

阿帕他胺相关严重皮肤不良反应病例分析[△]

刘芳*, 成华, 陈静, 刘宪军[#] (首都医科大学附属北京潞河医院药学部, 北京 101149)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0756-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.026



摘要 目的:探讨阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的临床表现、治疗和预后。方法:检索 PubMed、Springer、Embase、Scopus、J-Stage、万方数据库和中国知网等数据库,收集阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的病例报道,记录患者的一般情况,药物使用情况,严重皮肤不良反应的发生时间、临床表现、干预措施及转归等信息,并进行统计分析。结果:共纳入 14 例患者,年龄为 66~91 岁;出现严重皮肤不良反应临床症状的中位时间为用药后 20.6 d(10~75 d)。其中,中毒性表皮坏死松解症(TEN)的主要临床症状为发热伴红斑,黏膜出血性糜烂,皮肤脱落范围>30%体表面积,Nikolsky 征阳性,未见嗜酸性粒细胞增多。7 例 TEN 患者中,2 例好转,5 例死亡。阿帕他胺还可能引起急性泛发性发疹性脓疱病、嗜酸性粒细胞增多及全身症状型药疹、角化棘皮瘤及剥脱性皮炎,激素冲击疗法以及对症支持后好转。结论:阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的临床预后差,死亡率高,现有报道亚洲患者居多,提示医师在使用阿帕他胺时应密切监测,警惕严重皮肤不良反应的发生。

关键词 阿帕他胺;严重皮肤不良反应;药品不良反应;文献分析

Case Analysis on Apalutamide-Associated Severe Cutaneous Adverse Reactions[△]

LIU Fang, CHENG Hua, CHEN Jing, LIU Xianjun (Dept. of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical manifestations, treatment and prognosis of apalutamide-associated severe cutaneous adverse reactions (SCAR). **METHODS:** Case reports on apalutamide-associated SCARs were collected by retrieving PubMed, Springer, Embase, Scopus, J-Stage, Wanfang Data, CNKI and other databases. The general information, drug application, occurrence time of SCARs, clinical manifestations, interventions and outcomes of the patients were recorded and analyzed. **RESULTS:** A total of 14 patients were enrolled, aged from 66 to 91 years old; the median time of the occurrence of clinical symptoms of SCARs was 20.6 d (10 to 75 d) after drug administration. Among which the main clinical symptoms of toxic epidermolysis bullosa (TEN) were fever with erythema, hemorrhagic mucosal erosions, skin peeling >30% of the body surface area, positive Nikolsky's sign, and no eosinophilia. Among the 7 cases of TEN, 2 patients were improved and 5 were dead. Apalutamide may also cause acute systemic eruptive pyoderma, eosinophilia and systemic symptomatic drug rash, keratoacanthoma and exfoliative rash, which were improved after hormonal shock therapy as well as symptomatic support. **CONCLUSIONS:** Apalutamide-associated SCARs has poor clinical prognosis and high mortality rate, and Asian patients predominate in the available reports, which suggests that physicians should closely monitor the application of apalutamide and be alert to the occurrence of serious cutaneous adverse reactions.

KEYWORDS Apalutamide; Severe cutaneous adverse reactions; Adverse drug reactions; Literature analysis

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,发病率随年龄增加而升高。在世界范围内,男性前列腺癌发病率居恶性肿瘤的第 2 位,病死率居第 5 位^[1]。前列腺癌的疾病进程与雄激素信号通路密切相关,因此,雄激素剥夺治疗是前列腺癌的标准治疗方法之一。阿帕他胺是一种新型选择性雄激素受体(AR)抑制剂,其作用机制包括阻断雄激素与 AR 的结合,阻断雄激素-AR 复合物进入细胞核,阻断 AR 复合物与

