

手足症候群
(HFS) 與
手足皮膚反應
(HFSR) 的照護



目錄

定義2

藥物發生機率3

手足症候群 (HFS) 與手足皮膚反應 (HFSR) 的差異4

病理5

開始/持續時間6

症狀評估6

預防9

治療9

病人教育10

Reference11

定義

手足症候群 (Hand foot syndrome, HFS) , 也稱為掌蹠紅斑感覺異常症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, PPE) , 是與許多化療藥物相關的常見副作用 , 包括 capecitabine, fluorouracil, liposomal doxorubicin and cytarabine 。手足皮膚反應 (hand-foot skin reaction , HFSR)常見於一些激酶抑制劑如 pazopanib, sorafenib and sunitinib, 皮膚病變往往更局部化和角化過度。

手足症候群(HFS)的特點是手掌和足底逐漸出現雙側對稱反應 , 包括紅斑、壓痛、疼痛、腫脹、刺痛、麻木、色素沉澱、瘙癢、大皰性病變、乾皮疹、濕性脫屑、潰瘍和感覺障礙或感覺異常 , 雖然不會危及生命 , 但手足症候群會影響生活品質 , 並可能導致需降低治療劑量。 症狀似乎是與劑量有關 , 通常手掌比腳底嚴重。

藥物發生機率

Chemotherapeutic agents commonly causing hand-foot syndrome (list not exhaustive) Agent Incidence (all grades)
Incidence

Agent	Incidence (all grades)	Incidence (high grade)
Doxorubicin + continuous 5-fluorouracil	89% ³	24% ³
Docetaxel + capecitabine	56%-63% ³	24%-26% ³
Pegylated liposomal doxorubicin	40%-50% ³	1%-20% ³
Capecitabine	50%-60% ³	11%-24% ³
Doxorubicin	22%-29% ^{3,4}	
Cytarabine	14%-33% ^{3,4}	
5-Fluorouracil		
Continuous infusion	34% ⁴	7% ³
Bolus	6%-13% ⁴	0.5% ³
Docetaxel	6%-58% ^{3,4}	0%-4% ³
Targeted multikinase inhibitors		
Sorafenib + bevacizumab	79% ³	57% ³
Sorafenib	10%-62% ⁵	2%-36% ⁵
Sunitinib	10%-50% ^{3,5,42}	4%-11% ^{5,42}
Pazopanib	4.5%-29% ^{42,43}	1.8%-6% ^{42,43}
Regorafenib	47% ⁴⁴	17% ⁴⁴
Axitinib	29% ²⁴	9.6% ²⁴
Vemurafenib	60% ⁴⁵	

Miller, Kristen K.; Gorcey, Loren; McLellan, Beth N. (2014).
Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes:
A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and
management. Journal of the American Academy of
Dermatology, 71(4), 787–794. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.019 ©
J Am Acad Dermatol 2014

手足症候群 (HFS) 與手足皮膚反應 (HFSR) 的差異

表一 手足症候群與手足皮膚反應的主要區別

	HFS (手足症候群)	HFSR (手足皮膚反應)
致病藥物	Pegylated liposomal doxorubicin, capecitabine, 5-fluorouracil, cytarabine, docetaxel and doxorubicin, other cytotoxic agents	Multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, bevacizumab, and vemurafenib)
危險因素	劑量、女性性別	腫瘤類型:如腎癌; 治療前白血球計數; 女性; 體能狀態、肝轉移和轉移器官數量
影響範圍	可以影響手掌、腳底、手背和腳背; 與摩擦和受壓處, 影響手掌多於腳底。	影響彎曲和承壓區域, 包括指尖、腳趾間、腳後跟、腳外側和關節。影響腳底多於手掌。
臨床發現	手掌和腳底對稱性紅斑和水腫, 伴有神經性疼痛發作可進展為水皰伴隨脫皮、糜爛和潰瘍。	局部化, 以受到摩擦或創傷病變以皮膚發紅處表現為水泡或局灶性過度角化。
病理	基底層空泡退化或全層壞死; 海綿樣水腫, 角化過度或不全。	角化不良的角質細胞有清楚的分離界線。

HFS, Hand-foot syndrome; HFSR, hand-foot skin reaction; RCC, renal cell carcinoma.

