出现皮肤症状可能是由紫杉醇脂质体所致的HFS复发。

3.2 文献复习

检索文献发现,曾有两例PLD联合紫杉醇导致3级HFS的报道,详见表1。郝震锋等^[6]报道了1例49岁女性乳腺癌术后患者应用PLD联合紫杉醇脂质体进行辅助治疗,在初次治疗后双掌、趾部皮肤即出现暗红色斑片伴瘙痒、麻木感,但患者并未诊治;继续化疗2个周期后患者发生了3级HFS。考虑到PLD致HFS多出现在化疗2~3个周期后,结合上述患者先后出现的手足部皮肤症状,该文作者分析PLD、紫杉醇脂质体两药均有致HFS的可能。周香珍等^[7]报道了1例43岁乳腺癌患者在术后接受新辅助化疗方案3个周期后出现3级HFS的病例。由于nab-PTX引起的皮肤毒性主要是过敏反应,表现为皮肤瘙痒和皮疹^[8],上文作者结合该例患者症状和发生时间考虑PLD致HFS可能性大,同时不排除患者并发了皮疹症状。可见,PLD联合紫杉醇脂质体或序贯应用紫杉醇脂质体可能导致HFS的发生或复发,而nab-PTX则对PLD导致的HFS无影响。

3.3 本病例发生HFS的可能原因

HFS发生的原因目前尚不明确,不同药物引发HFS的机制可能不同。郝震锋等^[6]分析,HFS可能是炎症反

应和化疗药物细胞毒性作用直接损伤的结果,而掌、趾部角质层偏厚及汗腺分布较多的特点为HFS的发生提供了解剖学基础,随着汗液的排出,细胞毒性药物更容易在掌、趾部引发HFS,而大汗腺区域则不受影响。有研究显示,PLD相关HFS可能是由于脂质体的包裹,使多柔比星的释放速度放缓,导致其在局部皮肤组织中的蓄积增多,延长了多柔比星在患者掌、趾部的停留时间;同时,亲水脂质体涂层的亲水性也会使PLD通过汗液分泌的量增加,进一步导致多柔比星在小汗腺导管中的蓄积,最终造成皮肤损伤^[9-10]。动物研究也证实,相比多柔比星普通剂型,PLD可使大鼠脚掌表皮层变薄,皮肤胶原纤维结构受损,胶原蛋白的含量下降^[11]。可见,在PLD之后短期内序贯使用同样为脂质体剂型的紫杉醇,可能导致药物在皮肤组织及小汗腺导管中的进一步蓄积,对皮肤造成进一步损伤,从而加重相关症状^[9]。此外,多柔比星药物本身在手掌、脚掌部位的停留时间长于人体其他组织,手、足部的药物代谢较慢^[12],故该病例中不能排除残留的多柔比星在汗腺导管中蓄积以及脂质体剂型原因共同引发HFS的可能。总之,脂质体作为药物载体在靶向肿瘤组织以提高疗效的同时,其在局部皮肤的蓄积和释放速度的放缓可能导致了HFS发生率的升高。

该患者在使用PLD之后序贯应用紫杉醇脂质体出现的皮肤症状有如下特点:发生时间在给予紫杉醇脂质体的2周后,皮损部位还包括了双侧下肢,予外用激素后症状好转,更换nab-PTX后相关反应未再出现。因此,考虑该患者可能对脂质体制剂过敏,即不排除由脂质体产生了迟发性皮肤毒性反应的可能。

药物是导致HFS发生的主要因素,不仅包括不同种类的药物,如PLD、小分子靶向药等,还涉及到给药剂量(剂量强度)、给药途径及联合用药等;时间因素也不能忽略,角质形成细胞更新周期一般为3~4周,每隔3周的化疗正好与人体皮肤的修复时间相一致,即新生成的角质细胞更容易受到上述药物的损伤进而可能增加HFS的发生率^[13-17]。另外,患者个体因素,如有多汗症、胆结石病史、肝功能异常等,均可能导致药物氧化应激产物在体内的堆积,更易出现HFS(本文中,我院病例第1次出现HFS正是发生在转氨酶升高之后)^[11,17]。此外,也有研究指出,患者化疗前白细胞水平升高(存在炎症可能)、骨髓增殖活跃、对化疗的敏感性高和单核细胞计

表1 PLD联合紫杉醇导致HFS的病例情况

Tab 1 Cases of HFS caused by PLD combined with paclitaxel

研究者	年龄,岁	性别	癌种	HFS发生时间	HFS症状	其他症状	化疗方案	怀疑药物
郝震锋等 ^[6]	49	女	乳腺癌	初次化疗数日后以及第3周期后	患者双掌、拓部皮肤暗红色斑片伴手足轻度瘙痒、麻木感;3周期后双手、足略肿胀,双足趾部、趾端及足侧缘皮肤散在暗红斑片及扁平水疱;常见不良反应事件评价标准(CTCAE)分级3级		紫杉醇脂质体150 mg+PLD 60 mg,每14天用药1次	PLD、紫杉醇脂质体
周香珍等 ^[7]	43	女	乳腺癌	第3周期化疗后2~3天	腹部、腋窝、腹股沟大片红斑改变伴瘙痒,双手、足红肿伴麻木;7天后全身皮疹伴脱屑,双足肿胀、起疱、溃烂局部伴烫伤样焦痂,影响正常行走,严重影响患者日常生活;CTCAE分级3级	全身多发糜烂样皮疹;CTCAE分级2级	PLD 40 mg/m ² +CTX 500 mg/m ² +nab-PTX 260 mg/m ² ,每21天用药1次	PLD