DNA 的结合从而阻断相关信号通路的表达,最终达到抑制 AR 信号通路活化的目的,从而有效延缓前列腺癌的疾病进展。阿帕他胺于 2018 年 2 月在美国获批上市;2019 年 9 月获得我国国家药品监督管理局加速批准上市,用于转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌的成年患者及有高危转移风险的非转移性去势抵抗性前列腺癌成年患者。

严重皮肤不良反应是一组由免疫介导的异质性药疹,虽然罕见,但可能致死,主要包括急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)、史-约综合征、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)以及嗜酸性粒细胞增多及全身症状型药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)等。在 2 项随机、

△ 基金项目:北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究”项目(No. Z181100001718144)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: moananmo@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 13910228100@163.com

安慰剂对照临床研究 (SPARTAN 研究^[2] 和 TITAN 研究^[3]) 中,接受阿帕他胺治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者中,分别有 26% 和 8% 报告了皮疹不良反应,其中分别有 6% 和 0.5% 的患者报告了 3 级皮疹(定义为覆盖>30% 体表面积)。2020 年 5 月,日本厚生劳动省及药品和医疗器械管理局根据收集到的药物相关不良反应,警示阿帕他胺相关 TEN^[4]。暂未有真实世界中阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的病例分析,本研究通过对文献报道进行回顾性分析,为阿帕他胺临床合理应用以及出现严重皮肤不良反应的处理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“apalutamide”“erleada”和“severe cutaneous adverse reactions”“DRESS”“Stevens-Johnson syndrome”“toxic epidermal necrolysis”为检索词,检索 PubMed、Embase 等外文数据库;以“阿帕他胺”“阿帕鲁胺”和“严重皮肤不良反应”为检索词,检索万方数据库、中国知网等中文数据库。检索时限为建库至 2022 年 8 月,收集使用阿帕他胺后发生严重皮肤不良反应的病例报道。纳入标准:明确严重皮肤不良反应的发生与阿帕他胺相关,并符合我国《药品不良反应报告和监测管理办法》中关联性评价标准;患者基本信息、药物使用情况、严重皮肤不良反应的临床表现等资料相对完整。排除标准:重复发表的文献;无法判断药物与不良反应关联性的文献;动物实验。

1.2 方法

由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立进行文献阅读和筛选,提取患者性别、年龄、原发疾病、药物使用情况、严重皮肤不良反应的临床表现、干预措施和患者转归等相关信息,遇到分歧时,请示高年资药师商议。使用诺氏评估量表(Naranjo's)评价药物与不良反应的相关性。对收集到的资料进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献病例汇总情况

共收集到符合纳入标准的文献 12 篇^[5-16],涉及 14 例使用阿帕他胺的患者,均为严重皮肤不良反应,主要临床资料汇总见表 1。

2.2 患者基本信息

本研究共纳入 14 例患者(见表 1),均为转移性前列腺癌患者,年龄 66~91 岁,其中 10 例来自日本。合并疾病方面有记录的病例均为慢性病,其中病例 2 合并免疫相关疾病,联合用药多为慢性病用药,疗程比较长,在病例报道中已经分析联合用药引起严重皮肤不良反应的可能性,均认为阿帕他胺是引起严重皮肤不良反应最可能的药物。

2.3 不良反应发生时间及表现

患着发生严重皮肤不良反应的时间为用药后 10 d 至 2.5 个月,中位时间为 20.6 d。临床表现多为发热和全身弥漫红斑,Nikolsky 征阳性的有 4 例,13 例患者进行皮肤活检(具体结果见表 1)。

2.4 临床处理、预后及转归

14 例患者中有 7 例 TEN 患者,入院治疗后,判断致敏药物并停用,除给予抗过敏、糖皮质激素冲击和支持治疗外,还

有 6 例给予 IVIG,5 例进行血浆置换,1 例给予免疫调节剂联合依那西普治疗;最终治愈 2 例,死亡 5 例。DRESS 和 AGEF 各 1 例患者,停用药物后采用糖皮质激素冲击疗法,最终好转。1 例角化棘皮瘤的患者,最终手术进行肿物切除。其余患者停药后外用糖皮质激素和(或)口服抗组胺药对症治疗,均好转。