病理

■ 手足症候群(掌蹠紅斑感覺異常症候群)的確切病因尚不清楚，但有一些理論假設：

1. 與其他上皮表面比較，手掌表面組織中氟嘧啶活化酶(fluoropyrimidine-activating) 的胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase)的表達更高，導致手和腳中氟嘧啶(fluoropyrimidine)的濃度升高。
2. 由於日常活動（例如抓握和行走）造成局部皮膚受傷以及暴露於高溫下（例如熱水），會進一步影響手掌和腳底的毛細血管導致藥物蓄積而引起的局部創傷，導致藥物從手和腳的微毛細血管中滲出到組織中。
3. 許多化療藥物會集中在外分泌汗腺或導管，外泌汗腺是人体主要的汗腺，存在于所有皮肤，尤以手掌和足底的密度为最高。由於局部藥物蓄積，這些組織會受到損害。
4. 這可能是由於腳底和手掌的深層毛細血管受損，導致環氧合酶 (COX) 發炎反應。
5. Doxorubicin 和銅離子相互作用產生活性氧，誘導角質形成細胞凋亡。

■ 手足皮膚反應 (HFSR)

與給藥劑量有正相關的，並且非常典型地局限於摩擦或壓力的皮膚區域（腳跟、蹠骨頭、由鞋子或走動引起的摩擦區域）。它出現在治療後的 2-3 週，表現為界限清楚、紅斑、疼痛、水腫和起水皰的病變，然後進展為極軟且發炎的老繭。病理檢查顯示表皮角質形成細胞凋亡、細胞空泡變性和角化不良，形成表皮內水皰，隨後出現大量 黑色棘皮症、乳頭狀瘤和角化不全角化過度。

開始/持續時間

- 手足症候群：開始接受某些化療藥物治療後，可能會在數天到數週內出現。它最常在治療六週後發生。如果停止使用化療藥物，症狀通常會在 2 週內消失。
- 手足皮膚反應 (HFSR)：HFSR 的初始症狀(通常是輕度至中度皮膚反應)使用多激酶抑制劑通常出現在治療後的 2-6 週內，包括壓痛、感覺異常、感覺遲鈍、不能耐熱。在最初出現症狀後數週，皮膚的摩擦或承重區域可能會出現水泡，繼之以增厚或角化過度的皮膚，這些區域通常會引起疼痛並影響運動範圍、功能和負重。

症狀評估

1. 用藥前評估病人手腳的皮膚狀況。
2. 在整個治療過程中監測手掌和腳底的皮膚顏色和組織結構的變化。
3. 在整個治療過程中監測相關症狀，例如麻木、刺痛和疼痛。

	Mild	Moderate	Severe
	Grade 1 (1 級)	Grade 2 (2 級)	Grade 3 (3 級)
CTCAE grading* Hand-foot syndrome (HFS)	輕微的皮膚變化或皮膚炎 (例如紅斑、水腫或角化過度) 而無疼痛	伴有疼痛的皮膚變化(例如脫皮、水泡、皮裂、出血、水腫或角化過度); 工具性日常生活活動能力受限 ADL**	伴有疼痛的嚴重皮膚變化 (例如脫皮、水泡、出血、皮裂、水腫或角化過度); 自我照護受限 ADL***
	 ©Yonsei Med J., 2009	 ©Yonsei Med J., 2009	 ©Yonsei Med J., 2009

Grading (分級)

* adapted from [Common Terminology Criteria for Adverse Events](#)opens in a new tab or window (CTCAE) Version 5.0 November 27, 2017.

**工具性 ADL (Activity of daily living - 日常生活活動能力) 是指準備飯菜、購買雜貨或衣服、使用電話、管理金錢等。

*** 自我照護 ADL 是指洗澡、穿衣和脫衣、自己餵食、如廁、服藥和沒有臥床不起

CTCAEv5.0 沒有對 HFSR 特別分 級	與 HFS 共用	與 HFS 共用	與 HFS 共用
處理:手足皮膚反應分成3級	 1. 特徵：輕微的皮膚改變或皮膚炎，如出現皮膚發紅反應，但無疼痛感。 2. 皮膚照護：預防性使用保濕乳霜或 10% 尿素乳霜 (urea cream)。 3. 標靶藥物使用調整：持續治療，無需調整劑量。 4. 後續治療評估：觀察皮膚變化，若持續惡化或未有改善，需更進一步進行照護。	 1. 特徵：皮膚改變，包括脫屑、小水疱、出血、水腫等症狀，或有輕微疼痛感但不干擾日常生活 2. 標靶藥物使用調整：持續治療。 3. 皮膚照護：可使用 10% 尿素乳霜，產生疼痛時可局部塗抹 lidocaine 2% 或 clobetasol 0.05% 藥膏，或口服止痛藥如非類固醇抗發炎止痛藥 (NSAIDs) 以減緩疼痛感。當出現局部角質增厚時，可以合併使用 3.5% 水楊酸藥膏。 4. 後續治療評估：觀察皮膚變化，若持續惡化或未有改善，需進一步進行照護。	 1. 特徵：潰瘍性皮膚炎，或皮膚改變合併疼痛，並已干擾到日常功能進行。 2. 標靶藥物使用調整經醫師評估後，可考慮調整劑量或停止治療。 3. 皮膚照護：可使用 10% 尿素乳霜，產生疼痛時可局部塗抹 lidocaine 2% 或 clobetasol 0.05% 藥膏，或口服止痛藥如非類固醇抗發炎止痛藥 (NSAIDs) 以減緩疼痛感。 4. 當出現局部角質增厚時，可合併使用 3.5% 水楊酸藥膏，並視情況給予抗生素藥膏。

