



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.17

文章编号: 2095-1264(2024)02-0248-04

## 1 例紫杉醇注射液致急性疼痛综合征不良反应报道

贾婉<sup>1</sup>, 李娟<sup>2</sup>, 杨颜霞<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院无锡分院 药学部, 江苏 无锡, 214000;

<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院 药剂科, 上海, 200025)

**摘要:** 1 例 55 岁女性宫颈鳞癌患者接受姑息化疗(紫杉醇 300 mg ivd d1+顺铂 30 mg ivd d1、50 mg ivd d2)联合免疫治疗(卡瑞利珠单抗 200 mg ivd d1)。第 2 周期治疗结束后出现双下肢弥漫性疼痛,第 3 周期停用紫杉醇后未再发生,第 4 周期继续使用紫杉醇后双下肢疼痛再次出现。紫杉醇的使用与双下肢疼痛的发生有明显的去激发和再激发反应。通过检索文献、查阅说明书等,判断该患者的双下肢弥漫性疼痛很可能系紫杉醇所致急性疼痛综合征,这是紫杉醇注射液说明书中未载明的一种新型不良反应。给予阿片类镇痛药联合非甾体抗炎药对症处理,患者疼痛明显缓解。本文首次报道了紫杉醇注射液的罕见急性疼痛综合征,提醒临床医生和药师在使用该药物时注意急性神经毒性的发生,为临床用药安全和肿瘤慢病管理提供参考。

**关键词:** 紫杉醇; 化疗相关神经毒性; 急性疼痛综合征; 药物不良反应

**中图分类号:** R737.33; R730.6 **文献标识码:** A

### A case report of acute pain syndrome induced by paclitaxel

JIA Wan<sup>1</sup>, LI Juan<sup>2</sup>, YANG Yanxia<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Wuxi Branch of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Wuxi, 200240, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

**Abstract:** A 55-year-old female patient with cervical squamous cell carcinoma received palliative chemotherapy (paclitaxel: 300 mg ivd d1; cisplatin: 30 mg ivd d1, 50 mg ivd d2), combined with immunotherapy (carrelizumab 200 mg ivd d1). After the second cycle of treatment, the patient developed diffuse pain in the lower limbs. Then paclitaxel was stopped in the third cycle, and no pain occurred in the lower limbs. However, when paclitaxel was used again in the fourth cycle, the pain in both lower limbs occurred again. There was an obvious deexcitation and reexcitation reaction between the use of paclitaxel and the occurrence of pain in both lower limbs. Through searching literatures and consulting the medicine instruction, it was judged that the lower limbs pain of the patient was likely to be the acute pain syndrome caused by paclitaxel, which was a new adverse reaction not noted in the instruction of paclitaxel injection. After symptomatic treatment with opioid analgesics combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs, the patient's pain was significantly relieved. This is the first report of a rare acute pain syndrome caused by paclitaxel injection, which reminds clinicians and pharmacists to pay attention to the occurrence of acute neurotoxicity when using this drug. It also provides reference for clinical medication safety and chronic tumor disease management.

