

中图分类号: R969.3; R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0143-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.033



临床药师参与1例卡培他滨致晚期乳腺癌患者 手足综合征治疗实践*

王威威¹, 张羽瑶², 王家玉¹, 陈琳^{1△}

(1. 重庆市妇幼保健院·重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆 400010; 2. 重庆北部宽仁医院, 重庆 401121)

摘要:目的 探讨临床药师在抗肿瘤药物所致药品不良反应(ADR)临床治疗中的作用。方法 临床药师参与1例晚期乳腺癌患者手足综合征(HFS)的临床诊疗过程,通过查阅相关指南与文献,结合患者用药史,协助医师分析与判断可能导致HFS的药物,利用诺氏不良反应评估量表进行量化评估,提出合理的干预措施与个体化的抗肿瘤药物治疗方案。结果 临床药师分析患者HFS与卡培他滨的使用“很可能相关”(诺氏不良反应评估量表评分为7分),ADR等级为3级,建议患者本化学药物治疗周期暂停使用卡培他滨,并口服塞来昔布胶囊(每次200 mg,每天2次)和外用尿素软膏(涂于患处,每天3次)对症治疗,HFS症状好转时可再次使用卡培他滨(减量25%)。医师采纳药师建议,患者ADR(HFS)等级降至1级,且后续治疗过程中HFS未加重。结论 临床药师通过参与抗肿瘤药物所致ADR的诊疗过程,可体现自身价值,保障临床用药的安全性与有效性。

关键词:卡培他滨;手足综合征;乳腺癌;临床药师;药学监护

Clinical Pharmacists' Participation in the Treatment of Advanced Breast Cancer with Hand - Foot Syndrome Induced by Capecitabine: A Case Report

WANG Weiwei¹, ZHANG Yuyao², WANG Jiayu¹, CHEN Lin¹

(1. Chongqing Health Center for Women and Children · Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010; 2. North - Kuanren General Hospital, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of adverse drug reactions (ADRs) induced by anti - tumor drugs. **Methods** Clinical pharmacists participated in the diagnosis and treatment of an advanced breast cancer patient with hand - foot syndrome (HFS). By referring to relevant guidelines and literature, clinical pharmacists assisted physicians in analyzing and determining the drugs that might induce HFS based on the patient' medication history, used the Naranjo adverse drug reaction probability scale for quantitative evaluation, proposed rational intervention measures and individualized anti - tumor drug treatment plan. **Results** Clinical pharmacists determined that the patient's HFS was probably induced by capecitabine (the Naranjo adverse drug reaction probability scale score was seven points), and it was considered an ADR of grade three. Clinical pharmacists suggested to suspend the use of capecitabine during this chemical drug treatment cycle, take Celecoxib Capsules orally (200 mg each time, twice a day) and use urea ointment externally (applied to the infected part, three times a day) for symptomatic treatment, and suggested that capecitabine can be used again when HFS symptoms improved, while the dose should be reduced by 25%. The physicians adopted the pharmacists' suggestions, then the patient's HFS improved to the ADR of grade one, and her HFS was not severer during subsequent treatment. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the diagnosis and treatment process of ADRs induced by anti - tumor drugs in multiple stages can reflect their value and ensure the safety and effectiveness of clinical medication.

Key words: capecitabine; hand - foot syndrome; breast cancer; clinical pharmacist; pharmaceutical care

卡培他滨代谢产物在肿瘤组织的分布浓度远高于正常组织^[1],相较于其他氟尿嘧啶类药物耐受性良好,目前已广泛用于乳腺癌、结直肠癌和胃癌的治疗^[2]。手足综合征(HFS)是卡培他滨常见的药品不良反应(ADR)(口服后发生率超过50%)^[3],主要表现为手足色素沉着、红斑、肿胀,严重者可伴有脱屑、水疱、溃烂、疼痛等,常导

致药品停用或减量,影响化学药物治疗(简称化疗)效果并降低患者生活质量,是卡培他滨的剂量限制性毒性反应^[4]。在此,结合临床药师参与的1例晚期乳腺癌患者使用卡培他滨后出现HFS的治疗实践,探讨卡培他滨导致HFS的机制、治疗策略及药学监护要点,以期为该ADR的临床管理提供参考。现报道如下。

*基金项目:重庆市妇幼保健院科研课题[2020YJQN04]。

第一作者:王威威,男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)634903830@qq.com。

△通信作者:陈琳,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)chenlin023023@163.com。

1 临床资料

患者,女,59岁,身高155 cm,体质量58 kg,体表面积1.54 m²。因“右乳浸润性癌术后复发转移2周期化疗后20天”于2022年3月15日入院。2020年7月,患者因“右乳包块”于外院就诊,病理穿刺提示右乳浸润性癌,同年8月于全身麻醉下行“右乳全切术+右侧腋窝淋巴结清扫术+皮瓣修复术”,术后病理回示:下切缘及皮下组织可见癌栓,脉管侵犯(+),神经侵犯(+),淋巴结转移(4/12);免疫组化提示:ER(+,20%),PR(-),Her2(-),K_i(+,40%),AR(-),SOX-10(-)、CK5/6(+),P63(-),GATA3(+),术后予ECT方案(表柔比星、环磷酰胺、紫杉醇)方案,具体为环磷酰胺900 mg、静脉滴注(ivgtt)、d₁+表柔比星150 mg、ivgtt、d₁,每3周1次(q3 w),共4周期,序贯多西他赛120 mg、ivgtt、d₁,q3 w,共4周期,2021年3月结束辅助治疗,其后口服依西美坦片25 mg,每日1次(qd)行内分泌治疗。2022年1月,患者复查提示,肿瘤复发伴肺转移,遂就诊于我院,更换为TX方案(紫杉醇、卡培他滨)行二线治疗,具体方案为白蛋白紫杉醇300 mg、ivgtt、d₁+卡培他滨1500 mg、口服、每日2次(bid)、d₁-d₁₄,q3 w,化疗期间使用西咪替丁、昂丹司琼止吐,多烯磷脂酰胆碱保肝、曲马多止痛。完成2周期上述方案治疗后患者疗效评估为病情稳定(SD)。第2周期化疗用药后约7 d,患者双手手指、双足脚趾开始出现肿胀、麻木感,伴轻微刺痛,未予特殊处理。患者本次为行第3周期化疗入院。患者确诊糖尿病2⁺年,平素口服二甲双胍缓释片控制血糖(效果尚可),否认高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)等病史,否认药物、食物过敏史,否认肿瘤家族史。

入院体格检查示,体温36.3℃,脉搏73次/分,呼吸频率21次/分,血压115/73 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),美国东部肿瘤合作组织(ECOG)体力状况(PS)评分为1分,疼痛数字评分法(NRS)评分为2分,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹,右乳缺如,右胸壁可见一约15 cm长手术疤痕,愈合良好,双下肺叩诊呈清音,听诊呼吸音稍低,可闻及少量湿罗音,双手指端和双足趾端红肿、麻木,双手指甲伴色素沉着(图1 A),双脚大拇趾趾甲脱落,其余趾甲增厚变形,双足足底皮肤干燥,伴脱皮,脚趾趾缝处开裂(图1 B),伴疼痛,影响走路。

实验室检查:入院当天血、尿、粪便常规及生化指标均正常。

入院诊断:右乳浸润性癌术后化疗后伴肺转移2周期化疗后;2型糖尿病。

2 治疗经过

患者入院后予甲钴胺片和维生素B₆片营养神经治



A. 双手指端肿胀,指甲色素沉着 B. 双足足底皮肤干燥、脱皮

图1 患者手部和足部皮损情况

A. Swollen fingertips and pigmented nails B. Dry pelma with desquamation

Fig. 1 Skin lesions on the patient's hands and feet

疗,地奥司明片改善循环,效果不佳。入院第3天,请皮肤科会诊,考虑为化疗药物所致皮炎,予枸地氯雷他定片、地奈德乳膏对症治疗,2 d后患者症状未见好转。入院第5天,请临床药师会诊,考虑为卡培他滨所致HFS,根据美国国立癌症中心常规不良事件评价标准(NCI-CTCAE)5.0版评估为3级,诺氏不良反应评估量表评分为7分(即卡培他滨的使用与HFS“很可能相关”,详细得分情况见表1),建议该化疗周期暂停使用卡培他滨片,并口服塞来昔布胶囊(每次200 mg,bid),外用尿素软膏(适量涂于患处,每天3次),医师采纳临床药师意见。患者入院时脚趾趾缝处已有开裂,加之本身有糖尿病,皮肤开裂处感染风险增大,应加强日常监护。因此,临床药师特别提醒医师和护士,应密切监测血糖,对皮肤开裂处予以清洁消毒。在住院期间,临床药师还对患者进行了如下用药及生活教育。1)因长期使用塞来昔布可导致心血管不良事件及消化道出血的发生,提醒患者在使用塞来昔布期间应密切监护是否出现胸闷、心慌、心悸、腹痛、黑便等情况;2)提示患者日常生活中避免剧烈运动、触碰尖锐物体等,做好手足部皮肤保湿,避免使用刺激性清洁用品。注意穿柔软、棉质袜子,穿宽松透气的鞋子等;3)糖尿病能导致末梢神经改变、下肢动脉供血不足,患者可出现足部麻木、疼痛、皮肤溃烂等,使HFS加重,故告知患者应严格控制血糖,并做好监测、记录,规律服用降糖药物,合理饮食与作息,适当锻炼。患者接受药师意见并执行。2022年3月22日,患者完成第3周期化疗,临床药师进行药学监护,患者未诉特殊不适,相关实验室检查指标未见明显异常,予以出院。嘱其出院后续用塞来昔布胶囊、尿素软膏(用量用法不变),并做好日常自我监护。

2022年4月17日,患者再次入院,临床药师随访,患者诉手指和脚趾肿胀、麻木感明显好转,趾缝开裂处逐渐愈合,疼痛明显减轻,HFS的ADR等级降至1级,临床药师建议可恢复卡培他滨治疗,并将给药剂量调整为约原剂量的75%,医师采纳药师意见。2022年4月20日,

表1 诺氏不良反应评估量表得分情况
Tab.1 Score of Naranjo adverse drug reaction probability scale

问题	选项			得分理由
	是	否	未知	
该ADR先前是否有结论性报告	+1分			卡培他滨说明书ADR有HFS
该ADR是否是在使用可疑药物后发生	+2分			使用卡培他滨后出现HFS
该ADR是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	+1分			停用卡培他滨,使用塞来昔布及尿素软膏后HFS减轻
该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现		-1分		患者在再次使用卡培他滨前已进行干预,HFS未重复出现
是否存在其他因素能单独引起该ADR	+2分			经分析后本病例中无引起HFS的其他因素
该ADR是否在使用安慰剂后重复出现			0分	未使用安慰剂,按未知评价
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度			0分	未检测血液或其他体液中的药物浓度,按未知评价
该ADR是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解	+1分			减少卡培他滨给药剂量后HFS减轻
患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似ADR		0分		患者使用卡培他滨第1周期未出现HFS
是否存在任何客观证据证实该ADR		+1分		患者手部和足部的病变
总分				7分

患者予TX方案行第4周期化疗,具体方案为白蛋白紫杉醇300 mg、ivgtt、d₁ + 卡培他滨1 000 mg、口服、d₁ - d₁₄, q3 w,化疗期间患者未诉特殊不适,予出院。1周后,临床药师电话随访,患者未诉HFS加重,顺利完成该周期抗肿瘤治疗。