預防

以下的 HFS 預防方法皆有被觀察過，由於缺乏隨機對照試驗，大多數以下措施的有效性的證據有限或相互矛盾。

1. 事先口服/外用皮質類固醇
2. 使用局部潤膚劑、尿素乳膏(urea)或維生素 E 乳膏
3. 疼痛病人可使用 COX-2 抑制劑
4. 避免手腳暴露在高溫和/或不必要的壓力
5. 在治療期間手腳冷卻降溫。
6. 口服 Vitamin B 預防無效。

治療

手足症候群最有效的治療方法通常是：

1. 降低劑量和/延長給藥間隔 (請參閱個別治療藥物的劑量修改建議)
2. 停藥
3. 局部塗抹含有 10% 尿素(urea)的潤膚劑
4. 定期或依需要給與止痛劑
5. 持續症狀則轉診給皮膚科醫生。

可以使用局部傷口護理、冷敷、保濕劑、局部皮質類固醇和全身性止痛劑來治療症狀。Vitamin B6 的療效據僅限於病例報告。一項隨機對照 II 期研究調查了預防性尿素乳膏(Urea)聯合 sorafenib 用於治療晚期肝癌，發現它可有效預防和/或與最佳支持治療，可延遲 HFSR 的發生。

病人教育

■ 手足症候群

以下措施可能有助於減少手足症候群的發生展和嚴重程度，以及減輕手足症候群的疼痛、不適和繼發感染。應建議病人：

1. 每天輕輕地在手和腳上塗抹潤膚劑；例如。含有 10%尿素的潤膚劑。含有尿素的製劑通過減少表皮（皮膚上層）的水分流失來滋潤乾燥的皮膚，從而使皮膚更柔軟。
2. 用溫水沐浴或淋浴。
3. 將手腳浸泡在冷水中 15 分鐘 每天 3 到 4 次
4. 避免暴露在陽光下並使用 SPF 30+ 或更高的防曬霜
5. 避免導致過度摩擦皮膚的活動。
6. 處理清潔劑和清潔產品等化學物品時，請使用防護手套
7. 戴棉手套。
8. 穿厚棉襪，尤其是長時間站立時
9. 避免穿緊身鞋
10. 避免含有局部麻醉劑的藥膏，因為它們可能會加劇皮膚毒性
11. 盡快向他們的醫務人員報告任何皮膚變化
12. 避免手腳受熱。

■ 手足皮膚反應

接受標靶藥物治療的患者想要有效預防或減緩手足皮膚反應，就一定要做到保護性的預防措施。

1. 避免接觸溫度差距極大的環境：例如熱水、冷水交替使用。

2. 手部照護：

- ✓ 避免讓手部進行繁重的工作，如提重物、做手工、園藝種植、做家事。
- ✓ 維持皮膚濕潤度，以清水或無皂鹼、無香精的清潔劑洗手，不要使用肥皂。
- ✓ 洗手時輕柔搓洗皮膚，不用過度施力。
- ✓ 每次洗手後塗抹潤膚乳液，以軟化角質層。

3. 足部照護：

- ✓ 自我評估足部受壓點，以進行預防措施。
- ✓ 每天在足部角質化區域塗抹去角質乳霜，軟化角質層。
- ✓ 穿著舒適的鞋子，減少足部壓力，可使用鞋墊或氣墊鞋加以保護。

Reference

1. Australian Medicines Handbook Pty Ltd. July 2012 Edition
2. Miller, K. K., L. Gorcey and B. N. McLellan. 2014. "Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management." J Am Acad Dermatol 71(4):787-794.
3. Lassere, Y. and P. Hoff. 2004. "Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda)." Eur J Oncol Nurs 8 Suppl 1:S31-40.
4. Saif, M. W. 2011. "Capecitabine and hand-foot syndrome." Expert Opin Drug Saf 10(2):159-169.

5. US Department of Health and Human Services, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 November 2017.
6. Son, H. S., W. Y. Lee, W. S. Lee, et al. 2009. "Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving capecitabine as adjuvant chemotherapy." Yonsei Med J 50(6):796-802.
7. Jeung, H. C. and H. C. Chung. 2010. "Is pyridoxine helpful in preventing palmar-plantar erythrodysesthesia associated with capecitabine?" Asia Pac J Clin Oncol 6(3):141-143.
8. Zhang, R. X., X. J. Wu, D. S. Wan, et al. 2012. "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." Ann Oncol 23(5):1348-1353.
9. Huang, X. Z., Y. Chen, W. J. Chen et al. 2018. "Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome." Int J Cancer 142(12):2567-2577.
10. Gressett, S. M., B. L. