



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.06

文章编号: 2095-1264(2023)06-0693-09

妇科恶性肿瘤紫杉醇化疗所致过敏反应诊治的 中国专家共识(2023 年版)

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

摘要: 紫杉醇类已广泛应用于妇科恶性肿瘤的化疗。过敏反应是紫杉醇化疗过程中的常见不良反应, 严重者甚至会危及患者生命。预防紫杉醇过敏、及时诊断并给予规范治疗, 对于提高妇科肿瘤治疗效果、降低患者死亡风险具有重要意义。本共识对紫杉醇化疗过敏反应的分级、诊断、治疗及预防等方面的内容进行了制定, 旨在为妇科恶性肿瘤紫杉醇化疗所致过敏反应的规范化预防和诊治提供参考。

关键词: 妇科肿瘤; 紫杉醇; 过敏反应; 治疗; 预防; 专家共识

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A

China expert consensus on diagnosis and treatment of hypersensitivity reaction induced by paclitaxel chemotherapy for gynecological malignant tumors (2023 edition)

The Chinese Gynecologic Cancer Society (CGCS) of China Anti-Cancer Association, The Gynecologic Oncology Group of Minimally-Invasive and Noninvasive Medicine Committee of the Chinese Medical Doctor Association

Abstract: Paclitaxel has been widely used in chemotherapy of gynecological malignant tumors. Hypersensitivity reactions to paclitaxel are common complications during its treatment, which can endanger the life of patients in severe cases. Therefore, prevention of paclitaxel-induced hypersensitivity reactions, timely diagnosis and standardized treatments are important to improve the overall efficacy of paclitaxel antitumor therapy and to reduce the risk of mortality. This consensus has formulated the grading, diagnosis, treatment, and prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel chemotherapy, in order to provide reference for the standardized prevention and diagnosis and treatment of hypersensitivity reactions caused by paclitaxel chemotherapy for gynecological malignant tumors.

Keywords: Gynecologic tumors; Paclitaxel; Hypersensitivity reactions; Treatment; Prevention; Expert consensus

前言

紫杉醇(paclitaxel)是一种高效抗肿瘤药物, 已被广泛应用于多种妇科恶性肿瘤的治疗。紫杉醇联合铂类药物的化疗方案是上皮性卵巢癌(包括输卵管癌及原发性腹膜癌)、子宫内膜癌、宫颈癌全身治疗的首选方案。紫杉醇引起的不良反应常累及消化系统、骨髓造血系统、心血管系统、神经系统等。过敏反应是紫杉醇类药物的常见不良反应之一, 表现为发热、皮疹、荨麻疹、气道痉挛、呼吸困难等, 严重者可出现血流动力学不稳定、休克甚至危

及生命。鉴于此, 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会、中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组根据国内外最新循证医学证据, 结合国内外临床实践经验, 撰写并形成本共识, 以期对妇科恶性肿瘤紫杉醇化疗所致过敏反应的预防和规范化诊治提供专业指导意见。本共识主要针对目前国内上市的紫杉醇制剂, 包括紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 重点阐述紫杉醇注射液输注过程中发生过敏反应的机制、临床表现、诊断及处理等内容。共识推荐级别及意见见表1。

1 紫杉醇类药物剂型及作用机制

紫杉醇是一种天然化合物,最早由 Wani 等^[1]于 1971 年从短叶红豆杉属植物的树皮中分离得到,自 1992 年美国食品药品监督管理局批准上市以来,已广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗。紫杉醇难溶于水,需借助聚氧乙烯蓖麻油与无水乙醇的混合溶媒来增加水溶性,但聚氧乙烯蓖麻油在体内降解时会释放组胺,导致患者出现不同程度的过敏反应。为了降低药物毒性,提高疗效,近年来陆续开发了紫杉醇的新剂型,包括注射用紫杉醇脂质体和注射用紫杉醇(白蛋白结合型),并已在临床广泛应用。注射用紫杉醇脂质体是由磷脂、胆固醇等构成的类似于细胞膜磷脂双分子层结构的脂质体包载紫杉醇,可改善溶解性,降低过敏反应^[2]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)是一种新型紫杉醇制剂,使用人血清白蛋白将疏水性的紫杉醇分子包裹在约 130 nm 的颗粒中,克服了紫杉醇难溶于水的缺点,无需使用溶剂。此外,白蛋白可通过与 gp60 受体结合等途径增加紫杉醇在肿瘤组织中的摄取,增强药物的跨内皮转运,提高肿瘤组织内紫杉醇的浓度,进而提高其抗肿瘤活性^[3-4]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)过敏反应少见,用药前无需预处理,输注时间短,临床使用方便。3 种紫杉醇剂型的特点总结见表 2。

目前普遍认为,紫杉醇的主要抗肿瘤机制是抑制细胞有丝分裂。微管是所有真核细胞中构成细

胞骨架的成分,也是细胞分裂过程中组成纺锤体的重要成分。微管蛋白分为 α 、 β 两个亚单位,每个亚单位的分子量约为 50~60 kDa。正常情况下,微管和微管蛋白二聚体处于动态平衡,紫杉醇通过诱导和促进微管蛋白聚合并抑制其生理性解聚而抑制纺锤丝与纺锤体形成,从而将肿瘤细胞周期阻断于 G₂ 晚期及 M 期,阻碍肿瘤细胞复制,使肿瘤细胞因无法继续分裂而死亡^[5-7]。另外,紫杉醇具有免疫调节功能,作用于巨噬细胞的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体,促使其释放 TNF- α 、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、干扰素 α (interferon α , IFN- α)、IFN- β ,对肿瘤细胞起到杀伤和抑制作用^[8-9]。

