

30例奥沙利铂致严重过敏反应的临床资料分析

桑蝶, 张育荣*, 张金涛(北京市朝阳区三环肿瘤医院, 北京 100122)

摘要: 探讨奥沙利铂过敏反应的临床特点及防治策略。**方法:** 分析2010年1月至2017年12月北京市朝阳区三环肿瘤医院30例奥沙利铂致严重过敏患者的病例资料, 归纳临床特征。**结果:** 30例患者均有多周期使用奥沙利铂后发生过敏反应, 给药后即刻或10 min内出现, 临床表现主要包括: 胸闷、呼吸困难、口唇紫绀、结膜充血水肿、荨麻疹、乏力、恶心、呕吐、腹痛、休克等。1例严重血小板下降、出血。抢救措施: 首先停用奥沙利铂, 同时给予抗组胺药物、糖皮质激素、肾上腺素等治疗, 约15~30 min症状缓解。**结论:** 奥沙利铂致过敏反应通常发生在多次用药后、化疗10 min内, 医护人员若准确判断、迅速停药、及时治疗多不会造成严重后果。

关键词: 奥沙利铂; 过敏反应; 临床特征; 治疗措施

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)01-0095-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.01.017

Clinical Data Analysis of 30 Cases of Severe Oxaliplatin-Induced Allergic Reactions

Sang Die, Zhang Yurong*, Zhang Jintao (Sanhuan Cancer Hospital, Chaoyang District, Beijing 100122, China)

Abstract Objective: To discuss the clinical features and management strategies of oxaliplatin-induced allergic reactions. **Methods:** The medical records of 30 cases of severe oxaliplatin-induced allergic reactions in our hospital from January 2010 to December 2017 were analyzed and their clinical features were summarized. **Results:** All 30 patients developed allergic reactions after multiple cycles use of oxaliplatin, which happened immediately after or within 10 minutes after the administration. The clinical manifestations mainly included chest tightness, dyspnea, cyanosis of lips, conjunctival congestion and edema, urticaria, fatigue, nausea, vomiting, abdominal pain, shock and so on. One case showed severe thrombocytopenia and haemorrhage. Emergency measures were as follows: Firstly, oxaliplatin was stopped, at the same time the treatment of antihistamine, glucocorticoid, adrenalin and so on was provided. The symptoms would relieve in about 15-30 minutes. **Conclusion:** Oxaliplatin-induced allergic reactions usually occur either after repeated use of the drug or within 10 min of chemotherapy. If medical staff make accurate judgment, stop the medication immediately and treat it appropriately, it will not cause serious consequences.

Keywords: oxaliplatin; allergic reactions; clinical features; treatment measures

奥沙利铂 (Oxaliplatin, L-OHP) 是继第一代顺铂、第二代卡铂后的第三代铂类抗肿瘤药物, 几项Ⅲ期临床试验^[1-2]奠定了L-OHP治疗结直肠癌一线地位。随着临床广泛应用, L-OHP过敏反应逐渐引起重视, 发生率为12%~13%, 其中Ⅲ/Ⅳ度发生率1.6%^[3-4], 严重过敏反应威胁患者生命, 喉头水肿和低血压是致死的主要原因, 如不紧急处理, 可能导致死亡。本研究总结分析本院8年间使用L-OHP出现Ⅲ/Ⅳ度过敏反应的30例患者的临床特点, 以期为临床安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2010年1月至2017年12月于北京市朝阳区三环肿瘤医院住院治疗的30例使用L-OHP致Ⅲ度/Ⅳ度过敏反应患者资料。患者均经组织学病理确诊, 年龄27~68岁, 中位年龄56岁; 既往1例患者对磺胺药物过敏, 其余29例均无药物过敏史; 22例患者使用的L-OHP注射液由江苏恒瑞医药股份有限公司生产(商品名为艾恒), 7例患者使用的L-OHP由深圳海天制药有限公司生产(商品名为艾克博康), 1例由南京制药有限公司生产(商品名为奥铂); 术后辅助化疗19例, 晚期一线或二线化疗11例, 接受治疗方案包括两药或三药联合。L-OHP用法用量: 每2周重复方案给药剂量 $85 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 每3周重复方案给药剂量 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 加入5%GS 500 mL静点3~4 h; 给药前30 min常规预处理: 地塞米松5 mg静冲入壶, 苯海拉明20 mg肌注。

