

结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床分析

沈玉萍, 刘 希, 钱 红, 邱慧敏, 茅 伟, 许 青

(同济大学附属第十人民医院, 上海 200072)

摘 要: [目的] 研究结直肠癌患者使用奥沙利铂后出现过敏反应的特点, 分析结直肠癌患者发生过敏反应的危险因素。[方法] 回顾性收集 139 例采用奥沙利铂化疗的结直肠癌患者的临床资料, 分析奥沙利铂过敏反应的发生特征及危险因素。[结果] 139 例结直肠癌患者接受奥沙利铂静脉化疗, 14 例(10.07%)患者发生过敏反应。过敏反应以一般症状和皮肤症状多见, 主要表现为颜面潮红、皮疹、胸闷气急、心悸等。Logistic 回归分析显示接受奥沙利铂姑息化疗的患者更容易发生过敏反应(OR=5.186, 95%CI: 1.240~21.697)。化疗次数大于 6 次的患者较化疗次数≤6 次的患者发生过敏反应的风险增高(OR=4.130, 95%CI: 1.132~15.073)。[结论] 10.07% 的接受奥沙利铂化疗的结直肠癌患者发生过敏反应, 过敏反应症状一般较轻, 主要表现为皮肤潮红和皮疹。接受奥沙利铂化疗次数 6 次以上及以姑息化疗为目的的患者较容易发生过敏反应。

关键词: 奥沙利铂; 过敏反应; 结直肠肿瘤

中国分类号: R735.3⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0623-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B008

Clinical Analysis of Hypersensitivity Reaction to Oxaliplatin in Patients with Colorectal Cancer

SHEN Yu-ping, LIU Xi, QIAN Hong, et al.

(The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the prevalence and risk factors of hypersensitivity reaction to oxaliplatin in patients with colorectal cancer. [Methods] A retrospective study was performed on the clinical records of 139 patients with colorectal cancer in The Tenth People's Hospital of Shanghai. The prevalence and risk factors for hypersensitivity reaction to oxaliplatin were observed and analyzed. [Results] Of 139 colorectal cancer patients received oxaliplatin, 14 patients (10.07%) occurred hypersensitivity reactions. Most patients manifested with erythema and rash, which were usually mild. Hypersensitivity correlated with the methods of chemotherapy and the number of chemotherapy cycles. [Conclusions] The prevalence of hypersensitivity reaction is 10.07%, most symptoms are mild and cutaneous. The methods of chemotherapy and the number of chemotherapy cycles could be the predictors for hypersensitivity reactions to oxaliplatin.

Subject words: oxaliplatin; hypersensitivity reactions; colorectal neoplasms

奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后的第三代铂类, 它是一种铂原子与氨苯氧烷和草酸盐复合而成的有机铂。目前奥沙利铂已广泛运用于治疗结直肠癌、胰腺癌、胆管癌、胃食管癌、生殖系统等恶性肿瘤。其不良反应主要表现在神经毒性、胃肠道反应以及骨髓抑制方面。对于奥沙利铂所致过敏反应目前国外报道较多, 国内报道较少, 相关文献对过敏的高危因素详细分析则更少。奥沙利铂现已成为结直肠癌运用最

广泛的药物, 奥沙利铂的过敏反应可能影响结直肠癌的治疗, 严重的过敏反应可能致命。现今奥沙利铂过敏的危险因素研究较少, 所以我们有必要明确奥沙利铂过敏的危险因素。本临床研究回顾性分析过敏的发生率、临床表现、严重性以及探讨奥沙利铂过敏的高危因素。

1 资料与方法

1.1 研究设计

回顾分析上海第十人民医院肿瘤科从 2008 年

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目课题(11411950602)

通讯作者: 许 青, 主任医师, 博士; 同济大学附属第十人民医院肿瘤科, 上海市延长中路 301 号(200072); E-mail: xuqingmd@aliyun.com

收稿日期: 2013-04-26; **修回日期:** 2013-06-13

1 月至 2012 年 5 月曾使用奥沙利铂化疗的结直肠癌患者 139 例。所有患者在此期间均接受至少一次奥沙利铂静脉化疗。收集患者一般信息,包括性别、年龄、既往过敏史、疾病诊断,同时收集每次奥沙利铂的使用剂量、滴注速度、化疗间期、总疗程数、预防用药史、伴随用药史、化疗目的、详细化疗方案等。记录患者过敏反应表现、反应开始时间、首次过敏反应所在周期数、评估严重程度等。

