

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0057-04

消化道肿瘤化疗及靶向治疗药物 过敏反应的临床对策 (附 25 例分析)

【作 者】 严颖 龚继芳 张小田 陆宇晗 张晓东*

北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院消化内科 (北京 100142)

【摘 要】 目的 评价消化道肿瘤常用化疗及靶向治疗药物奥沙利铂, 紫杉醇及西妥昔单抗的过敏反应的临床表现及治疗策略。方法 回顾性分析使用奥沙利铂, 紫杉醇及西妥昔单抗发生过敏反应的病例, 奥沙利铂组16例, 紫杉醇组5例, 西妥昔单抗组4例。结果 奥沙利铂组发生过敏反应的中位周期数为第7周期, 15例患者在开始输注90min内发生, 1例患者发生在输注结束后。而紫杉醇和西妥昔单抗的过敏反应均发生在首次用药10min内, 并且这3种药物的过敏反应的临床症状及临床治疗对策不同。结论 奥沙利铂, 紫杉醇及西妥昔单抗发生过敏反应的化疗周期数及其距开始输注药物时间各有特点, 临床医生应根据其特点密切监测, 并给予恰当的治疗。

【关 键 词】 过敏反应; 奥沙利铂; 紫杉醇; 西妥昔单抗

【中图分类号】 R735; R453

【文献标识码】 A

我国消化道恶性肿瘤发病率较高, 胃癌、结直肠癌及食管癌占有恶性肿瘤发病率的前5位。由于缺少早诊手段, 多数患者在诊断时已为中晚期, 化疗是其重要治疗手段之一, 包括新辅助化疗, 术后辅助化疗及姑息化疗。常用药物有铂类(顺铂、奥沙利铂), 紫杉类(紫杉醇、多西紫杉醇), 氟嘧啶类(氟尿嘧啶), 蒽环类(多柔比星、表柔比星), 拓扑异构酶抑制剂(伊立替康), 以及靶向治疗药物(西妥昔单抗、贝伐单抗)等, 这些药物均可发生过敏反应, 但发生概率差别较大^[1], 奥沙利铂, 紫杉醇及西妥昔单抗的过敏反应发生率相对较高, 临床上较常见, 但它们的发生机制及临床处理对策各有不同, 本文总结了北京肿瘤医院消化内科近年使用这3种药物治疗发生过敏反应的典型病例, 旨在共同探讨这些药物的过敏反应及其治疗策略。

临床资料

1.1 一般资料

本研究病例均为北京肿瘤医院消化内科 2004

年1月至2009年3月应用奥沙利铂、紫杉醇、西妥昔单抗治疗发生过敏反应者。所有病例均经组织病理学确诊。奥沙利铂组16例, 其中结直肠癌11例, 胃癌4例, 胰腺神经内分泌肿瘤1例; 紫杉醇组5例, 其中食管癌2例, 胃癌3例; 西妥昔单抗组4例, 均为结直肠癌。

1.2 治疗方法

奥沙利铂治疗不予特殊预处理, 用法: 奥沙利铂 $85 \sim 130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 加入5%的葡萄糖注射液500mL中静脉滴注2h; 紫杉醇治疗前30min给予静脉注射地塞米松10mg, 肌肉注射苯海拉明40mg, 静脉注射西咪替丁400mg。用法: 紫杉醇 $150 \sim 175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 加入生理盐水500mL中静脉滴注3~4h; 西妥昔单抗的预处理为给药前肌肉注射苯海拉明40mg。用法: 首次剂量 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 加入生理盐水250mL中静脉滴注2h, 以后 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 加入生理盐水250mL中静脉滴注2h。

