

多靶点分子靶向药的皮肤不良反应与干预措施

王今^a, 梁琳^a, 杜瀛瀛^b

(安徽医科大学第一附属医院, a 放疗科, b 肿瘤科, 合肥 230022)

【摘要】 目的 观察分析口服多靶点分子靶向药物的肿瘤患者的皮肤不良反应, 提出预防和干预措施。**方法** 收集并分析安徽医科大学第一附属医院肿瘤科 2006 年 8 月至 2017 年 1 月期间, 口服索拉非尼、舒尼替尼、阿帕替尼出现皮肤毒性的 46 例患者的临床资料。**结果** 手足综合征、皮肤干燥、脱屑、斑丘疹、皮肤色素改变、毛发色素减退等是多靶点分子靶向药的常见皮肤不良反应, 并针对性进行药物治疗和健康教育。**结论** 早期针对多靶点分子靶向药物的皮肤不良反应进行药物治疗和健康教育, 可以改善患者生活质量, 提高用药依从性。

【关键词】 抗肿瘤药/副作用; 皮肤表现; 分子靶向治疗; 毒性作用

中图分类号: R979.1 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.035

Prevention and intervention for skin adverse effects in multi-target molecular targeted drugs treatment

Wang Jin^{*}, Liang Lin, Du Yingying(^{*} Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Du Yingying, Email: duyingying@126.com

【Abstract】 Objective To observe the skin adverse effects of oral multi-target molecular targeted drugs in tumor patients, and to provide prevention and intervention measures. **Methods** To collect and analyze the clinical data of 46 patients with skin toxicity of oral sorafenib, sunitinib and apatinib from August 2006 to January 2017 in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. **Results** Hand-foot syndrome, dry skin, desquamation, rash, skin pigmentation, hair hypopigmentation and so on were common skin adverse reactions of multi-target molecular targeting drugs. **Conclusion** Importance of early health interventions multi-target molecular targeted skin adverse drug reactions can improve the quality of life of patients and improve medication compliance.

【Key words】 Antineoplastic agents/adverse effects; Skin manifestations; Molecular targeted therapy; Toxic actions

口服小分子多靶点类分子靶向药物在临床应用越来越广泛, 目前常用的有索拉非尼、舒尼替尼和阿帕替尼等。索拉非尼和舒尼替尼都是口服的小分子多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 具有抑制肿瘤血管生成和抗肿瘤细胞生长的双重作用。前者用于晚期肾癌、肝癌的治疗, 后者用于治疗晚期胃肠间质瘤、肾癌和胰腺神经内分泌瘤。作用于血管内皮生长因子受体家族(VEGFR)的阿帕替尼, 是 VEGFR2 的酪氨酸激酶抑制剂, 用于晚期胃癌的三线治疗^[1]。与传统细胞毒类化疗药物相比, 受体酪氨酸激酶抑制剂非特异性毒性明显减少。但由于这类药物作用的靶点在皮肤组织常常大量表达^[2-3], 抑制这些靶点后可能导致汗腺导管的病生理改变^[4]、阻断皮下毛细血管的修复机制^[5], 引起血管退行和继发血管修复

能力下调等^[6], 因此其皮肤不良反应常见。

本文收集了该类 46 例患者临床资料, 观察并分析口服多靶点分子靶向药物的肿瘤患者的皮肤不良反应情况, 提出干预措施, 以期改善患者生活质量, 提高用药依从性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 8 月至 2017 年 1 月期间我院肿瘤科三种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂治疗后出现皮肤毒性的 46 例患者临床资料, 使用的药物情况见表 1。

46 例出现皮肤不良反应的患者均为病理明确诊断的转移性恶性肿瘤患者。患病及用药情况见表 2。

1.2 治疗方法 索拉非尼每日 2 次, 每次 400mg;