1.2 治疗方法

所有患者均接受奥沙利铂静脉化疗。FOLFOX4/FOLFOX6 方案(奥沙利铂 85mg/m²,静滴 2h 以上)或者 XELOX 方案(奥沙利铂 135mg/m²,静滴 2h 以上)。其他患者采用了奥沙利铂联合替吉奥的方案或奥沙利铂联合靶向药物的方案。首次使用奥沙利铂化疗时均未行抗过敏处理。部分患者在化疗过程中因胃肠道反应较重,而使用了 5-HT₃ 类和激素类药物减轻恶心呕吐。根据患者有无发生过过敏反应分为两组,统计其临床特征有无差异。其中 10 例患者使用的是赛诺菲安万特公司生产的奥沙利铂注射液,剩下的 129 例患者均使用江苏恒瑞医药股份有限公司生产的奥沙利铂注射液。

1.3 过敏反应评价

过敏反应的严重程度根据 NCI(v3.0)标准:
I 度:一过性面色潮红或皮疹;药物热<38 度。
II 度:面部潮红、皮疹;呼吸困难,药物热 38 度。
III 度:明显的支气管痉挛伴或不伴风疹,需要立即处理;过敏反应相关性水肿或血管源性水肿;血压下降。
IV 度:急性过敏反应(急速进展的风疹、呼吸抑制、血管塌陷、休克)。
V 度:死亡。

1.4 统计学处理

运用 SPSS17.0 软件进行统计描述和统计分析。采用 Logistic 回归分析过敏反应的危险因素。

2 结果

2.1 临床特征

139 例患者平均年龄 63.39 岁,其中男性 78 例(56.12%),女性 61 例(43.88%)。90 例(64.75%)患者为结肠癌患者,其余 49 例(32.25%)为直肠癌患者。7 例(5.04%)患者有抗生素类过敏史,这类患者均未发生过奥沙利铂过敏反应。1 例患者

对顺铂过敏,病程中发生了奥沙利铂过敏反应。奥沙利铂的输注时间均大于 120min。奥沙利铂的平均注射剂量 102.09mg/m² (60~135mg/m²)。采用 XELOX 化疗占 17.27%,FOLFOX4 占 49.64%,FOLFOX6 占 13.67%,其他如奥沙利铂联合靶向药物 C225 等占 19.42%。采用两周给药方式的有 82 例(59.00%),3 周给药的有 57 例(41.00%)。79 例(56.83%)患者为晚期姑息化疗,60 例(43.17%)患者为术后辅助化疗,没有新辅助化疗的患者(Table 1)。部分患者在随访过程中疾病进展或复发,治疗过程中可能再次采用含奥沙利铂的治疗方案。

2.2 过敏反应发生率、临床表现和转归

139 例患者中,共有 14 例发生过敏反应,发生率为 10.07%。主要过敏反应以一般症状和皮肤症状多见(Table 2)。过敏反应主要表现为颜面潮红(5 例)、皮疹(3 例)、胸闷气急(3 例)、心悸(3 例)、寒颤(2 例)、发热(2 例)等。本组奥沙利铂引起的过敏反应中,表现为 I~II 度过敏反应有 12 例(86.33%),1 例患者出现意识改变,另 1 例患者出现高血压危象。所有患者经过停药、地塞米松、抗组胺类药物治疗后上述过敏反应基本能缓解,无相关死亡事件的发生。过敏反应发生的中位时间为静滴奥沙利铂后 30min(10~240min)。首次奥沙利铂过敏反应所在中位周期数为 7 次(1~18 次),累积使用奥沙利铂总量的中位数为

Table 1 Clinical characteristics of 139 patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin

Features		n (%)
Age(years)		63.39(32~82)
Sex	Male	78 (56.12%)
	Female	61 (43.88%)
Prior history of allergy	Antibiotics	7 (5.04%)
	Cisplatin	1 (0.72%)
Type of cancer	Colon	90 (64.75%)
	Rectum	49 (32.25%)
Interval of chemotherapy	Biweekly	82 (59.00%)
	Triweekly	57 (41.00%)
Purpose of chemotherapy	Adjuvant	60 (43.17%)
	Palliative	79 (56.83%)
Chemotherapy regimen	XELOX	24 (17.27%)
	FOLFOX4	69 (49.64%)
	FOLFOX6	19 (13.67%)
	Others	27 (19.42%)
Premedication	Serotonin antagonist	139 (100.00%)
	Dexamethasone	20 (14.39%)
	Histamine-2 antagonist	3 (2.16%)

775mg(150~3 900mg)。2 例发生重度反应的患者以及 7 例轻度反应的患者未再使用奥沙利铂。余下 5 名患者中,1 例患者在预防使用激素类药物下未再出现过敏反应。另外 2 例患者每次均有轻度皮疹和发热,但未发生严重过敏反应。1 例患者因奥沙利铂疗效显著继续坚持使用奥沙利铂 3 次, 每次均使用地塞米松、抗组胺类药物, 控制减慢奥沙利铂滴注时间, 但是过敏反应发生时间一次比一次提早,第 3 次在静滴开始后半小时后终止了药物使用。另 1 例患者首次发生过敏发生在化疗结束后,表现为面部、胸背部、脚底粟粒样暗红色皮疹,伴有瘙痒,药物治疗后皮疹消退。第 2 次化疗时,虽预防用药,延长奥沙利铂输注时间,但患者在奥沙利铂滴注 75mg 时出现症状加重,表现为面色潮红、胸闷气喘、双手僵直感、酒醉感,予以停用药物。第 3 次继续尝试使用,奥沙利铂滴注 30mg 后患者再次出现了手部僵直以及肿胀,予以停药。

2.3 奥沙利铂过敏反应的危险因素分析

本研究采用 Logistic 回归分析奥沙利铂过敏的高危因素(Table 3)。接受奥沙利铂姑息化疗的患者更容易发生过敏反应 (OR = 5.186,95%CI:1.240~21.697)。化疗次数大于 6 次的患者较化疗次数≤6 次的患者发生过敏反应的风险增高 (OR=4.130,95% CI:1.132~15.073)。调整性别、年龄、奥沙利铂用量、奥沙利铂使用间期因素、地塞米松的使用,化疗目的和化疗次数为奥沙利铂过敏反应发生的独立危险因素。

3 讨 论

奥沙利铂目前广泛应用于治疗结直肠癌等恶性肿瘤。过敏反应是导致其停用的主要原因之一。本组研究显示过敏反应发生率为 10.07%,与既往研究报道相符(3.6%~25%)^[1-3]。主要过敏反应以一般症状、皮肤症状多见,大部分症状较轻,主要表现为皮肤潮红和皮疹,这与其他研究相似^[1-5]。

本组的过敏反应多发生在多次使用奥沙利铂后(过敏的中位疗程为第 7 程),发生较为迅速,经过处理后症状消失也较快,具有典型的 I 型超敏反应的特

Table 2 Manifestations of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions

Symptoms		n (%)
Cutaneous	Rash	3(8.11%)
	Urticaria	5(13.51%)
Digestive	Nausea/vomiting	2(5.41%)
	Diarrhea	1(2.70%)
Neurologic	Tingling sense	1(2.70%)
	Dizziness	1(2.70%)
	Tongue fuzzy	1(2.70%)
Respiratory	Cyanosis	1(2.70%)
	Chest tightness and wheezing	3(8.11%)
Cardiovascular	Hypertension	1(2.70%)
	Palpitation	3(8.11%)
Generalized	Fever	2(5.41%)
	Sweating	2(5.41%)
	Rigors	2(5.41%)
	Chilly	1(2.70%)
	Stuffy nose, runny nose	2(5.41%)
	Pharyngeal itching	2(5.41%)
	Facial edema	2(5.41%)
	Fatigue	2(5.41%)
	I ~ II	12(86.33%)
	III ~ V	2(14.39%)