1.3 过敏反应的判定

* 通讯作者: email zxd0829@yahoo.com.cn

根据美国国立癌症研究所不良事件常见术语标准 3.0 (CTCAE 3.0) 进行判定。

2 结果

2.1 奥沙利铂组

奥沙利铂组共 16 例发生过敏反应, 其中男性 9 例, 女性 7 例; 中位年龄 47 岁 (22 ~ 64 岁), FOLFOX4 方案化疗 7 例, XELOX 方案 (奥沙利铂 + 卡培他滨) 化疗 4 例, FOLFOX6 方案化疗 4 例, FOLFOX7 方案化疗 1 例, 其中术后辅助化疗 5 例, 姑息化疗 11 例。发生过敏反应时使用含有奥沙利铂方案中位化疗周期为 7 周期 (1 ~ 11 周期), 仅有 1 例患者在第 1 周期化疗时出现过敏反应, 其余患者均在 ≥ 3 周期化疗时出现。4 例患者的过敏反应发生在输注奥沙利铂开始 10min 内, 其中过敏性休克 1 例, 一过性意识丧失伴血压下降 1 例。11 例过敏反应发生在输液后 10 ~ 90min 内, 均无过敏性休克及血压明显下降表现, 主要表现为不同程度的头晕、胸闷、喘憋, 口唇、舌尖、颜面和肢端麻木、颜面和颈部潮红、皮肤红斑、荨麻疹、瘙痒、发热、出汗、恶心、呕吐、腹痛。1 例过敏反应患者分别在 2 个周期中输液结束后 6h 发生, 仅表现为发热。其中过敏反应 I 度 5 例, 过敏反应 II 度 9 例, 过敏反应 III 度 1 例, 过敏反应 IV 度 1 例。2 例症状较轻的患者在停止输液后症状自行缓解, 13 例患者停止输液后, 给予地塞米松、苯海拉明、异丙嗪等抗过敏治疗, 过敏性休克者同时给予抗休克治疗, 均在 1h 内症状缓解。9 例患者停止奥沙利铂治疗, 6 例患者在症状缓解后继续行奥沙利铂治疗, 并延长输注时间至 6 ~ 9h, 未再出现过敏反应。其中 3 例患者在 2 个不同的化疗周期中出现过敏反应, 并且前后 2 次发生的过敏反应症状及程度均相似。

2.2 紫杉醇组

紫杉醇组共 5 例发生过敏反应, 男性 1 例, 女性 4 例, 中位年龄 51 岁 (25 ~ 68 岁), 紫杉醇 + 卡培他滨方案化疗 3 例, 紫杉醇 + 顺铂方案化疗

2 例, 其中术后辅助化疗 1 例, 姑息化疗 4 例。5 例患者均在首次使用紫杉醇化疗时出现过敏反应, 并且均发生在输注紫杉醇开始 10min 内。过敏性休克 2 例, 其余 3 例主要表现为面色潮红、呼吸困难、胸闷、咽部不适、皮疹等, 其中过敏反应 I 度 1 例, 过敏反应 II 度 2 例, 过敏反应 IV 度 2 例。3 例症状较轻的患者均在停止输液后症状自行缓解, 而 2 例过敏性休克的患者予地塞米松、肾上腺素及多巴胺等抗过敏, 抗休克治疗后症状缓解。5 例发生过敏反应的患者均永久终止紫杉醇的治疗。

2.3 西妥昔单抗组

西妥昔单抗组共 4 例发生过敏反应, 男性 2 例, 女性 2 例, 中位年龄 63 岁 (57 ~ 69 岁), 联合 FOLFOX6 方案化疗 3 例, 联合 FOLFIRI 方案化疗 1 例, 且均为姑息化疗。4 例患者都在首次使用西妥昔单抗治疗时出现过敏反应, 并且均发生在输注西妥昔单抗开始 10min 内, 主要表现为寒战、高热、面色潮红、皮疹等。其中过敏反应 I 度 3 例, 过敏反应 II 度 1 例, 无 III 度以上过敏反应病例。4 例患者均在停止输液及地塞米松治疗后症状缓解。待症状缓解后, 继续减慢速度输注西妥昔单抗, 未再出现过敏反应。

3 讨论

奥沙利铂^[2]、紫杉醇及西妥昔单抗均可引起 I 型过敏反应, 但除此之外, 化疗药物的过敏反应仍有许多机制目前尚不清楚, 并且它们的临床表现及处理策略各有不同。