数、体质量指数等指标也可能与HFS的发生密切相关^[17]。

3.4 干预措施分析

CTCAE分级标准根据症状严重程度将HFS分为3级^[18]。该患者第1次痛性皮肤症状经评估为2级HFS;第2次症状较重且日常生活活动也受到了影响,经评估为3级,故医师立即暂缓了下一周期的化疗。目前,可以用于HFS治疗的药物有:止汗剂、氨磷汀、凡士林凝胶、Mapisal[®](德国新型治疗HFS软膏)以及口服或局部外用激素药物等^[1,10,19];还有研究显示,可通过口服塞来昔布、维生素E来缓解卡培他滨引起的HFS^[10,19]。但是从临床实践经验来看,缓解HFS症状最有效的办法依然是减量和停药,或可以通过局部冷敷使血管收缩进而限制药物到达四肢,同时减少药物的外渗以预防或缓解HFS^[9]。结合上述文献,该例患者在发生HFS后,临床药师建议医师予患者停药并局部应用复方地塞米松乳膏,对症处理3天后患者症状好转。

4 结语

本病例中,临床药师参与患者药物治疗的全过程,提供了药物不良反应推断、用药调整等建议,并对患者进行了药学监护;医师采纳临床药师建议,取得了良好的治疗效果。同时,此病例也提醒临床应警惕治疗过程中联合使用脂质体制剂造成的不良反应,注意避免在使用PLD的同时或序贯使用紫杉醇脂质体,否则会导致严重的HFS,影响患者的生活质量。本文从临床药师视角出发总结了HFS的临床表现、危险因素、发病机制、鉴别诊断和治疗药物等,希望能为临床提供参考。

参考文献

[1] WEBSTER-GANDY J D, HOW C, HARROLD K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2007, 11(3): 238-246.

[2] MOOS R, THUERLIMANN B J K, AAPRO M, et al. PEGylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 781-790.

[3] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识: 2020版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(8): 617-623.

[4] 孔瑞. 浅谈药物过敏的皮肤表现[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(2): 225-227.

[5] KARCH F E. Adverse drug reactions: a critical review[J]. *JAMA*, 1975, 234(12): 1236-1241.

[6] 郝震锋, 教俊红, 周双琳, 等. 多柔比星脂质体和紫杉醇脂质体联合化疗致手足综合征[J]. *临床皮肤科杂志*, 2012, 41(6): 357-359.

[7] 周香珍, 李京泰, 任少琳, 等. 盐酸多柔比星脂质体注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)致严重皮肤损害1

例分析[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(3): 280-283.

[8] FUJII M, TAKAHASHI I, HONMA M, et al. Toxic erythema with eccrine squamous syringometaplasia induced by nanoparticle albumin-bound paclitaxel[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(11): 1134-1135.

[9] Charrois G J R, Allen T M. Drug release rate influences the pharmacokinetics, biodistribution, therapeutic activity, and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin formulations in murine breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1663(1/2): 167-177.

[10] 郭远超, 张伶俐, 王丹青, 等. 化疗药物与手足综合征[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(6): 357-360.

[11] HU X L, DONG M M, LIANG X, et al. Reactive oxygen species-mediated inflammation and apoptosis in hand-foot syndrome induced by PEGylated liposomal doxorubicin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 471-480.

[12] CHARROIS G J R, ALLEN T M. Multiple injections of PEGylated liposomal doxorubicin: pharmacokinetics and therapeutic activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(3): 1058-1067.

[13] WANG L, LIANGL J, YANG T, et al. A pilot clinical study of apatinib plus irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: clinical trial/experimental study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(49): e9053.

[14] YOKOMICHI N, NAGASAWA T, COLER-REILLY A, et al. Pathogenesis of hand-foot syndrome induced by PEG-modified liposomal doxorubicin[J]. *Hum Cell*, 2013, 26(1): 8-18.

[15] KOE M, LIPPMANN Q, CARON W P, et al. Clinical risk factors of PEGylated liposomal doxorubicin induced palmar plantar erythrodysesthesia in recurrent ovarian cancer patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3): 683-688.

[16] LA-BECK N M, ZAMBONI B A, GABIZON A, et al. Factors affecting the pharmacokinetics of PEGylated liposomal doxorubicin in patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(1): 43-50.

[17] 徐玲, 薛敏芬, 王坚, 等. 甲磺酸阿帕替尼致手足综合征危险因素分析及护理对策[J]. *护理研究*, 2019, 33(23): 4049-4054.

[18] National Cancer Institute. NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2020-02-10]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[19] KWAKMAN J J M, ELSHOT Y S, PUNT C J A, et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome[J]. *Oncol Rev*, 2020, 14(1): 442.

(收稿日期: 2021-03-26 修回日期: 2021-06-03)

(编辑: 孙冰)