2 紫杉醇在妇科恶性肿瘤化疗中的应用

结合美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南和中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会制定的卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈癌的诊断与治疗指南,紫杉醇在常见妇科恶性肿瘤中的具体应用见表 3^[10-13]。

3 紫杉醇化疗过敏反应的定义和分级

紫杉醇过敏反应是指在紫杉醇输注过程中出现的一系列药物不良反应,大多症状较轻,如皮肤瘙痒、潮红等,但也可发生严重症状,如呼吸困难、弥漫性荨麻疹、血压变化等,严重者可导致死亡。

表 1 专家共识推荐级别和意义

Tab. 1 Expert consensus recommendation levels and implications

推荐级别	意义
1 类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3 类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见有明显分歧

表 2 紫杉醇的剂型及相关参数

Tab. 2 Dosage form and related parameters of paclitaxel

药品种类	主要辅料	建议用量	滴注时间	预处理	不良反应	溶媒
紫杉醇注射液	聚氧乙烯蓖麻油 与无水乙醇	135~175 mg·m ⁻² , 每 3 周 1 次	>3 h	地塞米松、苯海 拉明、西咪替丁	聚氧乙烯蓖麻 油的过敏反应	5% 葡萄糖注射液/0.9% 氯化钠注射液
注射用紫杉醇脂 质体	卵磷脂、胆固醇等	135~175 mg·m ⁻² , 每 3 周 1 次	3 h	地塞米松、苯海 拉明、西咪替丁	轻微	5% 葡萄糖注射液
注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	人血白蛋白	260 mg·m ⁻² , 每 3 周 1 次	>30 min	无需预处理	轻微	0.9% 氯化钠注射液

表 3 妇科常见恶性肿瘤首选含紫杉醇化疗的给药方案

Tab. 3 Paclitaxel-containing chemotherapy delivery regimen preferred for common gynecological malignancies

应用情况	给药方案
上皮性卵巢癌(初治)	①紫杉醇/卡铂:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5~6 静脉滴注,每 3 周 1 次,3~6 个周期 ②紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗(ICON-7):紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5~6 静脉滴注,贝伐珠单抗 7.5 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,每 3 周 1 次,5~6 个周期;停止化疗后继续贝伐珠单抗维持治疗 12 次 ③紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗(GOG-218):紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=6 静脉滴注,每 3 周 1 次,6 个周期;第 2 个周期的第 1 天开始加用贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,每 3 周 1 次,共 22 次
上皮性卵巢癌(铂敏感复发)	紫杉醇/卡铂±贝伐珠单抗:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5 静脉滴注,贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,每 3 周 1 次,6~8 个疗程;达 CR/PR 后贝伐珠单抗静脉滴注,每 3 周 1 次,维持至 PD 或不良反应不可耐受
上皮性卵巢癌(铂耐药复发)	①紫杉醇:紫杉醇 80 mg·m ⁻² 静脉滴注,d1,每周 1 次;12 个周期后可改为紫杉醇 80 mg·m ⁻² 静脉滴注,d1、d8、d15,每 4 周 1 次 ②紫杉醇/贝伐珠单抗:紫杉醇 80 mg·m ⁻² 静脉滴注,d1、d8、d15、d22,每 4 周 1 次;贝伐珠单抗 10 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,d1、d15,每 4 周 1 次
子宫内膜癌	①紫杉醇/卡铂:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5 静脉滴注,每 3 周 1 次 ②紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗(Ⅲ/Ⅳ期 HER-2 阳性子宫浆液性癌和癌肉瘤):紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5 静脉滴注,曲妥珠单抗起始剂量为 8 mg·kg ⁻¹ ,之后 6 mg·kg ⁻¹ 维持治疗,每 3 周 1 次
复发或转移性宫颈癌	①帕博利珠单抗+顺铂/紫杉醇±贝伐珠单抗治疗 PD-L1 阳性肿瘤:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯顺铂 50 mg·m ⁻² 静脉滴注,帕博利珠单抗 200 mg 静脉滴注,每 3 周 1 次 ②帕博利珠单抗+卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗治疗 PD-L1 阳性肿瘤:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5 静脉滴注,帕博利珠单抗 200 mg 静脉滴注,每 3 周 1 次 ③顺铂/紫杉醇+贝伐珠单抗:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯顺铂 50 mg·m ⁻² 静脉滴注,贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,每 3 周 1 次 ④卡铂/紫杉醇+贝伐珠单抗:紫杉醇 175 mg·m ⁻² 静脉滴注,序贯卡铂 AUC=5 静脉滴注,贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ 静脉滴注,每 3 周 1 次

注:HER-2:人表皮生长因子受体-2;CR:完全缓解;PR:部分缓解;PD:疾病进展;PD-L1:程序性死亡受体配体 1;AUC:曲线下面积。

Note: HER-2: human epidermal growth factor receptor 2; CR: complete response; PR: partial response; PD: progression disease; PD-L1: programmed cell death-ligand 1; AUC: area under the curve.