**Keywords:** Paclitaxel; Chemotherapy-induced neuropathy; Acute pain syndrome; Adverse drug reactions

作者简介: 贾婉, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 抗肿瘤专科临床用药、临床药学。

\*通信作者: 杨颜霞, 女, 副主任药师, 研究方向: 医院药事管理、精准化药学服务。

## 0 前言

宫颈癌是妇科肿瘤中发病率最高的癌种。早期宫颈癌以手术切除为主,复发转移的宫颈癌则以局部治疗和系统性治疗为主。其中,系统性治疗常用的化疗药物有顺铂、卡铂、紫杉醇及抗血管生成靶向药,包括近年来快速发展的免疫治疗药物。紫杉醇注射液作为一种抗微管蛋白细胞毒药物,临床疗效确切,可广泛应用于胃癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌等恶性肿瘤,且为晚期宫颈癌治疗的一线推荐用药<sup>[1]</sup>。紫杉醇注射液药品说明书中记载的临床试验中常见不良事件为骨髓抑制(90%)、周围神经病变(60%)、肌肉痛和关节痛(60%)、恶心和呕吐(52%)、腹泻(38%)及过敏反应(41%)等。本文报道1例使用紫杉醇注射液后发生急性疼痛综合征的案例,这是紫杉醇注射液说明书中未载明的一种新型不良反应,提示临床医生及药师在关注紫杉醇常见周围神经毒性的同时,也应注意急性神经毒性的发生,及时鉴别并对症处理,对临床用药安全和肿瘤患者的慢病化管理具有重要参考价值。

## 1 病例资料

患者,女,55岁,身高161 cm,体重61 kg,体重指数(body mass index, BMI)23.53 kg·m<sup>-2</sup>。患者2016年9月因阴道不规则出血就诊于当地医院,行广泛全子宫+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫术,术后病理提示:非角化型鳞癌,病理分期为Ib2期。2019年1月于当地医院复查MRI提示:左侧腰大肌后方及盆腔内多发淋巴结肿大,较大者直径约1.5 cm,考虑转移,未予以治疗。2021年8月出现左侧腰骶部伴左腿疼痛,就诊于当地医院,MRI提示:左侧髂腰肌、髂骨及骶椎左侧占位性病变,考虑转移瘤。2021年11月23日就诊于我院肿瘤科,CT检查提示:左侧腰大肌处软组织占位,侵及临近锥体、附件及左侧髂骨,考虑转移。2021年11月24日行CT引导下左侧腰大肌病灶穿刺活检,病理提示:鳞状细胞癌;免疫组化提示:AE1/AE3(+),CK7(+),P63(+),P40(+),P16(+),P53(野生型),CgA(-),Syn(-),TTF-1(-),MLH1(蛋白表达),MSH6(蛋白表达),PMS2(蛋白表达),MSH2(蛋白表达),CerbB2(0),Ki67(>95%+)。结合免疫组化标记结果及病史,符合宫颈癌鳞状细胞癌转移,考虑进行姑息一线治疗,具体用药:紫杉醇300 mg ivd d1+顺铂30 mg ivd d1、50 mg ivd d2+卡

瑞利珠单抗200 mg ivd d1, q21d。

2021年12月2日、12月23日分别完成第1、2周期治疗。2022年1月10日入院,主诉第2周期化疗结束后3 d左右开始出现双下肢骨痛,伴弥漫性疼痛,无法具体定位疼痛部位,无麻木,无刺痛,不影响行走,长时间休息后不能改善。完善双膝关节X线检查提示:双膝关节轻度病变。骨科会诊双侧下肢未见明显阳性体征,可暂不予处理。考虑双下肢疼痛系紫杉醇神经毒性相关,第3周期暂不予紫杉醇治疗。2022年1月12日接受姑息一线第3周期单药化疗联合免疫治疗,具体用药:顺铂30 mg ivd d1、50 mg ivd d2+卡瑞利珠单抗200 mg ivd d1,化疗过程顺利,无不适。2022年2月7日为行第4周期治疗再次入住我院肿瘤科。主诉第3周期单药化疗结束后未出现双下肢疼痛。2022年2月8日CT检查提示:左侧腰大肌处异常密度影,邻近锥体、附件及左侧髂骨受累,较2021年11月24日肿块范围明显缩小;双侧髂血管走行区淋巴结较前缩小。影像学评估病情为部分缓解(partial response, PR)。2022年2月9日继续行第4周期治疗,具体用药:紫杉醇300 mg ivd d1+顺铂30 mg ivd d1、50 mg ivd d2+卡瑞利珠单抗200 mg ivd d1,化疗过程顺利,无不适。患者出院2周后电话随访,主诉再次出现双下肢弥漫性疼痛,持续1周后好转。2022年3月3日为行第5周期治疗再次入住我院肿瘤科。针对患者使用紫杉醇后出现的双下肢弥漫性疼痛,经临床药师会诊,考虑为紫杉醇注射液诱发的急性疼痛综合征,无需停药,可予以止痛药物对症治疗。排除化疗相关禁忌证,于2022年3月3日接受紫杉醇300 mg ivd d1+顺铂30 mg ivd d1、50 mg ivd d2+卡瑞利珠单抗200 mg ivd d1,化疗过程顺利,无明显不适。患者综合疼痛NRS评分为7分,予以盐酸羟考酮缓释片(20 mg q12h口服)联合塞来昔布胶囊(200 mg口服、2次/d)对症治疗。患者出院后对其进行远程随访,主诉第5周期用药后双下肢疼痛控制佳,可耐受,不影响睡眠及日常生活,NRS评分为2分。后因当地疫情,患者未再规律使用紫杉醇,电话随访患者病情,主诉停用紫杉醇后未再出现双下肢疼痛。3个月后复诊,病情进展。