1.2 方法

过敏反应的分度依据美国国立癌症研究所(NCI)制定的NCI(V3.0)标准^[5], I度: 皮肤潮红; II度: 荨麻疹、全身蚁走感; III度: 心慌、胸闷、支气管痉挛、呼吸困难; IV度: 过敏性休克; V度: 死亡。本研究定义Ⅲ度至V度为严重过敏反应。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行频数分析, 计算百分比。

2 结果

2.1 患者化疗方案

本组患者均以L-OHP联合化疗或靶向治疗方

案, 双周或三周给药间隔时间, 见表1。

表1 30例患者接受的治疗方案

方案	例数
L-OHP+ 雷替曲塞 + 贝伐单抗 14天为1周期	7例
L-OHP+ 替吉奥 14天为1周期	6例
L-OHP+ 卡培他滨 14天为1周期	8例
L-OHP+ 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 14天为1周期	3例
L-OHP+ 多西他赛 + 卡培他滨 21天为1周期	3例
L-OHP+ 替吉奥 + 恩度 21天为1周期	3例

2.2 患者临床特点

本组患者男性16例, 女性14例; 结直肠癌20例, 胃癌8例, 食管癌2例; 辅助化疗19例, 出现复发转移后化疗11例; 临床资料汇总见表2。

表2 30例患者的临床特征

临床资料汇总	例数	构成比/%
性别:		
女	14	46.7
男	16	53.3
既往药物过敏史		
辅助化疗	19	63.3
姑息化疗	11	36.7
原发肿瘤部位:		
食管癌	2	6.6
胃癌	8	26.7
结直肠癌	20	66.7
KPS评分:		
80分	6	20.0
90分	10	33.3
100分	14	46.7

注: KPS评分是Karnofsky(卡氏, 百分法, 0~100分)功能状态评分标准, 得分越高, 健康状况越好。

2.3 过敏反应发生时间点及临床表现

根据患者临床症状、用药先后顺序判断过敏反应为L-OHP所致，排除其他化疗药及辅助用药

引起。30例患者出现严重过敏反应分别发生于用L-OHP第2、3、6、7、9、15周期，见表3，用药即刻出现过敏2例，用药10 min内出现过敏28例，病情紧急，来势凶猛，呈闪电样发作，临床表现见表4。

表3 30例患者过敏反应发生的时间点 - 给药周期

过敏反应发生时间点 - 给药周期	例数	构成比 /%
第2周期	6例	20.0
第3周期	5例	16.7
第6周期	8例	26.7
第7周期	5例	16.7
第9周期	5例	16.7
第15周期	1例	3.3

表4 30例患者过敏反应临床表现、分度、分型

临床表现特征	例数	构成比 /%
临床症状：		
呼吸系统症状：胸闷、呼吸困难、窒息感、口唇紫绀	30	100.0
循环系统症状：大汗淋漓、脉速、短暂意识障碍、过敏性休克	5	16.7
消化系统症状：恶心、呕吐、腹痛	6	20.0
皮肤症状：皮肤发红、荨麻疹、麻木感	11	36.7
全身症状：发烧、乏力等	8	26.7
骨髓抑制：免疫源性血小板减少	1	3.3
严重过敏反应分度：		
Ⅲ度	25	83.3
Ⅳ度	5	16.7
Ⅴ度	0	0
过敏反应分型：		
Ⅰ型	29	3.4
Ⅱ型	1	96.6