2.5 不良反应关联性评价结果

采用 Naranjo's 评分对 14 例个案报道中不良反应的严重程度及与致敏药物的相关性进行评价,其中 13 例评价结果均为“很可能”,1 例为“肯定”,见表 1。

3 讨论

3.1 阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的影响因素和临床特点

本研究纳入的 14 例患者使用阿帕他胺治疗的原发病均为转移性前列腺癌,年龄 66~91 岁。一项基于美国不良事件报告系统数据库的阿帕他胺不良事件分析研究结果显示,自 2018 年获得美国食品药品监督管理局批准以来,阿帕他胺相关不良事件记录呈逐年增长趋势,且主要发生于年龄>65 岁的老年男性患者(占 51.65%)^[17]。合并疾病方面,病例 2 合并干燥综合征,干燥综合征患者的药物过敏率高与健康人,自身免疫因素可能促进严重皮肤不良反应的发展^[18]。本研究中,大部分患者有联合用药,但是病例报道中排除了联合用药相关严重皮肤不良反应的可能。提示临床对于高龄患者,尤其是合并免疫系统疾病的患者,应关注阿帕他胺相关不良反应。体重方面,本研究中仅 1 例患者记录体重为 52 kg,其余患者均未记录。一项研究结果显示,以患者平均体重(63.80 kg)为临界值时,Kaplan Meier 分析显示,体重为 63.8 kg 的患者发生皮肤不良事件的风险显著增加($P=0.003$,log-rank 检验),较低的体重是阿帕他胺相关皮肤不良事件的一个显著危险因素^[19]。阿帕他胺使用剂量方面,13 例患者使用 240 mg、1 日 1 次的剂量,其中 1 例患者使用 240 mg、1 日 1 次的剂量 10 d 出现皮疹,后减量至 180 mg、1 日 1 次,随后皮疹扩大伴发热、咽喉痛和严重的灼痛,最终诊断为阿帕他胺相关严重皮肤不良反应。根据《阿帕他胺皮肤不良事件处理专家指导意见》^[20],目前报道的阿帕他胺所致皮肤不良反应中,斑丘疹、荨麻疹、轻型多形红斑均为非重症,对于该类不良反应可不停药,以对症治疗为主,可外用糖皮质激素和(或)口服抗组胺药,密切观察患者的转归。但该指导意见中并未提及减量,根据阿帕他胺的药品说明书,如果患者出现 ≥ 3 级毒性或无法耐受的不良反应,应暂停给药,直至症状改善至 ≤ 1 级或原有级别,如有必要可减量至 180 mg 或 120 mg,1 日 1 次。对 SPARTAN 研究人群中降低剂量和中断治疗的患者数据进行的药物暴露-反应分析结果显示,阿帕他胺组有 21% 的患者经历了剂量降低,将平均日剂量从 240 mg 减少至 209 mg^[21]。皮疹和体重减轻与阿帕他胺、N-去甲基阿帕他胺的暴露量增加显著相关。为管理不良事件而降低剂量/中断给药,预计不会降低阿帕他胺的疗效。在 SPARTAN 研究^[2] 和 TITAN 研究^[3] 中,阿帕他胺组报告皮肤不良事件发生率为 191/803 (23.79%) 和 142/524 (27.10%),皮肤不良事件发生的中位时间分别为用药后 82 d 和 80.5 d。可能与阿帕他胺半衰期长

表 1 14 例阿帕他胺相关严重皮肤不良反应患者的主要临床资料

Tab 1 Main clinical data of 14 cases of apalutamide-associated severe cutaneous adverse reactions