征。多数研究认为奥沙利铂过敏与 I 型超敏反应有关^[6,7]。亦有研究认为与 II 型超敏反应有关^[8-10]。Bautista 等^[9]报道了 1 例急性血小板减少性免疫反应, 患者在第 11 次 FOLFOX4 辅助化疗后出现 I 度鼻出血和口腔出血。第 12 次化疗后患者出现皮下出血、血小板下降。医疗专家给予皮质类固醇激素治疗后患者血小板上升。Petit-Laurent 等^[11]报道 1 例 56 岁女性患者 在第 4 次奥沙利铂化疗后 8 天出现全身皮疹伴瘙痒,服用激素和抗组胺类药物 4 天后患者皮疹改善。该患者点刺试验和皮内实验显示阴性, 但第 2 天出现延迟性皮疹, 研究人员认为这是由于免疫循环复合物引起的的 III 型超敏反应。另外少数研究人员^[12]认为奥沙利铂可能作为超抗原引起 T 细胞的增殖活化,继而释放细胞因子 IL-6、TNF 等所致。

本组过敏反应多出现在患者多次化疗后, 及时

Table 3 Risk factors of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions

Features	Crude OR(95%CI)	P	Adjusted OR(95%CI)	P
Age(years)				
<65	1.000	0.715	1.000	0.290
≥65	0.813(0.266~2.478)		0.499(0.138~1.806)	
Sex				
Male	1.000	0.231	1.000	0.429
Female	0.477(0.142~1.603)		0.578(0.149~2.248)	
Chemotherapy				
Adjuvant	1.000	0.032	1.000	0.024
Palliative	5.364(1.153~24.959)		5.186(1.240~21.697)	
Infusion dose(mg/m ²)				
>90	1.000	0.492	1.000	0.501
≤90	1.482(0.483~4.550)		1.787(0.329~9.706)	
Interval of chemotherapy				
Triweekly	1.000	0.324	1.000	0.435
Biweekly	0.543(0.162~1.827)		0.497(0.086~2.876)	
Total of chemotherapy course				
≤6	1.000	0.037	1.000	0.032
>6	3.627(1.078~12.203)		4.130(1.132~15.073)	
Dexamethasone				
No	1.000	0.045	1.000	0.122
Yes	0.337(0.117~0.974)		0.405(0.128~1.275)	

停药观察及对症后可得到缓解,在后续治疗前,预防使用抗过敏药物可以使部分患者减轻过敏反应的严重程度。但对于已经发生过严重过敏反应的患者如坚持使用,过敏反应可能提早发生,程度可能加重甚至威胁生命,换用其他药物或许是更好的选择。

研究认为年轻患者、女性、多次使用奥沙利铂的患者、大剂量使用奥沙利铂、奥沙利铂补救化疗以及低剂量使用地塞米松的患者可能与过敏反应有关^[2-5]。本组资料显示化疗目的、化疗次数是奥沙利铂过敏反应发生的独立危险因素。多次使用奥沙利铂化疗的患者(大于6次以上)容易发生过敏反应,这与其他研究相似^[3]。本组资料显示采用奥沙利铂姑息化疗容易发生过敏反应,其原因可能如下:①部分患者曾接受其他药物治疗,比如先前曾接受卡铂、顺铂或其他化疗药物。本研究中有1例既往曾采用顺铂化疗发生过敏的患者,奥沙利铂化疗后发生了与顺铂过敏表现相似的面部潮红、心悸等反应。铂类药物是否存在交叉反应待进一步研究。另外Siu等^[13]认为在FOLFOX之前接受过其他药物化疗是奥沙利铂过敏的危险因素。其他化疗药物或者中成药等是否影响奥沙利铂的过敏反应有待进一步研究。②日本

研究学者^[14]认为停用奥沙利铂治疗一段时间后再次采用该药治疗的患者更易发生过敏反应。本研究中部分患者先前一线接受奥沙利铂化疗,疾病进展后出于各种考虑再次采用奥沙利铂化疗。这种情况下是否更容易激发过敏反应需进一步研究。Kidera等^[15]认为使用高剂量地塞米松的患者发生奥沙利铂的概率较低。本组资料显示地塞米松的使用在单因素分析中存在统计学差异。本组研究为回顾性研究,存在局限性。临床医生虽采用地塞米松预防恶心呕

吐,但是具体剂量、使用时间、是否每次化疗均使用等无法统一量化,故激素类药物是否可减少奥沙利铂过敏发生评估受限。

总之,本组资料的结果显示奥沙利铂的过敏反应发生率为10.07%。较常见过敏反应表现皮肤潮红和皮疹,以Ⅰ、Ⅱ度过敏反应多见,Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ度过敏反应少见。化疗次数、化疗目的与奥沙利铂过敏发生有关。

参考文献:

[1] Andre T,Boni C,Mounedji-Boudiaf L,et al. Oxaliplatin, fluorouracil,and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. N Engl J Med,2004,350(23):2343-2351.