注：同一患者可表现出多系统症状。

3 处理措施

根据临床症状、生命体征判断过敏反应分度、分型，迅速采取治疗措施。①首先立即停用L-OHP，更换输液器。②一般处理：保持呼吸道通畅、持续低流量吸氧、密切监测生命体征（血压、呼吸、心率、血氧饱和度）。③抗组胺药物苯海拉明20 mg或异丙嗪25 mg肌注，糖皮质激素地塞米松5~10 mg静冲。④合并过敏性休克患者：肾上腺素0.5 mg肌注，若需要，每间隔15~20 min重复一次。联合糖皮质激素、抗组胺药、扩充血容量、多巴胺维持血压。⑤Ⅱ型过敏反应免疫源性血小板减少患者：激素抗过敏、止血、输血对症处理。⑥对发生严重过敏反应患者交代：以后禁用L-OHP。

对患者给予抗过敏治疗约15 min，其胸闷、呼吸困难等呼吸道症状缓解。5例合并过敏性休克患者约30 min血压恢复正常。1例Ⅱ型过敏反应出现免疫源性血小板减少，在使用L-OHP化疗累计第15周期出现胸闷、咳血痰，皮下散在出血点，血小板下降至最低 $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，因伴活动性出血，生命体征不稳定，转至重症监护病房治疗，经急诊输血、止血、抗过敏等抢救治疗，6天后患者病情稳定，血象恢复正常。以上30例严重过敏患者均抢救成功，后续调整化疗方案继续治疗。

4 讨论

L-OHP过敏反应分为Ⅰ型过敏反应和Ⅱ型过敏反应。Ⅰ型过敏反应为机体接触变应原，与嗜碱性粒细胞表面IgE抗体结合或致敏肥大细胞结合，使细胞活化，释放组胺等物质引起。临床表现包括以呼吸系统症状为主，同时可以伴随循环及消化系统症状和皮肤改变，严重者甚至导致死亡。Ⅱ型过敏反应为细胞毒性反应，由于特异性IgG或IgM抗体和靶细胞表面抗原结合后激活补体、吞噬细胞和NK细胞引起，主要表现为严重的血小板减少或者免疫源性贫血。本研究中29例为Ⅰ型过敏反应，1例为Ⅱ型过敏反应。25例为Ⅲ度过敏反应，5例为Ⅳ度过敏反应，无因过敏导致死亡病例。患者发生过敏反应时间点主要见于多周期使用L-OHP后即刻或者用药10 min内，分别于第2、3、6、7、9、15周期出现，中位周期数为第6周期（2~15周期），中位累积剂量1000 mg（200~2100 mg）。在Ohta等^[6]研究中比较了240例患者使用FOLFOX6

或XELOX方案发生过敏反应情况，结果提示发生Ⅱ度以上过敏反应时L-OHP中位累积剂量为 $\geq 600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。Brandi等^[3]在2003年分析124例晚期大肠癌接受含L-OHP方案治疗的患者，19例发生不同程度过敏，发生率占7.9%，出现在再次或多次用药后，除2例发生在输液结束，其余均在输注5~15 min左右发生，其中以Ⅰ型过敏反应为主，停用L-OHP及抗过敏处理后症状均能缓解，以上结论与本研究相似。

本研究中有1例Ⅱ型过敏反应病例，在临床上较为罕见，患者为老年女性，过敏发生于接受L-OHP累计第15周期，较Ⅰ型过敏反应发生晚，化疗开始10 min皮下散在出血点，胸闷，咳血症状，血小板急剧下降，用L-OHP后6 h内血小板由 $205 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 下降至 $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，血红蛋白与白细胞无明显下降，给予抗过敏、输血等抢救措施，血象恢复正常。Cobo等^[7]研究团队回顾分析13例L-OHP介导的自身免疫反应，绝大多数为女性结直肠癌，表现为免疫性血小板减少及血红蛋白下降，且在输液过程中即出现血象进行性下降，中位周期在第12~17周期，一般发生在较高累积剂量之后才会诱导发生，实验室检测出特异性L-OHP依赖性IgG抗体，包括抗血小板及红细胞抗体。Maindrault-Goebie等^[8]报道42例L-OHP过敏反应患者，有3例（7.1%）严重免疫源性血小板减少（ $PLT < 2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ），发生中位周期晚、临床表现与Cobo^[7]、Kim^[9]及本研究结论一致。