病例编号	年龄/岁	体重/kg	国籍	阿帕他胺剂量	联合用药	不良反应出现时间	严重皮肤不良反应类型	临床表现	活检结果	药物诱导淋巴细胞刺激试验结果	干预措施/转归	Naranjo's 评分/关联性判断
1 ^[5]	85	52	日本	240 mg, 1 日 1 次	阿佐塞米、螺内酯、奥美拉唑、非布司他和溴替唑仑	50 d	TEN	发热伴红斑, 口腔出血性糜烂, Nikolsky 征阳性; SCORTEN 评分 4 分	基底层的液状变性, 部分基底层下有皮肤剥离形成水疱	阴性	停用阿帕他胺, 泼尼松龙冲击治疗、血浆置换/死亡	5 分/很可能
2 ^[6]	77	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	鲁比前列酮、氧化镁、厄贝沙坦、非布司他、利格列汀、伏诺拉生和阿哌沙班	2 周	TEN	发热和全身红斑, 口腔和会阴区黏膜出血性糜烂, Nikolsky 征阳性, 未见嗜酸性粒细胞增多; SCORTEN 评分 6 分	整个表皮角质形成细胞坏死	未进行	停用阿帕他胺, 甲泼尼松龙冲击治疗、静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)/死亡	5 分/很可能
3 ^[7]	83	—	日本	240 mg, 1 日 1 次, 10 d 后减量至 180 mg, 1 日 1 次	兰索拉唑、泼尼松龙、吠塞米、氨氯地平、托拉塞米、氯溴索、加兰他敏、贝托斯汀和中草药药甘草汤	6 周	TEN	红色斑疹、喉咙痛和严重的灼痛、嘴唇和生殖区域黏膜出血性糜烂, Nikolsky 征阳性, 未见嗜酸性粒细胞增多; SCORTEN 评分 4 分	多个凋亡角质形成细胞, 并形成表皮下大疱	阳性, 207%	停用阿帕他胺, 甲泼尼松龙冲击治疗、IVIG、血浆置换/死亡	6 分/很可能
4 ^[8]	86	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	4 周	TEN	发热和全身红斑、口腔出血性糜烂; SCORTEN 评分 2 分	表皮下水疱, 个别表皮细胞坏死	未进行	停用阿帕他胺, 泼尼松口服、甲泼尼松龙冲击治疗、IVIG、血浆置换/好转	5 分/很可能
5 ^[8]	91	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	2.5 个月	TEN	发热和全身红斑, 口腔出血性糜烂; SCORTEN 评分 2 分	表皮基底细胞层液化变性, 个别表皮细胞坏死	未进行	停用阿帕他胺, 泼尼松口服、甲泼尼松龙冲击治疗、IVIG/死亡	6 分/很可能
6 ^[9]	86	—	中国	240 mg, 1 日 1 次	抗高血压药	10 d	TEN	发热伴红斑性丘疹、喉咙痛和吞咽困难、黏膜出血性糜烂和脱落, Nikolsky 征阳性, 未见嗜酸性粒细胞增多; SCORTEN 评分 5 分	未进行	未进行	停用阿帕他胺, 甲泼尼松龙冲击治疗、IVIG、血浆置换/死亡	6 分/很可能
7 ^[10]	70	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	43 d	TEN	发热和全身红斑, 嘴唇出血性糜烂; SCORTEN 评分 4 分	整个表皮的角化细胞坏死, 并伴有表皮下水疱	阳性, 263%	停用阿帕他胺, 甲泼尼松龙冲击治疗、IVIG、血浆置换、环孢素和依那西普 (50 mg, 1 周 1 次)/好转	6 分/很可能
8 ^[11]	86	—	美国	240 mg, 1 日 1 次	—	1 个月	角化棘皮瘤	服药 1 个月后, 双腿开始出现轻微瘙痒伴皮疹; 3 个月手臂和腿部出现强度更大的皮肤病变, 迅速扩大, 呈圆顶状结节, 中心角化过度凹陷	分化良好的鳞状细胞癌伴角化棘皮瘤	未进行	停用阿帕他胺, 曲安奈德、钙泊三烯霜、5-氟尿嘧啶外用, 随后进行莫氏手术/好转	6 分/很可能
9 ^[12]	72	57.7	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	41 d	AGEP	41 d 后, 面部和躯干出现多发小红斑, 没有高热; 局部应用皮质类固醇无效; 停药 9 d 后高热和急性出现水肿性红斑和脓疱, 中性粒细胞增多, 但不累及内脏器官; 未发现黏膜糜烂; 红斑 > 30% 体表面积	皮肤活检显示角质下和表皮内脓疱与许多嗜酸性粒细胞混合	阴性	停止所有药物治疗, 甲泼尼松龙冲击治疗, 14 d 后不良反应降至 1 级; 在停药 53 d 开始服用阿帕他胺, 未复发/好转	6 分/很可能
10 ^[13]	85	—	法国	—	—	39 d	DRESS	发热, 融合性红斑和面部水肿, 无表皮脱落或黏膜受累, 皮疹面积 > 90% 体表面积, 嗜酸性粒细胞增多症、肝脏氨基转移酶升高; RegiSCAR 评分 7 分	皮肤活检显示角质形成细胞和真皮凋亡, 嗜酸性粒细胞浸润	未进行	停用阿帕他胺, 类固醇冲击疗法 (0.5 mg/kg), 5 d 后嗜酸性粒细胞计数正常, 10 d 后皮疹消退/好转	6 分/很可能
11 ^[14]	89	—	西班牙	—	—	1 个月	严重剥脱性红斑	病变开始于胸部, 累及 80% 的皮肤表面, 形成严重剥落的黄斑红斑伴瘙痒	皮肤浅层淋巴细胞浸润, 间期损害明显, 角质形成细胞大量凋亡	未进行	停用阿帕他胺, 类固醇冲击疗法, 皮疹消退痊愈	6 分/很可能
12 ^[15]	71	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	70 d	渗出性红斑	前臂、双腿和胸部出现渗出性红斑伴瘙痒; 红斑略微隆起, 覆盖了身体 30% 的面积, Nikolsky 征阴性, 嗜酸性粒细胞未见增多	前臂皮肤活检显示海绵组织病, 淋巴细胞的血管周围和间质浸润	未进行	停用阿帕他胺 3 周, 外用皮质类固醇、口服抗组胺药, 阿帕他胺最终减量至 120 mg, 1 日 1 次/好转	9 分/确定
13 ^[15]	71	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	—	71 d	渗出性红斑	渗出性红斑, 四肢和身体相对对称, 黏膜无糜烂和无菌脓疱, Nikolsky 征阴性	表皮海绵状增生, 血管周围和间质浸润	未进行	停用阿帕他胺, 口服抗组胺药, 阿帕他胺最终减量至 120 mg, 1 日 1 次/好转	9 分/肯定
14 ^[16]	66	—	日本	240 mg, 1 日 1 次	奥美沙坦-美多沙弥、三氯甲基噻嗪和硝苯地平	—	渗出性红斑和浸润性红斑	耳后部有渗出性红斑, 胸部和腹部有弥漫性红斑, 影响了身体近 80% 的部位; 疲劳, 几乎无法保持直立, 嗜酸性粒细胞增多, 乳酸脱氢酶和 C 反应蛋白略有升高	真皮上部有界面皮炎和血管周围淋巴细胞浸润	阳性, 235%	停用阿帕他胺, 外用皮质类固醇和口服泼尼松龙 30 mg/d, 3 d 后皮疹停止扩张, 瘙痒和红斑在 2 周内消失/好转	6 分/很可能