紫杉醇过敏反应的发生率为 30%~41%,其中严重过敏反应的发生率为 2%~5%^[14]。

紫杉醇为亲脂性药物,难溶于水,目前临床所使用的紫杉醇注射液溶剂为聚氧乙烯蓖麻油-无水乙醇。聚氧乙烯蓖麻油作为一种抗原,进入机体后可刺激机体产生免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE),并黏附于肥大细胞和嗜碱性粒细胞上,引起细胞渗透性增加,释放组胺等生物活性物质。而组胺可作用于心血管、平滑肌和外分泌腺,引起患者血压下降、心率加快、毛细血管通透性增加等过敏反应。此外,紫杉醇和聚氧乙烯蓖麻油诱导的非 IgE 介导的肥大细胞直接脱颗粒,以及聚氧乙烯蓖麻油与高、低密度脂蛋白结合导致补体激活,也是过敏反应发生的可能原因^[15-18]。

紫杉醇相关过敏反应根据症状的严重程度分为不同级别,目前临床多采用不良事件通用术语标

准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0 版对其严重程度进行分级(表 4)^[19]。

表 4 紫杉醇过敏反应临床症状分级(CTCAE 5.0)

Tab. 4 Grades of clinical symptoms of hypersensitivity reactions to paclitaxel (CTCAE 5.0)

分级	临床表现
1	一过性面部潮红或皮疹;药物热<38℃
2	面部潮红或皮疹;荨麻疹;呼吸困难;药物热>38℃
3	有症状的支气管痉挛,伴或不伴风疹,需要立即处理;过敏反应相关性水肿或血管性水肿,血压下降
4	急性过敏反应(急速进展的风疹、呼吸抑制、血管塌陷、休克)
5	死亡

4 紫杉醇过敏反应的诊断

紫杉醇过敏反应可能发生在输注期间或输注

后(甚至可能在几天后发生),但通常发生在化疗第 1、2 个周期内(占有过敏反应 95%),多在开始输注后几分钟内发生,在输注停止后立即消失^[7, 20]。其严重程度不等,大多数患者症状较轻,如皮疹、荨麻疹、血管神经性水肿和发热等,一般可通过调低输注速率缓解,并在停止输注后迅速消退。但有时也可能发生严重过敏反应,如心慌、心悸、低血压、胸闷、支气管痉挛和呼吸困难等,即使停止输注和/或给予及时的治疗干预,症状仍可能持续存在。

Thangwonglers 等^[21]的一项研究纳入 416 例患者,在紫杉醇化疗开始前均给予包括雷尼替丁、地塞米松、昂丹司琼和苯海拉明的预处理,紫杉醇过敏反应发生率为 17.79%。其中 81.1% 的过敏反应发生于第 1 个化疗周期,其他发生在第 2 个化疗周期;47.8% 在开始使用紫杉醇后的前 5 min 内出现,其余均在前 30 min 内出现;最常见的临床表现为皮肤反应(86.5%)、胸痛(74.3%)、心血管反应(39.2%)和腹痛(1.4%)。另一项关于紫杉醇过敏反应的研究结果显示,在 79 例发生过敏反应的患者中,62 例(78.5%)发生于静脉滴注给药后 10 min 内,提示紫杉醇过敏反应多为速发性过敏反应^[22]。

妇科恶性肿瘤的治疗多采用紫杉醇与卡铂联合输注,因此,鉴别是哪种药物引起的过敏反应尤为重要。主要的鉴别点包括:(1)卡铂常在多次输注、达到一定累积剂量时出现过敏反应,而紫杉醇

通常在第 1、2 周期出现过敏反应;(2)卡铂过敏反应通常表现为手脚瘙痒、全身瘙痒、全身荨麻疹和/或红斑,而紫杉醇过敏反应更多表现为面部潮红、背痛和胸部或喉咙紧绷^[23];(3)停药后,紫杉醇过敏反应可快速消退,而卡铂过敏反应通常需要数小时才能消退;(4)化疗前预处理对预防紫杉醇过敏反应有效,但对预防卡铂过敏反应无效。

5 紫杉醇过敏反应的治疗

5.1 处理原则 紫杉醇过敏反应的处理原则包括:(1)去除诱因,立即停止输注紫杉醇;(2)生命支持治疗,即加强监测,评估气道、呼吸、循环、意识及皮肤状态,开放静脉通路,根据症状给予对症治疗;(3)根据病情严重程度采取不同的药物治疗。

5.2 处理措施 紫杉醇化疗过程中需对患者进行密切监测,尤其关注行第 1、2 周期治疗及既往出现过紫杉醇过敏症状者。一旦患者出现过敏反应,应及时评估并作出判断,根据症状严重程度给予相应治疗。具体处理流程见图 1。

5.2.1 停止输注药物 如患者出现可疑过敏反应症状,无论症状轻重,应立即停止紫杉醇的输注。

5.2.2 监测与支持治疗 评估患者气道、呼吸、循环、意识及皮肤状态,开放静脉通路。如患者生命体征平稳,加强血压、心率、呼吸及血氧饱和度监测;如患者伴有明显呼吸道症状,及时清除呼吸道

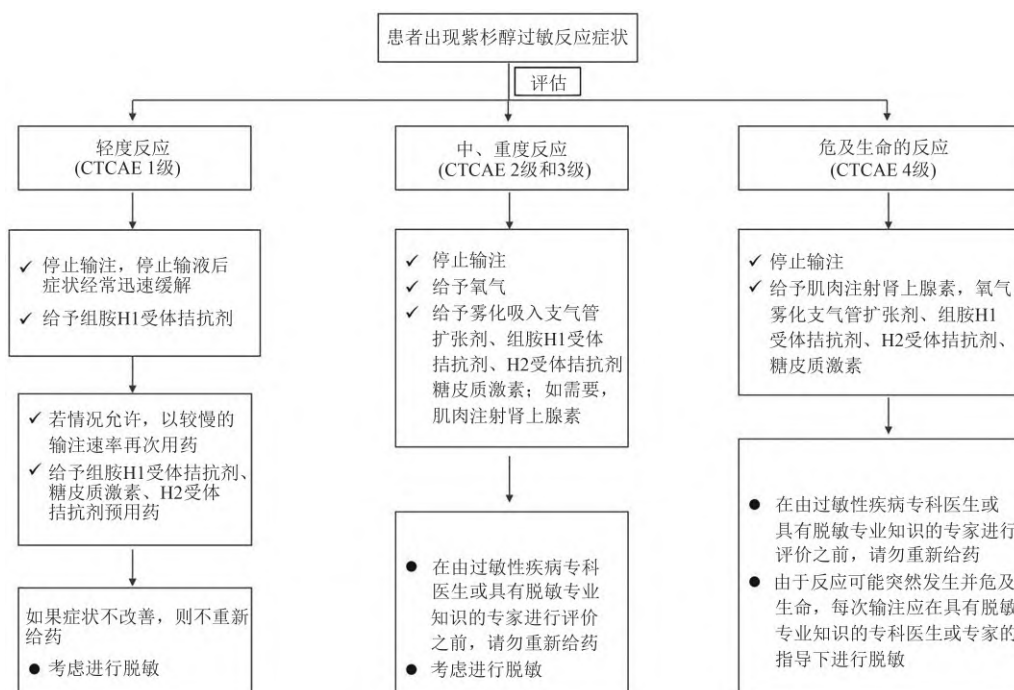


图 1 紫杉醇过敏反应处理流程

Fig. 1 Treatment process of hypersensitivity reactions to paclitaxel

分泌物,给予氧气吸入,严重者需行气管插管或气道切开,紧急状态下亦可行环甲膜穿刺术;如患者出现休克等循环不稳定表现,需立即给予液体复苏,维持有效循环血容量,成人起始量为 $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,后续根据病情调整;如患者出现心跳、呼吸骤停,需立即启动心肺复苏。

5.2.3 药物治疗 药物治疗是抗过敏反应的重要措施,根据过敏反应严重程度,需选用不同种类、剂型、剂量的药物。目前用于紫杉醇过敏反应的药物主要包括静脉注射肾上腺素、糖皮质激素、H1/H2受体拮抗剂、支气管扩张剂等。

5.2.3.1 肾上腺素 肾上腺素的生理作用主要是兴奋心肌、升高血压、松弛支气管等。当出现中、重度紫杉醇过敏反应症状时,肾上腺素是公认的一线治疗药物。研究显示,延迟使用肾上腺素治疗过敏反应与更差的预后相关^[24]。当肾上腺素升压无效时,可给予多巴胺静脉滴注。

用法和用量:(1)肾上腺素($1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) $0.01\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 肌肉注射,首选大腿中部外侧,5~15 min后效果不理想可重复给药,最大剂量不超过0.5 mg(14岁以下不超过0.3 mg);(2)若患者出现严重低血压、神志不清、嗜睡、严重喉头水肿/支气管痉挛、发绀、大小便失禁表现之一时,首选肌肉注射,同(1),也可给予肾上腺素 $0.1\sim 0.2\text{ mg}$ 静脉注射(14岁以下 $2\sim 10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),3~5 min后效果不理想可重复给药;(3)若出现呼吸或心搏骤停,心肺复苏的同时给予肾上腺素 $0.5\sim 1\text{ mg}$ 静脉注射(14岁以下 $10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),3~5 min后效果不理想可重复给药;(4)在严密监测下,症状改善不明显、已建立静脉通路时,可给予肾上腺素 $3\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{h})^{-1}$ 静脉滴注;(5)肾上腺素升压无效时可给予多巴胺静脉注射,初始剂量为 $1\sim 5\text{ }\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})^{-1}$,10 min内以 $1\sim 4\text{ }\mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{min})^{-1}$ 递增,根据血压情况调整剂量,也可将20 mg多巴胺加入200~300 mL 5%葡萄糖溶液中,以 $75\sim 100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度滴注(不得超过 $500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$),密切观察。

5.2.3.2 糖皮质激素 糖皮质激素是机体应激反应最重要的调节激素,也是临床使用最为广泛而有效的抗炎药物和免疫抑制剂。常见的糖皮质激素类药物有地塞米松、氢化可的松等,可通过静脉注射、肌肉注射和口服给药。地塞米松可用于过敏反应的常规预防和治疗。但近几年的文献对糖皮质激素在治疗过敏反应中的作用提出质疑,不建议在严重过敏中单独应用或作为首选,可作为肾上腺素治

疗后的辅助用药。

用法和用量:(1)肌肉注射或静脉注射地塞米松注射液 $0.1\sim 0.4\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,最大剂量为20 mg(儿童不超过10 mg);(2)肌肉注射或静脉注射氢化可的松注射液 $2\sim 4\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,最大剂量为200 mg;(3)肌肉注射或静脉注射甲泼尼龙 $1\sim 2\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$,最大剂量为100 mg。

5.2.3.3 组胺 H1/H2 受体拮抗剂 过敏反应主要是由组胺的释放引起的。H1/H2受体拮抗剂是抗组胺药物之一,能竞争性拮抗组胺与特异性H1/H2受体结合,从而抑制组胺发挥生物学效应,可作为严重过敏反应的二线治疗药物,缓解患者皮肤和黏膜症状,早期给药可能减轻过敏反应严重程度。H1受体主要分布于人体血管内皮、气道平滑肌等。第一代H1受体拮抗剂代表药物有苯海拉明和异丙嗪等;第二代H1受体拮抗剂也称非镇静抗组胺药,中枢镇静作用较第一代明显减弱,代表药物有氯雷他定和西替利嗪等。H2受体拮抗剂可选择性阻断胃酸分泌细胞上的H2受体,从而减少胃酸分泌,目前临床上广泛使用的有雷尼替丁、法莫替丁等。

用法和用量:H1受体拮抗剂(苯海拉明50 mg/异丙嗪25~50 mg静脉注射或深部肌肉注射)+H2受体拮抗剂(西咪替丁300 mg静脉滴注、法莫替丁20 mg稀释后静脉滴注或缓慢静脉推注、雷尼替丁50 mg稀释后缓慢静脉滴注、缓慢静脉推注或肌肉注射);神志清醒者也可口服西替利嗪20 mg或氯雷他定10 mg。

5.2.3.4 支气管扩张剂 雾化吸入支气管扩张剂如沙丁胺醇或异丙托溴铵等可用于缓解支气管痉挛。沙丁胺醇为选择性 β_2 受体激动剂,能选择性激动支气管平滑肌的 β_2 受体,有较强的支气管扩张作用。异丙托溴铵是一种具有抗胆碱能特性的季铵化合物,通过拮抗迷走神经释放的递质乙酰胆碱抑制迷走神经的反射。

用法和用量:沙丁胺醇 $0.1\sim 0.4\text{ mg}$ 静脉注射或沙丁胺醇2~5 mg加入3 mL生理盐水中雾化;异丙托溴铵0.5 mg雾化吸入。

5.3 尝试再用药 尝试再用药是指在首次发生过敏反应后,以较慢的输注速度再次尝试输注紫杉醇,目的是确保患者在可选择药物有限的前提下,后续能够耐受输注此药物,同时减少过敏反应相关风险。Olsen等^[25]研究表明,大多数出现紫杉醇过敏反应者可在同一天内再次接受紫杉醇治疗。

Markman 等^[26]在一项研究中探讨了紫杉醇过敏反应患者尝试再次给药的可行性,结果显示,初始出现过敏反应后 30 min 再次输注紫杉醇,92.8% 的患者(65/70)能够在不发生第二次过敏反应的情况下完成输注。尝试再用药的机制尚不清楚,其可能的原因是最初的过敏反应耗尽了过敏介质。Banerji 等^[23]通过回顾性分析发现,轻度过敏反应(如潮红或背部疼痛)患者以正常输注速度的一半尝试再次给药是安全可行的,而中、重度过敏反应患者则应给予脱敏治疗后尝试再次给药。

推荐意见:轻、中度过敏反应患者在过敏反应消失后,减慢输注速度(以 50% 的滴速起始,并逐步增加至患者可耐受的最高滴速)后再次使用紫杉醇。严重过敏反应患者未经脱敏治疗,不推荐继续使用紫杉醇。推荐等级:2B 类。

6 紫杉醇过敏反应的预防

6.1 输注前准备 实施化疗的医护人员应接受专门的培训,以快速识别过敏反应症状并立即做出处理。应在输注前询问并评估患者的过敏史,充分告知患者及其家属紫杉醇输注过程中出现相关过敏反应的可能性以及过敏反应的症状和体征,使患者有足够的心理准备,在出现过敏反应后及时反馈。除此之外,应准备好应对过敏反应的急救医疗设备 & 药物,包括肾上腺素、抗组胺药、支气管扩张剂和氧气补充,确保快速给药、及时处理。

6.2 输注前的预处理用药 大剂量糖皮质激素联合组胺 H1/H2 受体拮抗剂预处理可在一定程度上预防过敏反应的发生,降低过敏反应严重程度。研究显示,未进行预处理用药的患者中,紫杉醇相关过敏反应发生率高达 30%,输注前使用抗组胺药和糖皮质激素进行预处理可将过敏反应发生率降低至 4% 以下^[27]。目前,紫杉醇注射液输注前的预处理方法主要包括:(1)治疗前 12 h 和 6 h 分别口服地塞米松 20 mg,或治疗前 30~60 min 给予单剂量地塞米松 10~20 mg 静脉注射或静脉滴注;(2)输注前 30 min 给予 H1 受体拮抗剂(如苯海拉明 25~50 mg 或异丙嗪 25 mg)和 H2 受体拮抗剂(如西咪替丁 300 mg、法莫替丁 20 mg 或雷尼替丁 50 mg)^[14,28]。

有研究显示,在化疗药物输注前 30 min 预防性静脉注射糖皮质激素可能是比化疗前 12 h 和 6 h 口服糖皮质激素更方便和有效的预防策略^[29-30]。也有研究表明,在输注紫杉醇前 30 min 单次静脉注射地

塞米松的预防方案,与在输注紫杉醇前 12 h 和 6 h 口服地塞米松的标准方案相比,过敏反应发生率更高(17.3% vs. 7.5%)^[31]。Lansinger 等^[32]的一项研究结果显示,在紫杉醇给药前给予地塞米松 40 mg 与 10 mg 预处理,对于预防紫杉醇过敏反应的效果无显著差异。考虑到重复、高剂量糖皮质激素可能发生的不良事件,推荐常规使用低剂量,如单剂量地塞米松 10 mg,作为紫杉醇类过敏反应预防用药。

除此之外,前列腺素抑制剂和白三烯受体拮抗剂也被认为可用于紫杉醇过敏反应的预防。前列腺素是一种脂质介质,由花生四烯酸通过环氧合酶代谢产生,在肥大细胞/嗜碱性粒细胞激活时释放,导致血管扩张和平滑肌收缩,从而引起一系列临床表现。前列腺素抑制剂是非甾体抗炎药,代表药物有阿司匹林、布洛芬和酮咯酸等。研究显示,对于有严重过敏反应史或经脱敏后仍有复发性过敏反应的患者,应用紫杉醇前 30~60 min 口服单剂量孟鲁司特 10 mg 和/或阿司匹林 325 mg 可能获益^[33]。

推荐意见:在紫杉醇注射液输注前,推荐应用糖皮质激素加 H1/H2 受体拮抗剂进行预处理,以预防过敏反应的发生。紫杉醇预处理推荐:(1)治疗开始前 12 h 和 6 h 口服地塞米松 20 mg,治疗前 30~60 min 给予地塞米松 20 mg 静脉注射或静脉滴注;(2)治疗前 30~60 min 给予 H1 受体拮抗剂(如苯海拉明 25~50 mg 或异丙嗪 25~50 mg 静脉滴注或肌肉注射)及 H2 受体拮抗剂(如西咪替丁 300 mg、法莫替丁 20 mg 或雷尼替丁 50 mg 静脉输注)。推荐等级:2B 类。

6.3 皮肤试验 皮肤试验有助于判定紫杉醇过敏的潜在风险,且对于已经发生过敏反应的患者,在决定再次给药或进行脱敏治疗时可作为一种风险分层工具。如果皮肤试验呈阳性,不再推荐使用紫杉醇,如无其他药物替代时,在应用紫杉醇前需进行脱敏治疗。若皮肤试验呈阴性,患者通常最终能够忍受常规输注,并可尝试再次给予紫杉醇。皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)具有操作简单、快速、廉价和高效的特点,临床可将其作为初期筛选方法。当 SPT 阴性时,则给予皮内试验(intradermal test, IDT),特异性更强。迄今为止,紫杉醇皮肤试验的经验仍有限,标准化的皮肤试验浓度及其在紫杉醇过敏反应患者管理中的应用还未很好地建立,皮肤试验的阳性和阴性预测值尚未确定。

皮试方法:在前臂屈侧以紫杉醇原液进行 SPT,如为阴性,进行 IDT,在前臂屈侧注射 0.02~0.05 mL 紫杉醇溶液(1:10 稀释)。该试验通常在发生过敏

反应至少 2 周后进行,以降低假阴性率^[34]。

阳性皮试结果定义为:皮试 15~30 min 后出现直径>5 mm(或最大直径较阴性对照大至少 3 mm)且周围有红斑的风团。

推荐意见:皮肤试验有助于判定紫杉醇过敏的潜在风险,且对于已经发生过敏反应的患者,在决定再次给药或进行脱敏治疗时可作为一种风险分层工具。由于紫杉醇皮肤试验的经验有限,标准化的皮肤试验浓度及其在紫杉醇过敏反应患者管理中的应用尚未很好地建立,皮肤试验的阳性和阴性预测值亦未确定,本共识不对皮肤试验相关内容做出推荐。推荐等级:3 类。

6.4 脱敏治疗 紫杉醇脱敏治疗的目的是诱导机体对紫杉醇暂时出现耐受状态,以降低紫杉醇过敏

反应发生率。是否尝试通过脱敏方案进行再治疗取决于过敏反应的严重程度、恶性肿瘤类型和治疗的意图(潜在的治愈性或姑息性),以及是否有合理的有效替代方案作个体化决定。一般情况下,当导致过敏的药物是必须使用且没有其他药物可替代时,可考虑给予脱敏治疗。脱敏治疗应在具有脱敏专业知识的过敏性疾病专科医生或专家的指导下进行。在紫杉醇的几种脱敏方案中,以 BWH-DFCI 的 12 步快速脱敏方案应用最多。脱敏治疗方法:准备 3 种不同浓度的紫杉醇溶液,分别将 1:100、1:10、1:1 总剂量的紫杉醇用 250 mL 生理盐水稀释,输注速度每 15 min 调整一次,使输注剂量约为前次的 2 倍,直至输注剂量达到总剂量(表 5)^[35]。已有多项研究证实了紫杉醇脱敏治疗的安全性和有效性^[36-37]。

表 5 紫杉醇脱敏 12 步方案(300 mg)

Tab. 5 Desensitization 12-step protocol for paclitaxel (300 mg)

总剂量	溶媒体积/mL	药物浓度/(mg·mL ⁻¹)	药物剂量/mg	步骤	速率/(mL·h ⁻¹)	时间/min	输注剂量/mg	累积剂量/mg
溶液 A	250	0.012	3.0	1	2	15	0.006	0.006
				2	5	15	0.015	0.021
				3	10	15	0.030	0.051
				4	20	15	0.060	0.111
溶液 B	250	0.120	30.0	5	5	15	0.150	0.261
				6	10	15	0.300	0.561
				7	20	15	0.600	1.161
				8	40	15	1.200	2.361
溶液 C	250	1.200	300.0	9	10	15	3.000	5.361
				10	20	15	6.000	11.361
				11	40	15	12.000	23.361
				12	75	184	276.639	300.000

注:总时间:5.8 h;总剂量:300 mg。

Note: total time: 5.8 hours; total dose: 300 mg.

6.5 更换其他紫杉类药物 对于发生紫杉醇严重过敏反应的患者,可采用多西紫杉醇[多西他赛(docetaxel)]替代治疗^[38-39]。多西紫杉醇抗肿瘤机制与紫杉醇类似,但其辅料为聚山梨醇酯 80,因而过敏反应发生率更低^[40-41]。Bernstein 等^[38]的回顾性研究结果表明,大多数紫杉醇过敏患者可耐受多西紫杉醇,但仍有约 2% 的过敏反应发生率,因此在给药前仍需使用类固醇和抗组胺药进行预处理。使用紫杉醇注射液过敏的患者也可考虑用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)替代。

7 小结

紫杉醇所致过敏反应大多是可防、可控的,输

注前的预处理用药至关重要。此外,我们应重视患者的宣教,医护人员应及时对紫杉醇过敏反应作出判断,根据症状严重程度给予相应治疗,从而尽可能降低紫杉醇过敏反应发生率,增加紫杉醇使用的安全性,提高患者的依从性。

声明:本共识旨在为紫杉醇过敏反应的预防、诊断与治疗提出指导性意见,并非唯一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家团队及成员声明,本共识的制定与任何商业团体无利益冲突。

通信作者: 张师前(山东大学齐鲁医院)

执笔作者: 王雅卓(河北省人民医院)

张师前(山东大学齐鲁医院)

参与讨论专家(按姓氏笔画排序):

于云海(山东大学第二医院)
 于浩(山东第一医科大学附属肿瘤医院)
 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院)
 王冬(重庆大学附属肿瘤医院)
 王纯雁(辽宁省肿瘤医院)
 王雅卓(河北省人民医院)
 王颖梅(天津医科大学总医院)
 王静(湖南省肿瘤医院)
 孔为民(首都医科大学附属妇产科医院)
 刘淑娟(空军军医大学西京医院)
 许天敏(吉林大学第二医院)
 阳志军(广西医科大学附属肿瘤医院)
 李小平(北京大学人民医院)
 李宁(中国医学科学院肿瘤医院)
 李传保(山东大学齐鲁医院急诊医学科)
 李奇灵(西安交通大学第一附属医院)
 李莉(新疆医科大学附属肿瘤医院)
 李富娟(青海省肿瘤医院)
 邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院)
 张师前(山东大学齐鲁医院)
 张英丽(中国科学院大学附属肿瘤医院)
 张颐(中国医科大学附属第一医院)
 陈亮(山东第一医科大学附属肿瘤医院)
 范江涛(广西医科大学第一附属医院)
 林安(福建省肿瘤医院)
 贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院)
 袁勇(吉林省肿瘤医院)
 黄奕(湖北省肿瘤医院)
 曹英娟(山东大学齐鲁医院护理部)
 董延磊(山东大学第二医院)
 温灏(复旦大学附属肿瘤医院)
 樊晓妹(河北医科大学第四医院)

参考文献

- [1] WANI M C, TAYLOR H L, WALL M E, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. *J Am Chem Soc*, 1971, 93(9): 2325-2327. DOI: 10.1021/ja00738a045.
- [2] BI Z, CHEN P, LIU Y B, et al. Efficacy and safety analysis of paclitaxel, docetaxel and liposomal paclitaxel after neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(2): 397-405. DOI: 10.1007/s10549-020-05851-8.
- [3] KUNDRANDA M N, NIU J X. Albumin-bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions [J].

- Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3767-3777. DOI: 10.2147/DDDT.S88023.
- [4] DESAI N, TRIEU V, YAO Z W, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4): 1317-1324. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1634.
- [5] 张师前, 张国楠. 紫杉醇与卵巢癌化疗[J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 1994(2): 80-82.
- [6] YANG Y H, MAO J W, TAN X L. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 890-897. DOI: 10.1016/S1875-5364(20)60032-2.
- [7] 陈伟, 王燕婷, 王宇, 等. 紫杉类抗肿瘤药物药学服务中国专家共识[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(12): 1409-1427. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.001.
- [8] WANG P P, WANG H H, HUANG Q Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1714-1727. DOI: 10.7150/thno.30716.
- [9] ZHU L Y, CHEN L Q. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 40. DOI: 10.1186/s11658-019-0164-y.
- [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 490-500. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.07.
- [11] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 474-489. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.08.
- [12] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 474-489. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.06.
- [13] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. The NCCN ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer clinical practice guidelines in oncology (version 2. 2023) [EB/OL]. [2023-05-29]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>.
- [14] 辛文秀, 黄萍, 卢晓阳, 等. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(8): 1023-1027. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.08.025.
- [15] AL-MAHAYRI Z N, ALAHMAD M M, ALI B R. Current opinion on the pharmacogenomics of paclitaxel-induced toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(7): 785-801. DOI: 10.1080/17425255.2021.1943358.
- [16] ALMUHIZI F, DE LAS VECILLAS SANCHEZ L, GILBERT L, et al. Premedication protocols to prevent hypersensitivity reactions to chemotherapy: a literature review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(3): 534-547. DOI: 10.1007/s12016-022-08932-2.
- [17] 戴菁, 舒成喆, 弓雪莲, 等. 不同剂型紫杉醇注射液过敏反应比较研究[J]. *中南药学*, 2015, 13(9): 908-910. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2015.09.004.
- [18] GONZÁLEZ-DÍAZ S N, CANEL-PAREDES A, MACÍAS-WEINMANN A, et al. Atopy, allergen sensitization and development of hypersensitivity reactions to paclitaxel [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(4): 810-817. DOI: 10.1177/1078155221080415.

- [19] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 [R]. US: National Cancer Institute, 2017.
- [20] SHEPHERD G M. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2003, 24(3): 253–262. DOI: 10.1385/CRIAI: 24: 3: 253.
- [21] THANGWONGLERS T, SANTIMALEEWORAGUN W, THERASAKVICHYA S, et al. Characteristics of immediate hypersensitivity reaction to paclitaxel-based chemotherapy in gynecologic cancer patients [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020. DOI: 10.12932/AP-050520-0831.
- [22] 刘朝晖, 曾聪彦. 79 例紫杉醇注射液致过敏反应文献分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2): 100–102. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2010.02.012.
- [23] BANERJI A, LAX T, GUYER A, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(4): 428–433. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.04.010.
- [24] LIEBERMAN P, NICKLAS R A, OPPENHEIMER J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 477–480.e1–42. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
- [25] OLSON J K, SOOD A K, SOROSKY J I, et al. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68(1): 25–28. DOI: 10.1006/gyno.1997.4906.
- [26] MARKMAN M, KENNEDY A, WEBSTER K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 102–105. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.102.
- [27] ROWINSKY E K, DONEHOWER R C. Paclitaxel (taxol) [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15): 1004–1014. DOI: 10.1056/NEJM199504133321507.
- [28] QUOCK J, DEA G, TANAKA M, et al. Premedication strategy for weekly paclitaxel [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(5/6): 666–672. DOI: 10.1081/env-120003535.
- [29] BOOKMAN M A, KLOTH D D, KOVER P E, et al. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions [J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(6): 611–614. DOI: 10.1023/a: 1008207025430.
- [30] MARKMAN M, KENNEDY A, WEBSTER K, et al. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1999, 125(7): 427–429. DOI: 10.1007/s004320050297.
- [31] KWON JS, ELIT L, FINN M, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 84(3): 420–425. DOI: 10.1006/gyno.2001.6546.
- [32] LANSINGER O M, BIEDERMANN S, HE Z H, et al. Do steroids matter? A retrospective review of premedication for taxane chemotherapy and hypersensitivity reactions [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(32): 3583–3590. DOI: 10.1200/JCO.21.01200.
- [33] BRESLOW R G, CAIADO J, CASTELLS M C, REBECCA G, BRESLOW, MD, et al. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102(2): 155–160. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5.
- [34] BROCKOW K, ROMANO A, BLANCA M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity [J]. *Allergy*, 2002, 57(1): 45–51. DOI: 10.1046/j.0105-4538.2001.00001.x-i8.
- [35] FELDWEIG A M, LEE C W, MATULONIS U A, et al. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(3): 824–829. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.11.043.
- [36] CASTELLS M C, TENNANT N M, SLOANE D E, 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044.
- [37] LEE C W, MATULONIS U A, CASTELLS M C. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(2): 393–399. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.06.028.
- [38] BERNSTEIN B J. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(11): 1332–1335. DOI: 10.1345/aph.19383.
- [39] MOON C, VERSCHRAEGEN C F, BEVERS M, et al. Use of docetaxel (taxotere®) in patients with paclitaxel (taxol®) hypersensitivity [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2000, 11(7): 565–568. DOI: 10.1097/00001813-200008000-00007.
- [40] SCHRIJVERS D, WANDERS J, DIRIX L, et al. Coping with toxicities of docetaxel (taxotere) [J]. *Ann Oncol*, 1993, 4(7): 610–611. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058599.
- [41] ARDAVANIS A, TRYFONOPOULOS D, YIOTIS I, et al. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions [J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(6): 581–585. DOI: 10.1097/01.cad.0000131685.06390.b7.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组. 妇科恶性肿瘤紫杉醇化疗所致过敏反应诊治的中国专家共识(2023 年版) [J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(6): 693–701. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.06.

Cite this article as: The Chinese Gynecologic Cancer Society (CGCS) of China Anti-Cancer Association, The Gynecologic Oncology Group of Minimally-Invasive and Noninvasive Medicine Committee of the Chinese Medical Doctor Association. China expert consensus on diagnosis and treatment of hypersensitivity reaction induced by paclitaxel chemotherapy for gynecological malignant tumors (2023 edition) [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 693–701. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.06.