奥沙利铂是第三代铂类化合物, 主要通过产生水化衍生物作用于 DNA, 形成链内和链间交联, 从而抑制 DNA 的合成, 产生细胞毒性作用和抗肿瘤活性, 主要用于治疗结直肠癌。据文献报道, 其过敏反应的发生率约为 2% ~ 14%^[3], 其中 III/IV 型过敏反应的发生率为 2% ~ 3%^[4]。其发生机制存在争议, 部分学者认为其过敏原为铂原子, 也有学者认为是整个草酸铂分子或是草酸

根^[5]。主要症状是由 I 型过敏反应引起的, 临床表现为面部潮红、皮疹、喉头痉挛、呼吸困难、发热, 严重者可出现血压下降, 甚至过敏性休克。奥沙利铂过敏反应有其独特之处, 本研究中报道奥沙利铂发生过敏反应的中位周期数为 7 周期, 也就是说, 过敏反应多是在用药周期后发生, 且发生率随用药周期的增加而增加。本组患者的过敏反应出现在中位 7 周期, 相关症状多在开始输液 10min 以后出现, 个别患者可能出现在结束输液之后。这些均与国外报道相似^[6]。

发生过敏反应后应根据过敏反应的严重程度采取不同的策略, 停止输液后, 部分患者症状可自行缓解, 对于症状较重者, 可给予抗组胺药物和糖皮质激素治疗, 发生过敏性休克者同时行抗休克治疗。若为 I/II 度过敏反应, 症状缓解后可继续行奥沙利铂输注, 并密切观察, 减慢输液速度, 但对于 III/IV 度过敏反应者, 提倡永久停用奥沙利铂, 但使用抗组胺药物和糖皮质激素进行预处理仍存在争议^[7-9]。本研究中 6 例轻症患者在症状缓解后继续行奥沙利铂治疗, 未使用预处理, 仅仅延长输注时间至 6~9h, 未再出现过敏反应, 因此不建议对发生过敏反应者使用预处理。

紫杉醇是从紫杉树或红豆杉中提取或合成的有效成分。作用于肿瘤细胞微管系统, 促进微管蛋白的聚合, 抑制其解聚, 使细胞周期移行阻断在 M 期, 从而抑制肿瘤生长。在消化系统肿瘤中主要用于胃癌和食管癌。由于紫杉醇难溶于水, 须用聚氧乙基代蓖麻油 (cremophor EL) 配制成注射剂, 而这种助溶剂易引起过敏反应, 发生率高达 40%, 其中严重的过敏反应发生率约为 10%^[10]。为预防有可能发生的过敏反应, 紫杉醇治疗前应用地塞米松、苯海拉明和 H₂ 受体拮抗剂进行预处理后, 过敏反应的发生率可降至 10% 以下, 严重的过敏反应不足 3%^[11]。临床上表现为皮疹、呼吸困难、血压下降, 及过敏性休克。本研究中紫杉醇的过敏反应均出现在首次输

注时, 并且发生在开始输液的 10min 内, 与国外报道相似^[12-13]。因此在紫杉醇开始输注的 30min 内应缓慢输液, 密切监测生命体征, 特别是血压。发生过敏反应后, 立即停止输液, 积极予以地塞米松, 苯海拉明等抗过敏治疗, 过敏性休克者予以肾上腺素, 多巴胺等抗休克治疗。由于紫杉醇可发生致死性过敏反应, 因此在过敏反应症状缓解后, 即使是 I/II 度过敏反应, 也不建议继续应用。

西妥昔单抗是一种嵌合的人源化单克隆抗体, 可与人体细胞外表皮生长因子受体 (EGFR) 特异性结合, 从而阻断受体内区域的酪氨酸酶磷酸化, 抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡, 实施抗肿瘤作用。主要用于头颈部肿瘤和结直肠癌的治疗。引起过敏反应的主要是其结构中鼠源性部分, 发生率为 19%~23%^[14]。最多见的临床表现为寒战、高热, 可出现胸闷、呼吸困难、支气管痉挛, 也有血压下降、过敏性休克的可能。90% 以上的过敏反应出现在首次输注时, 个别病例可发生在用药数周期时, 多数过敏反应发生在开始输液 30min 内^[15]。由于苯海拉明的应用造成患者乏力明显, 因此是否给予苯海拉明预处理目前存在争议。部分学者认为首次使用未出现过敏反应者, 以后用药时不建议行苯海拉明预处理^[16]; 也有人持相反观点, 建议每次输注西妥昔单抗前予以苯海拉明预处理^[17]。因为激素可影响西妥昔单抗的作用, 因此也不提倡激素预处理^[17]。一旦发生过敏反应, 应停止输液或减慢输液速度。减慢输液速度后大部分患者症状可以缓解, 可继续治疗。重者应停止西妥昔单抗治疗。本研究中 4 例患者在症状缓解后继续使用西妥昔单抗治疗, 未再出现过敏反应。