注: “—”表示无相关信息

Note: “—” indicates no relevant information

有关(药物达稳态后半衰期约为3 d),阿帕他胺容易与血清蛋白结合,单次剂量240 mg,71 d后仍能在血中检测到阿帕他胺。患者从开始使用到出现不良反应的时间为10~75 d,中位时间为22.4 d,首次口服阿帕他胺后早期出现皮疹可能是严重皮肤不良反应的迹象。合并发热、黏膜出血性糜烂、皮肤脱落范围>30%体表面积、Nikolsky征阳性可提示临床医师早期识别阿帕鲁他胺引起的严重皮肤反应。此外,3例患者未观察到嗜酸性粒细胞增多(其余文献中未记录),这可能也是早期识别阿帕鲁他胺引起严重皮肤不良反应的临床特征之一。种族方面,11例患者均为东亚人,TITAN研究^[3]中东亚人群3级以上的皮疹发生率(10.9%)略高于全球整体人群(6.3%)。对于亚洲患者使用阿帕他胺时,尤其应关注其皮肤相关不良反应。

3.2 阿帕他胺相关严重皮肤不良反应的可能发生机制

阿帕他胺和恩杂鲁胺是2种AR抑制剂。在SPARTAN研究和TITANu研究的转移性阉割敏感性前列腺癌患者中,阿帕他胺组的皮疹发生率高于安慰剂组。相反,在所有临床研究(包括PROSPER研究^[22])中,恩杂鲁胺治疗的皮疹发生率与安慰剂相似。与阿帕他胺相关的患者皮疹增加可能与结构差异有关。恩杂鲁胺中的2-氟苯基和二甲基分别被2-氟吡啶和环丁基取代得到阿帕他胺。阿帕他胺的2-氟吡啶部分与巯基亲核的谷胱甘肽发生化学反应,导致噻唑啉产物重排。放射性标记的阿帕他胺,与小鼠和人血浆蛋白反应。在小鼠药物过敏模型(MDAM)中,皮下给药阿帕他胺剂量依赖性增加引流淋巴结的淋巴细胞数量。恩杂鲁胺及其已知类似物D162(保留了氟苯基,但二甲基被环丁基取代)在MDAM实验中显示出明显较低的共价结合活性和阴性结果^[23]。阿帕他胺化学结构中的2-氟基吡啶基团可能与血浆蛋白中的谷胱甘肽发生反应形成半抗原,触发免疫反应而导致皮疹。

3.3 严重皮肤不良反应的治疗

严重皮肤不良反应治疗的首要措施是尽早找到致敏原并停用致敏药物,支持疗法以及补液和营养是基本措施^[24]。对于TEN的系统性治疗效果,目前尚缺乏明确的高级别循证医学证据,临床上常将糖皮质激素、IVIG、环孢素及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)拮抗剂作为史-约综合征/TEN的系统性治疗方案。本研究中,7例TEN患者除常规支持治疗外,均采用糖皮质激素冲击治疗,6例给予IVIG,5例进行血浆置换,1例给予免疫调节剂联合依那西普治疗。由于阿帕鲁他胺的半衰期较长,对于阿帕他胺相关的TEN患者,血浆置换法可以快速去除阿帕鲁他胺,可作为治疗首选措施。本研究中好转的2例患者中,1例采用了血浆置换、环孢素联合依那西普治疗,提示临床联合方案的有效性。此外,1例DRESS患者和1例AGEP患者停用药物后采用糖皮质激素冲击疗法,最终好转。1例角化棘皮瘤患者,行肿物切除术。其余患者停药后外用糖皮质激素和(或)口服抗组胺药对症治疗,均好转。

综上所述,严重皮肤不良反应是严重威胁人类生命的药品不良反应,本研究汇总文献并分析,希望能够引起医护人员、临床药师对合理使用阿帕他胺的重视。对于高龄、低体重的亚洲患者,特别是合并免疫系统疾病者,用药早期出现皮疹并发症

热、黏膜出血性糜烂、Nikolsky征阳性时,要警惕阿帕他胺相关TEN的可能,嗜酸性粒细胞未见增多也可能是阿帕他胺相关TEN的表现之一,对于一旦出现可疑阿帕他胺相关TEN,应立即停药,采用支持疗法,同时糖皮质激素、IVIG、血浆置换、环孢素及TNF- α 拮抗剂的联合治疗对阿帕他胺相关严重皮肤不良反应可能有效。此外,阿帕他胺可能引起DRESS、AGEP、角化棘皮瘤及剥脱性皮炎,一旦出现可疑不良反应,应立即停药,糖皮质激素冲击疗法以及对症支持治疗可能有效。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SMITH M R, SAAD F, CHOWDHURY S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [3] CHI K N, AGARWAL N, BJARTELL A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 13-24.
- [4] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Revisions of PRECAUTIONS (FY2020) [EB/OL]. [2022-05-19]. <https://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/revision-of-precautions/0008.html>.
- [5] ODA H, TANAKA F, HAYAKAWA A, et al. A case of apalu-tamide-induced toxic epidermal necrolysis that was treated with plasma exchange[J]. *Nihon Toseki Igakkai Zasshi*, 2022, 55(1): 29-33.
- [6] SAGAWA N, WATANABE Y, MIZUNO Y, et al. A case of toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide administration[J]. *J Cutan Immunol Allergy*, 2020, 3(6): 134-135.
- [7] ENDO Y, OKA A, UEHARA A, et al. Fatal case of toxic epidermal necrolysis due to apalutamide used as a novel prostate cancer drug[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(10): e359-e360.
- [8] MIYAGAWA A, ADACHI T, KOBAYASHI Y, et al. Plasma-pheresis as a promising treatment option in apalutamide-associated toxic epidermal necrolysis[J]. *J Dermatol*, 2022, 49(3): e102-e103.
- [9] Huang Y, Luo J M, Luo J S, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with apalutamide; a case report and brief review of the literatures[J/OL]. [2022-05-19]. <http://dx.doi.org/10.22541/au.165392104.40579095/v1>.
- [10] OSAWA K, KINIWA Y, SHIMOSATO Y, et al. Toxic epidermal necrolysis caused by apalutamide; a case report of treatment using etanercept with conventional steroid therapy [J]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: adv00723.
- [11] BAAH N, SKANDAMIS G. A novel case of eruptive keratoacanthomas associated with apalutamide treatment for prostate cancer [J]. *J Cutan Med Surg*, 2022, 6(4): 324-327.
- [12] HONDA T, TOHI Y, KAKU Y, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis during apalutamide treatment in a patient with prostate cancer[J]. *IJU Case Rep*, 2022, 5(6): 497-500.
- [13] DUCHARME O, SANCHEZ-PENA P, PHAM-LEDARD A, et al. The first case of drug reaction with eosinophilia and systemic

symptoms (DRESS) syndrome caused by apalutamide, a novel oral androgen receptor antagonist [J]. *Contact Dermatitis*, 2022, 86(4): 313-315.

[14] MIYAGAWA F, AKIOKA N, YOSHIDA N, et al. Psoriatic skin lesions after apalutamide treatment [J]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: adv00659.

[15] TOHI Y, KATAOKA K, MIYAI Y, et al. Apalutamide-associated skin rash in patients with prostate cancer: histological evaluation by skin biopsy [J]. *IJU Case Rep*, 2021, 4(5): 299-302.

[16] KATAYAMA H, SAEKI H, OSADA S I. Maculopapular drug eruption caused by apalutamide: case report and review of the literature [J]. *J Nippon Med Sch*, 2022, 89(5): 550-554.

[17] 郭志坚, 郭晓晶, 许金芳, 等. 基于美国不良事件报告系统数据库的阿帕他胺不良事件分析研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(11): 744-749.

[18] KATZ J, MARMARY Y, LIVNEH A, et al. Drug allergy in Sjögren's syndrome [J]. *Lancet*, 1991, 337(8735): 239.

[19] KATSUTA M, KIMURA T, TASHIRO K, et al. Low body weight as a risk factor for apalutamide-related cutaneous adverse events

[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(4): 2023-2028.

[20] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 阿帕他胺皮肤不良事件处理专家指导意见 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(1): 1-5.