本研究中的30例患者对L-OHP过敏均未在首次使用出现，这与紫杉类抗肿瘤药物紫杉醇及多西紫杉醇所致过敏有所不同。紫杉醇或多西紫杉醇发生过敏反应多数发生在首次用药^[10]，少数发生在再次或多周期用药后，且目前国内外文献报道均为Ⅰ型过敏反应，无Ⅱ型过敏反应。两者相同之处为临床用药即刻或10 min内迅速出现过敏，以呼吸道症状为主、可伴随循环、消化系统、皮肤等症状，针对L-OHP及紫杉类药物过敏反应的抢救治疗措施相同。

目前国际上并没有统一的针对L-OHP预防过敏的方案，但Castells等^[11]对L-OHP过敏反应脱敏方案探索分析后指出，建议首先治疗前20 min给予地塞米松及苯海拉明预处理，其次稀释L-OHP浓度、延长滴注时间，可取得一定的效果。两项回

质性研究^[11-12]分析了与L-OHP过敏相关的可能危险因素,包括年轻、女性、挽救性治疗(二线或以上)、单次大剂量用药、“Stop and Go”疗法(即先用L-OHP几周后停止、在疾病进展后再次使用L-OHP,此用法能够明显降低L-OHP引起的神经毒性),以上研究结果可能为临床提供一些参考,但仍需要进一步扩大样本量进行前瞻性研究,明确预防效果。

5 结论

综上所述,L-OHP严重过敏反应通常发生在多周期后,与机体产生IgE抗体或者通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体依赖的细胞毒作用等免疫反应有关。过敏反应中位周期数为第6周期,中位累积剂量1000 mg,化疗前预处理、稀释浓度、延长滴注时间可能有一定预防效果。Ⅲ~Ⅳ度过敏反应威胁患者生命,切忌再次使用L-OHP。

参考文献:

- [1] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer: a Final Report of the AIO Colorectal Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (27): 4217-4223.
- [2] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared with Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin as First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (12): 2006-2012.
- [3] Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, et al. Hypersensitivity Reactions Related to Oxaliplatin (OHP) [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89 (3): 477-481.
- [4] Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review[J]. *Metab-Based Drugs*, 2010, (9): 11.
- [5] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13 (3): 176-181.
- [6] Ohta H, Hayashi T, Murai S, et al. Comparison between Hypersensitivity Reactions to Cycles of Modified FOLFOX6 and XELOX Therapies in Patients with Colorectal Cancer [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2017, 79 (5): 1021-1029.
- [7] Cobo F, DeCG, Pereira A, et al. Oxaliplatin-induced Immune Hemolytic Anemia: a Case Report and Review of the Literature[J]. *Anticancer Drugs*, 2007, 18 (8): 973-976.
- [8] Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, et al. Allergic-type Reactions to Oxaliplatin: Retrospective Analysis of 42 Patients[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41 (15): 2262-2267.
- [9] Kim MY, Kang SY, Lee SY, et al. Hypersensitivity Reactions to Oxaliplatin: Clinical Features and Risk Factors in Koreans[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (4): 1209-1215.
- [10] Raisch DW, Campbell W, Garg V, et al. Description of Anaphylactic Reactions to Paclitaxel and Docetaxel Reported to the FDA, with a Focus on the Role of Premedication[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10 (4): 521-528.
- [11] Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy: Outcomes and Safety of Rapid Desensitization in 413 Cases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122 (3): 574-580.
- [12] Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, et al. Hypersensitivity to Oxaliplatin: Clinical Features and Risk Factors[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15 (1): 1-6.

(收稿日期 2018年6月15日 编辑 邹宇玲)