作者简介: 王今, 副主任护师, Email: 78538962@qq.com

通信作者: 杜瀛瀛, 副主任医师, Email: duyingying@126.com

表 1 常用多靶点酪氨酸激酶抑制剂

药物名称	靶点	适应证	上市时间 (年)
索拉非尼	CRAF、BRAF、c-Kit、FLT3、VEGFR、PDGFR	晚期肝癌、肾癌	2005
舒尼替尼	PDGFR、VEGFR、FLT3、CSF-1R、Kit、Ret	晚期肾癌、晚期胃肠间质瘤、胰腺神经内分泌癌	2006
阿帕替尼	VEGFR1、2、3	晚期胃癌	2014

表 2 46 例患者的患病情况及应用药物名称(例)

用药名称	例数	性别		肿瘤类型			
		男	女	肝癌	肾癌	胃癌	其他实体瘤
索拉非尼	23	19	4	16	7	0	0
舒尼替尼	8	8	0	0	8	0	0
阿帕替尼	15	13	2	0	0	9	6

舒尼替尼每次 50 mg, 每日 1 次, 服药 4 周, 停药 2 周; 而阿帕替尼起始剂量为 500 mg, 每日 1 次。

1.3 评价标准 按照美国国立癌症研究所不良事件(NCI-CTCAE 4.0)标准评估皮肤毒性。上述三种药物涉及的相关皮肤不良反应包括脱发、皮肤干燥、指甲改变、手足皮肤综合征、斑丘疹、皮肤色素变化等。

2 结果

46 例多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂治疗发生皮肤不良事件的情况见表 3。

表 3 46 例患者皮肤不良反应发生情况[例(%)]

用药名称	例数	手足综合征		皮疹		其他(干燥、色素改变)	
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1~2级	3~4级
索拉非尼	23	17(73.9)	2(8.7)	16(69.6)	0(0.0)	5(21.7)	0(0.0)
舒尼替尼	8	3(37.5)	2(25.0)	6(75.0)	0(0.0)	7(87.5)	0(0.0)
阿帕替尼	15	2(13.3)	0(0.0)	3(20.0)	0(0.0)	4(26.7)	0(0.0)

手足综合征为治疗过程中最常见的皮肤不良反应, 一般在治疗后 2 周左右出现。本组患者中有 56.52% (26/46) 发生足麻木感、烧灼感、红斑肿胀, 严重者伴有黄色浆液性渗出。其中 1 级和 2 级患者继续原剂量给药, 手足皮肤损害呈现出“潮汐式”加重与缓解的特点; 3 级以上患者经药物减量和对症支持治疗后均好转。阿帕替尼治疗组中仅有 2 例 (13.3%) 患者出现了 1 级手足综合征, 在 3 种药物中不良反应最轻。

在 8 例使用舒尼替尼治疗的肾癌患者中, 有 4 例出现皮肤黄染, 伴有毛发褪色。

皮疹是使用酪氨酸激酶抑制剂后另一种较为常

见的皮肤不良反应, 用药后有 25 例患者出现皮疹, 发生部位以胸背部多见, 皮疹通常出现在开始治疗的 2~3 周内。多数表现为 1 级, 未予以特殊处理, 可以自行消退。仅有 1 例索拉非尼治疗肾癌患者观察到 2 级斑丘疹。未观察到用药后患者指甲、口腔黏膜等改变。

3 讨论

对于出现手足综合征的患者, 建议自治疗开始后, 穿舒适宽松的衣物和鞋子, 防止足部受压, 使用润肤霜或润滑剂, 避免皮肤过冷过热的刺激, 避免局部外伤^[7]。若已出现手足综合征, 症状初现时应当使用含 10% 尿素成分的油脂软膏或乳液, 芦荟乳膏等。部分合并有明显手足部疼痛的患者, 可以在医生指导下, 口服普瑞巴林和解热镇痛药, 如布洛芬、扑热息痛等^[8]。对于手足综合征轻度患者, 可以维持药物当前剂量; 对于手足综合征严重患者, 应由皮肤科医生评估, 并与肿瘤科医生协商是否减量或停药^[9]。