[21] PEREZ-RUIXO C, ACKAERT O, OUELLET D, et al. Efficacy and safety exposure-response relationships of apalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4460-4467.

[22] STERNBERG C N, FIZAZI K, SAAD F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, Castration-Resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23): 2197-2206.

[23] JI C H, GUHA M, ZHU X, et al. Enzalutamide and apalutamide: in vitro chemical reactivity studies and activity in a mouse drug allergy model [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(1): 211-222.

[24] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5): 376-381.

(收稿日期:2022-10-13 修回日期:2023-02-03)

(上接第 755 页)

肤症状进行随访,部分患者停药治疗后可完全缓解,但也有部分患者进一步加重,或可导致皮肤紧绷、硬化和色素沉着等。

综上所述,培美曲塞相关的假性蜂窝织炎的症状为双侧小腿的皮疹、肿胀及疼痛,少部分患者可能发生在单侧小腿,因其临床表现类似蜂窝织炎,容易被误诊为细菌感染的丹毒或蜂窝织炎;从培美曲塞治疗的第 1 周期至第 21 周期均有发生,中位发生时间为第 4 周期;该类患者使用抗菌药物治疗均没有效果,多数患者在停药及糖皮质激素(如泼尼松等)治疗后症状好转,少数患者可能存在皮肤持续的色素沉着及硬化。在使用培美曲塞时,应注意正确诊断该药相关的不良反应,及时给予正确的治疗措施,保障患者的用药安全。

参考文献

[1] ROLLINS K D, LINDLEY C. Pemetrexed: a multitargeted antifolate [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(9): 1343-1382.

[2] PIÉRARD-FRANCHIMONT C, QUATRESOOZ P, REGINSTER M A, et al. Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5): 769-772.

[3] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 110-111.

[4] TRACEY E H, MODI B, MICHELETTI R G. Pemetrexed-Induced pseudocellulitis reaction with eosinophilic infiltrate on skin biopsy [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(1): e1-e2.

[5] CORBAUX C, MARIE J, MERAUD J P, et al. Pemetrexed-induced scleroderma-like changes in the lower legs [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015, 142(2): 115-120.

[6] KATSENO S, PSARA A, PANAGOUC. Pemetrexed-induced cellulitis: a rare toxicity in non-small cell lung cancer treatment [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2013, 19(1): 93-94.

[7] D'ANGELO SP, KRIS M G, PIETANZA M C, et al. A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with

pemetrexed [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 624-626.

[8] GALETTA D, SILVESTRIS N, CATINO A, et al. Peripheral skin edema as unusual toxicity in three patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pemetrexed alone or in combination with cisplatin [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1964.

[9] MERKLEN-DJAFRI C, IMBERT E, COUROUGE-DORCIER D, et al. Pemetrexed-induced skin sclerosis [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012, 24(6): 452-453.

[10] VITIELLO M, ROMANELLI P, KERDEL F A. Painful generalized erythematous patches: a severe and unusual cutaneous reaction to pemetrexed [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(1): 243-244.

[11] SANTOSA A, LIAU M M, TAN K B, et al. Pemetrexed-induced eccrine squamous syringometaplasia manifesting as pseudocellulitis (in a patient with non-small cell lung cancer) [J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(1): 64-66.

[12] SHUSTER M, MORLEY K, LOGAN J, et al. Lipodermatosclerosis secondary to pemetrexed use [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(3): e11-e12.

[13] LIAU M M, SANTOSA A, HUANG J, et al. Pemetrexed-induced lower limb pseudocellulitis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42(8): 914-916.

[14] LO Y, WU W H. Pemetrexed-induced pseudocellulitis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(11): 953-954.

[15] EGUIA B, RUPPERT A M, FILLON J, et al. Skin toxicities compromise prolonged pemetrexed treatment [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12): 2083-2089.

[16] CLARKE S J, ABRATT R, GOEDHALS L, et al. Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 737-741.

(收稿日期:2022-09-08 修回日期:2023-02-08)