[2] Shao YY,Hu FC,Liang JT,et al. Characteristics and risk factors of oxaliplatin-related hypersensitivity reactions[J]. J Formos Med Assoc,2010,109(5):362-368.

[3] Polyzos A,Tsavaris N,Gogas H,et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience[J]. Oncology,2009,76(1):36-41.

[4] Mi-yeong Kim,Sung-yoon Kang,Suh-Young,et al.Hypersensitivity reactions to oxaliplatin:clinical features and risk factors in Koreans[J].Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(4):

- 1209-1215.
- [5] Kim BH, Bradley T, Tai J, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review[J]. *Oncology*, 2009, 76(4):231-238.
 - [6] Morgan JS, Adams M, Mason MD. Hypersensitivity reactions to carboplatin given to patients with relapsed ovarian carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 1994, 30A(8):1205-1206.
 - [7] Koren C, Yerushalmi R, Katz A, et al. Hypersensitivity reaction to cisplatin during chemoradiation therapy for gynecologic malignancy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(6):625-626.
 - [8] Bajetta E, Pietrantonio F, Di Bartolomeo M, et al. Acute immune-mediated thrombocytopenia due to oxaliplatin administration: a case report[J]. *Tumori*, 2010, 96(1):154-156.
 - [9] Bautista MA, Stevens WT, Chen CS, et al. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3:12.
 - [10] Mason JM, Rees G. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 17(4):433-435.
 - [11] Petit-Laurent F, Conroy T, Krakowski I, et al. Delayed urticaria with oxaliplatin[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24(8-9): 851-852.
 - [12] Santini D, Tonini G, Salerno A, et al. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(1):132-133.
 - [13] Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2):259-261.
 - [14] Yukiko M, Takafumi N, Toshiyuki K, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX[J]. *Oncology*, 2010, 79(1-2):136-143.
 - [15] Kidera Y, Satoh T, Ueda S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(3):244-249.

第六届浙江省抗癌协会抗癌药物专业委员会 2013 年继续教育项目预告

1. 项目名称:抗肿瘤药物研究新趋向与肿瘤个性化药物治疗论坛

2. 会议时间与地点:10 月 25 日~27 日 杭州

3. 主办单位:浙江省抗癌协会

承办单位:浙江省肿瘤医院 肿瘤学杂志社

4. 继续教育内容:本次研讨会主题为“抗肿瘤新药研发与个体化治疗最新进展”。届时,将邀请国内外著名的专家作前沿性的大会报告,从基础研究、转化医学研究、临床研究三个层面探讨肿瘤药物研发、肿瘤标志物和个性化治疗的新进展、新技术以及新成果,探索肿瘤个体化药物治疗的新模式。

5. 征文内容与要求

征文内容:抗肿瘤药物新通路与新靶点;抗肿瘤新药的研发;肿瘤标志物与肿瘤个性化药物治疗;基因向导与肿瘤个性化治疗;肿瘤个性化药物治疗的临床实践等相关内容。

征文要求:相关学术论文提交全文的同时请附 500~800 字中文摘要。首页请注明第一作者姓名、单位、科室、地址、邮编、联系电话等,邮件主题请标注“抗肿瘤药物研究新趋向与肿瘤个性化药物治疗论坛”投稿,所有投稿论文均将编入大会论文集,并将评选优秀论文给予一定的奖励,并刊登于《中国肿瘤》、《肿瘤学杂志》。

征文方式:征文截止日期:2013 年 9 月 30 日,投稿请通过电子邮件提交,文稿请以附件形式发送至 leofang6000@gmail.com;联系人:方罗,童莹慧;联系电话:0571-88122114。

6. 学分授予:对全程参会者经考试合格,将授予省级 I 类继续教育学分 5 分。