部分舒尼替尼治疗的肾癌的患者出现毛发褪色现象, 此为舒尼替尼所特有的皮肤不良反应^[10], 一般在停用舒尼替尼 2~3 周后逐步恢复^[11]。虽然这种改变不需要予以特殊治疗, 也不需要调整药物剂量, 但事先告知患者使用舒尼替尼可能会出现这种变化, 可以帮助患者增加治疗依从性。

对于使用多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂患者, 可出现干皮、瘙痒、水泡、蜕皮和皮肤角质局部增厚等不良反应^[12]。对于皮肤干燥合并瘙痒的患者, 温水沐浴后及时涂抹温和的润肤露, 如维生素 E 软膏, 局部瘙痒严重者每晚口服 10 mg 氯雷他定可以改善患者症状, 一般 1~2 周内患者自我感觉症状缓解^[13]。

多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂的皮肤不良反应与其抑制 VEGFR、血小板衍生生长因子受体功能, 损害真皮层血管功能及其修复过程, 导致过量的药物残留在皮肤组织中发生毒性反应相关。严重的手足皮肤反应, 不仅影响患者生活质量, 甚至可能导致治疗中断, 从而影响抗肿瘤治疗效果, 因此应引起医务人员的高度重视。随着阿昔替尼、瑞戈非尼等新的口服多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂不断上市, 使用此类药物的患者越来越多, 重视此类药物皮肤毒性的预防和严重程度评估, 重视患者的健康教育和心理疏导, 有利于减轻皮肤不良反应, 改善生活质量, 提高用药依从性, 进而

增加抗肿瘤治疗效果。

参考文献

- [1] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13):1448-1454.
- [2] LEE WJ, LEE JL, CHANG SE, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib[J]. Br J Dermatol, 2009, 161(5):1045-1051.
- [3] JIN LI, SHUKUI QIN, JIANMING XU, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase ii trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26):3219-3225.
- [4] CHU D, LACOUTURE ME, FILLOS T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Oncol, 2008, 47(2):176-186.
- [5] NAKANO K1, KOMATSU K, KUBO T, et al. Hand-foot skin reaction is associated with the clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(10):1023-1029.
- [6] BLANCHET B, BILLEMONT B, BARETE S, et al. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(2):275-287.
- [7] 杨丹丹, 张瑞涛. 酪氨酸激酶抑制剂皮肤毒性研究及护理进展[J]. 护理研究, 2016, 30(29):3604-3605.
- [8] 王芳, 唐旭华, 周晖. 分子靶向抗肿瘤药物的皮肤不良反应及处理[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(7):519-523.
- [9] LEE JH, CHUNG YH, KIM JA, et al. Genetic predisposition of hand-foot skin reaction after sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2013, 119(1):136-142.
- [10] MCLELLAN B, KERR H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib[J]. Dermatol Ther, 2011, 24(4):396-400.
- [11] MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLITZ LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72(2):203-218.
- [12] EABY-SANDY B, GRANDE C, VIALE PH. Dermatologic toxicities in epidermal growth factor receptor and multikinase inhibitors[J]. Adv Pract Oncol, 2012, 3(3):138-150.
- [13] RANDRUP HANSEN C, GRIMM D, BAUER J, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):E461.

(收稿日期:2017-05-16)

关于《中国临床保健杂志》变更页码及定价的通知

《中国临床保健杂志》是国内外公开发行的中国科技核心期刊。随着本刊学术影响力逐年上升,来稿量不断增多。为了满足广大读者、作者阅读和发表文章的需求,保证期刊内容的时效性,经本刊编委会研究并报主办单位同意和安徽省新闻出版广电局备案,从2017年第4期起,《中国临床保健杂志》每期页码由原来的112页增加至144页,每期定价由原来的9元变更为12元,开本仍为大16开,刊期仍为双月刊。特此通知。

《中国临床保健杂志》编辑部