## 2 讨论

### 2.1 紫杉醇注射液的神经毒性

本例患者原发疾病为宫颈恶性肿瘤伴骨转移,

自 2021 年 12 月 2 日起接受全身化疗(紫杉醇+顺铂)联合免疫治疗(卡瑞利珠单抗),2 个周期后出现双下肢骨痛,具体表现为弥漫性疼痛,无法具体定位疼痛部位,无麻木,无刺痛,约在用药 1 周后出现,持续时间约为 1 周。紫杉醇所致神经毒性多表现为外周神经病变,如手脚麻木、麻刺感、感觉异常及反射丧失等。外周神经病变具有剂量累积性,阈值约为  $1\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ <sup>[2]</sup>。该患者应用紫杉醇后所发生的双下肢疼痛有别于常见的外周神经病变。在紫杉醇注射液说明书中,常见的神经系统毒性除周围神经病变外,还包含关节痛和肌痛,但 2012 年发表的临床数据认为这是一种急性神经病变类型,而非关节和肌肉病变<sup>[3]</sup>。这种急性神经病变不一定局限于周围神经,也没有累积效应,通常在给药后数日内好转,后续给药时复发。

检索 PubMed、中国知网和万方数据库(截至 2022 年 12 月),紫杉烷类急性疼痛综合征通常表现为重度关节痛和肌痛伴麻木和麻刺感,在治疗后 1~2 d 内开始,中位持续时间为 4~5 d<sup>[4]</sup>。2007 年发表在 *The Cancer Journal* 的一项临床研究对 18 例接受紫杉醇治疗并出现急性疼痛综合征的患者进行了详细的结构化访谈。急性疼痛综合征常见的疼痛部位是背部、臀部、肩膀、腿和脚,最常见的描述是“疼痛”或“深度疼痛”,常用的形容词有放射痛、射痛、疼痛、刺痛等,一些患者描述负重、行走或接触时疼痛增加。当被问及疼痛是否局限于关节或肌肉时,18 例患者中有 15 例无法具体定位<sup>[5]</sup>。2011 年,前瞻性队列研究 NCCTG N08C1 认为,紫杉烷类所导致的关节痛和肌痛与神经病理相关。该研究中患者所产生的最明显的疼痛出现在下肢,通常被描述为疼痛,症状通常是弥漫性的,严重程度达到每周有 30%~40% 的患者使用非处方药镇痛,而使用阿片类药物镇痛的患者为 12%~20%<sup>[6]</sup>。本例患者所发生的双下肢疼痛与以上研究报道的“紫杉烷类急性疼痛综合征”表现相似。

## 2.2 关联性评价

根据 2011 年原中华人民共和国卫生部发布的《药品不良反应报告和监督管理办法》相关规定<sup>[7]</sup>,该患者使用紫杉醇注射液后发生的急性疼痛综合征,系药品说明书中未载明的不良反应,属于新的不良反应。根据诺氏评估量表评分<sup>[8]</sup>,该不良反应是在使用可疑药物后发生的(2 分),在停药后得到缓解(1 分),再次使用可疑药物后重复出现(2 分),

排除其他原因能单独引起该不良反应(2 分),关联性评分为 7 分,初步认定因果关系为“很可能”。具体评估细节如下:(1)具有一定的时间相关性。回顾患者的用药史与不良反应处置史,第 2 周期用药后出现双下肢弥漫性疼痛,第 3 周期停用紫杉醇后未出现,第 4 周期继续使用紫杉醇后双下肢疼痛再次出现。患者应用紫杉醇与急性疼痛综合征的发生之间有去激发和再激发反应,存在明确的关联性。(2)疾病本身无法解释。患者用药 3 个周期后,影像学检查提示疾病部分缓解。同时,患者主诉使用紫杉醇后出现的双下肢疼痛与本身存在的左侧腰骶部伴左腿疼痛部位不同,因此不能以疾病进展来解释。(3)其他合并用药无法解释。该患者与紫杉醇注射液联用的药物有顺铂注射液和卡瑞利珠单抗注射液。顺铂有周围神经毒性,临床特征表现为亚急性麻木、感觉异常和偶尔出现的疼痛,通常始于脚趾和手指,向近端扩展,累及腿部和手臂<sup>[1]</sup>。卡瑞利珠单抗也有引起免疫相关性神经系统毒性的表现<sup>[2]</sup>,单用时常见头晕,偶见外周神经病变;与化疗联用时常见感觉障碍和头晕,外周神经病变的发生率高于单药治疗。但该患者使用紫杉醇注射液后所发生的双下肢弥漫性疼痛与顺铂所致周围神经毒性以及卡瑞利珠单抗所致免疫相关性神经毒性均不同。(4)患者停用紫杉醇注射液后未再发生双下肢弥漫性疼痛的情况。

## 2.3 紫杉烷类急性疼痛综合征的处理措施

紫杉烷类急性疼痛综合征是一种急性神经毒性,其机制可能是痛觉感受器、纤维或脊髓丘脑系统对紫杉醇过敏所致<sup>[5-6]</sup>,仍有待更加深入的研究。在处理措施方面,现有的应用糖皮质激素或非甾体抗炎药与减少紫杉烷类急性疼痛综合征发生的临床数据之间相互矛盾<sup>[9-11]</sup>。2019 年,一项回顾性研究纳入 2010—2018 年间共 121 例接受每 3 周 1 次注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗的乳腺癌患者,评估紫杉烷类急性疼痛综合征的危险因素,结果提示化疗后给予地塞米松(用药疗程最多 3 d)有一定的保护效应( $ORR=0.133$ ,  $95\% CI: 0.023\ 5\sim 0.745\ 0$ )<sup>[9]</sup>。然而,2021 年发表的一项前瞻性多中心随机对照临床试验纳入 130 例接受多西他赛治疗的乳腺癌患者,随机分配至地塞米松预先给药组(8 mg/次,2 次/d,持续 3 d)和地塞米松预先给药后逐渐减量组(4 mg/次,1 次/d,共 2 d;之后 2 mg/次,1 次/d,共 2 d),研究结果提示,化疗后继续应用地塞米松并不能预防多西他

赛所致急性神经病变<sup>[10]</sup>。另有一项 II 期随机试验研究了依托考昔对紫杉烷类相关急性疼痛综合征的预防作用,结果提示预防性使用依托考昔与紫杉烷类急性疼痛综合征的发病率和程度降低有关联<sup>[11]</sup>,但该研究中对照组没有接受安慰剂治疗,实验设计不够完善。2020 年,美国临床肿瘤学会发布的有关化疗相关性神经毒性的预防和治疗更新的指南认为,目前尚无明确的药物可以预防紫杉烷类急性疼痛综合征<sup>[12]</sup>。这一结论与欧洲肿瘤内科学会、欧洲护理学会及欧洲神经肿瘤学会发布的联合指南<sup>[13]</sup>一致。一些物理方法(锻炼、冷冻疗法<sup>[14]</sup>、压迫疗法<sup>[15]</sup>)可能部分预防化疗相关性神经毒性,但数据不够可靠,还需要更多其他大型研究证实。对于紫杉烷类诱导的急性疼痛综合征,理想的治疗方案也尚未确定。

本例患者在伴发骨转移的同时发生了紫杉醇导致的急性疼痛综合征,两者均表现为疼痛,临床上易混淆。在处理该例药物不良反应的过程中,临床药师协助医生对其进行甄别并制定处理方案。这一案例提示,临床医生及药师在患者使用紫杉烷类药物的过程中,除了监护其可能发生的慢性周围神经病变,也应加强急性神经毒性的监护与评估。急性疼痛综合征发生后,根据患者的耐受程度,无需立刻停药,可尝试使用非甾体类抗炎药进行控制,或通过“三阶梯”方法给予镇痛药物,同时对患者进行密切监护并加强随访;在患者无法耐受的情况下,还需权衡利弊决定是否更换治疗方案。临床医生在处理该例不良反应的过程中邀请临床药师对药物不良反应进行鉴别、协同制定治疗方案并参与后期随访,是处理药物不良反应的有效措施。

## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)宫颈癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [2] GRISOLD W, CAVALETTI G, WINDEBANK A J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 (Suppl 4): iv45-iv54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203.
- [3] REEVES B N, DAKHIL S R, SLOAN J A, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: north Central Cancer Treatment Group trial N08C1 [J]. *Cancer*, 2012, 118(20): 5171-5178. DOI: 10.1002/cncr.27489.
- [4] FERNANDES R, MAZZARELLO S, MAJEED H, et al. Treatment of taxane acute pain syndrome (TAPS) in cancer patients receiving taxane-based chemotherapy—a systematic review [J].

- Support Care Cancer*, 2016, 24(4): 1583-1594. DOI: 10.1007/s00520-015-2941-0.
- [5] LOPRINZI C L, MADDOCKS-CHRISTIANSON K, WOLF S L, et al. The Paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism [J]. *Cancer J*, 2007, 13 (6): 399-403. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31815a999b.
  - [6] LOPRINZI C L, REEVES B N, DAKHIL S R, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (11): 1472-1478. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0308.
  - [7] 原中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令第 81 号, 2011. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
  - [8] NARANJO C A, SHEAR N H, LANCTÔT K L. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904. DOI: 10.1002/j. 1552-4604.1992.tb04635.x.
  - [9] KANBAYASHI Y, SAKAGUCHI K, NAKATSUKASA K, et al. Predictive factors for taxane acute pain syndrome determined by ordered logistic regression analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7): 2673-2677. DOI: 10.1007/s00520-018-4571-9.
  - [10] CLEMONS M, SIMOS D, SIENKIEWICZ M, et al. A prospective multi-centre, randomized study comparing the addition of tapering dexamethasone to other standard of care therapies for taxane-associated pain syndrome (TAPS) in breast cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(10): 5787-5795. DOI: 10.1007/s00520-021-06142-8.
  - [11] ZHANG J S, GAO H F, YANG C Q, et al. Prevention of taxane-associated acute pain syndrome with etoricoxib for patients with breast cancer: a phase II randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 171: 150-160. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.019.
  - [12] LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3325-3348. DOI: 10.1200/jco.20.01399.
  - [13] JORDAN B, MARGULIES A, CARDOSO F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1306-1319. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.003.
  - [14] BEIJERS A J M, BONHOF C S, MOLS F, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(1): 131-136. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.09.006.
  - [15] TSUYUKI S, YAMAGAMI K, YOSHIBAYASHI H, et al. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Breast*, 2019, 47: 22-27. DOI: 10.1016/j.breast.2019.06.008.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 贾婉, 李娟, 杨颜霞. 1 例紫杉醇注射液致急性疼痛综合征不良反应报道[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(2): 248-251. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.17.

Cite this article as: JIA Wan, LI Juan, YANG Yanxia. A case report of acute pain syndrome induced by paclitaxel [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 248-251. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.17.