3 讨论

3.1 HFS 出现原因分析

3.1.1 自身/疾病相关因素

患者近期无手、足外伤史;目前尚无文献报道乳腺癌可引起HFS;患者2型糖尿病病史2⁺年,可引发糖尿病周围神经病变(DPN),DPN通常始于双侧脚趾,逐渐蔓延至双脚和双下肢,随后可累及双上肢,典型表现为四肢麻木、刺痛和感觉异常,呈袜套和手套样分布,体格检查可见足部皮肤暗沉,皮温降低等^[5]。回顾该病例,患者的主要症状为手指和脚趾肿胀、麻木,无手套和袜套样分布,未累及四肢,足底皮肤色素沉着、皮温升高,双脚大拇趾趾甲脱落,趾甲增厚变形等,与DPN的典型症状不完全相符。因此,可暂时排除上述原因导致出现HFS的可能性。

3.1.2 药物相关因素

患者近期使用过的药物包括白蛋白紫杉醇、卡培他滨、曲马多、多烯磷脂酰胆碱、昂丹司琼和西咪替丁,查阅药品说明书和相关文献资料^[6-7],除卡培他滨外其余药物的皮肤ADR主要为皮疹(如荨麻疹),未见HFS的相关报道,故基本排除为上述药物导致的HFS。

卡培他滨是导致HFS的常见药物之一^[8],常在用药2~3周后出现,早期主要表现为手足部感觉迟钝、麻木,随后可出现明显的红斑区域,伴水肿、疼痛、干燥、脱皮等,严重者可出现皮肤溃烂^[4]。该患者HFS的出现时机和表现与文献报道相符,具有卡培他滨所致HFS

的典型特征,且经诺氏不良反应评估量表评估结果获得证实。

患者在完成第2周期TX方案化疗后出现相应症状且呈进行性加重,因白蛋白紫杉醇常见的ADR之一为化疗所致周围神经病变(CIPN),CIPN以感觉神经异常多见,通常表现为手部和足部感觉异常,如麻木、刺痛、触觉改变等^[9],而卡培他滨所致HFS也可导致手部和足部感觉迟钝和麻木等,故并不能判断患者肢端感觉异常是由白蛋白紫杉醇还是卡培他滨导致的,也不能排除白蛋白紫杉醇所致CIPN和卡培他滨所致HFS的叠加效应。

3.2 HFS 的治疗

根据NCI-CTCAE 5.0版,HFS的ADR等级可分为3级,1级为无痛性轻微皮肤改变或皮炎,如红斑、水肿或过度角化;2级为痛性皮肤改变,如皮肤剥落、水泡、出血等,影响工具性日常生活;3级为重度皮肤改变伴疼痛,如水肿、皲裂、过度角化等,可影响生理性日常生活活动。结合该患者此次入院时表现及NRS评分(2分,影响走路),评估为3级。

对于卡培他滨所致HFS最有效的治疗措施是根据HFS的严重程度分级和出现次数暂停给药或调整给药剂量的,症状可在1~2周后缓解^[10]。回顾该病例,患者此次为第1次出现3级HFS,应暂停使用卡培他滨,待恢复至1级及以下方可恢复用药。

尽管卡培他滨导致HFS的机制尚未完全阐明,但大量研究表明环氧合酶(COX)介导的炎性反应与卡培他滨所致HFS密切相关,该观点认为HFS是由卡培他滨或其代谢物直接或间接地触发手掌或足底过度表达COX-2而引起的炎性反应^[11],显微镜下观察可见HFS组织白细胞浸润、血管扩张和水肿^[12],基于该理论,

COX-2抑制剂塞来昔布被用于预防和治疗HFS。一项前瞻性Ⅲ期随机对照研究(RCT)探索了塞来昔布治疗卡培他滨所致HFS的疗效,与对照组相比,塞来昔布组中1级和2级HFS的发生率均显著降低(57.4%比74.6%, $P=0.034$;14.7%比29.6%, $P=0.035$)^[13]。一项纳入了10项临床研究的Meta分析结果显示,口服塞来昔布(每次200~400 mg,每日2次,持续12~18周)可显著降低中至重度HFS的风险[$OR=0.39$,95% $CI(0.20,0.73)$, $P=0.003$]^[14]。此外,已有多个临床研究结果表明,与安慰剂组相比,每日使用2次尿素软膏不仅能有效预防HFS发生,还可提升患者的生活质量^[15-16]。基于上述研究结果,2020年欧洲肿瘤内科学会《抗肿瘤药物皮肤毒性管理指南》推荐口服塞来昔布和外用尿素预防和治疗卡培他滨所致HFS^[17]。

因HFS引起的掌跖胀痛与维生素B₆缺乏导致的肢端疼痛在临床表现上有相似之处,故维生素B₆曾被长期经验性用于预防和治疗HFS^[18],但近年来多个RCT研究表明,与安慰剂组相比,预防性使用维生素B₆并不能降低卡培他滨相关HFS的发生率及严重程度^[19-20]。Meta分析结果也证实,现有证据不足以支持维生素B₆能预防卡培他滨导致的HFS^[21-22],故不推荐使用维生素B₆防治HFS。

3.3 临床药师的作用

由于卡培他滨口服剂型的特点,绝大多数患者多数时候在院外服药,不利于及早发现和管理HFS,HFS虽不会危及患者生命,但常导致减量或停药,影响治疗效果,降低患者的用药依从性和生活质量,因此防治卡培他滨所致HFS具有重要意义。本病例中,临床药师根据药学专业知识,分析患者出现HFS的原因并提出应对措施,避免患者皮损进一步加重,在治疗期间对患者开展用药教育和生活指导,体现了临床药师在实践中与医师密切配合,为患者提供个体化不良反应管理的重要性。

参考文献

- [1] LAM SW, GUCHELAAR HJ, BOVEN E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 9-22.
- [2] TIMMERS L, BOONS CC, MANGNUS D, et al. Adherence and Patients' Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 310.
- [3] SAIF MW. Capecitabine and hand-foot syndrome [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(2): 159-169.
- [4] NIKOLAOU V, SYRIGOS K, SAIF MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(12): 1625-1633.
- [5] ZIEGLER D, TESFAYE S, SPALLONE V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 186: 109063.
- [6] TANG LC, WANG BY, SUN S, et al. Higher rate of skin rash in a phase II trial with weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel and cisplatin combination in Chinese breast cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 232.
- [7] BURSZEJN AC, TRÉCHOT P, CUNY JF, et al. Cutaneous adverse drug reactions during chemotherapy: consider non-antineoplastic drugs [J]. *Contact Dermatitis*, 2008, 58(6): 365-368.
- [8] GRESSETT SM, STANFORD BL, HARDWICKE F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2006, 12(3): 131-141.
- [9] BRADY BL, LUCCI M, WILSON K, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in metastatic breast cancer patients initiating intravenous paclitaxel/nab-paclitaxel [J]. *Am J Manag Care*, 2021, 27(1 Spec. No.): SP37-SP43.
- [10] ABUSHULLAIH S, SAAD ED, MUNSELL M, et al. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(1): 3-10.
- [11] LOU Y, WANG Q, ZHENG J, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome [J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(10): 1591-1601.
- [12] LASSERE Y, HOFF P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda) [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2004, 8(Suppl 1): S31-S40.
- [13] ZHANG RX, WU XJ, WAN DS, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1348-1353.
- [14] MACEDO LT, LIMA JP, DOS SANTOS LV, et al. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(6): 1585-1593.
- [15] WOLF SL, QIN R, MENON SP, et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5182-5187.
- [16] LEE YS, JUNG YK, KIM JH, et al. Effect of urea cream on sorafenib-associated hand-foot skin reaction in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomised, double-blind controlled study [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 19-27.
- [17] LACOUTURE ME, SIBAUD V, GERBER PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 157-170.