总之, 奥沙利铂, 紫杉醇及西妥昔单抗这 3 种药物是治疗消化道肿瘤的主要用药。了解其过敏反应的发生机制, 临床特点及处理对策, 有利于今后的应用、观察和处理。避免盲目停药而影

响后续治疗,或处理不当造成更严重的后果。

【参考文献】

- [1] Shepherd GM: Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. Clin Rev Allergy Immunol, 2003, 24: 253-262
- [2] Maindault - Goebel F, André T, Tournigand C, et al. Allergic - type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. Eur J Cancer, 2005, 41 (15): 2262-2267
- [3] Tournigand C, Maindault - Goebel F, Louvet C, et al. Severe anaphylactic reactions to oxaliplatin. Eur J Cancer, 1998, 34: 1297-1298
- [4] Andre T, Boni C, Mounedji - Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. New Engl J Med, 2004, 350: 2343-2351
- [5] Garufi C, Cristaudo A, Vanni B, et al. Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. Ann Oncol, 2003, 14 (3): 497-498
- [6] Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. Curr Allergy Asthma Rep, 2008, 8 (1): 56-62
- [7] Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). Br J cancer, 2003, 89: 477-481
- [8] Bhargava P, Gammon D, McCormick MJ, et al. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. Cancer, 2004, 100: 211-212
- [9] Alliot C, Messouak D, Beets C, et al. Severe anaphylactic reaction to oxaliplatin. Clin Oncol, 2001, 13: 236
- [10] Weiss RB, Donehower RC, Wernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol, 1990, 8: 1263-1268
- [11] Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel - associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecological oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol, 2000, 18: 102-105
- [12] Sasada S, Hirashima T, Nakamura Y, et al. Preliminary experience with a modified premedication protocol that included intravenous diphenhydramine and calcium bromide for the prophylaxis of paclitaxel - related hypersensitivity reactions. Int J Clin Oncol, 2007, 12 (4): 274-278
- [13] Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, et al. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. Gynecol Oncol, 2005, 96 (3): 824-829
- [14] Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, et al. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. Support Care Cancer, 2008, 16 (4): 393-398
- [15] Patel DD, Goldberg RM. Cetuximab - associated infusion reactions: pathology and management. Oncology, 2006, 20 (11): 1373-1382
- [16] Timoney J, Chung KY, Park V et al. Cetuximab use without chronic antihistamine premedication. J Clin Oncol, 2006, 24 (suppl 18): Abstract 13521
- [17] Erbitux (cetuximab) [package insert]. New York: ImClone Systems Incorporated and Princeton, NJ; Bristol - Myers Squibb Company, March 2006

第 11 届全国抗生素 (微生物药物) 学术会议通知

由中国药学会抗生素专业委员会主办的第 11 届全国抗生素学术会议拟于 2009 年 11 月 9 - 11 日在浙江杭州召开。会议将以突出创新、紧密结合自己研究工作为主,针对四年来我国在新抗生素、新生物技术药物等的研发、重大生产工艺革新、药物质量控制研究、以及在医疗、农牧业方面合理应用等各相关领域的研究进展和存在的问题进行全面的学术交流。期间将特邀国内外药物研究领域专家做专题报告。本届会议已列入中国药学会 2009 年学术活动计划并授予国家继续教育学分。

会议报名截至时间: 2009 年 10 月 1 日

联系人: 鲁杰, email lujie0306@sina.com 或 jielu0306@163.com; 电话 010 - 63017302、010 - 63017302 (Fax)。

通信地址: 北京市天坛西里一号 中国医学科学院医药生物技术研究所; 邮编: 100050。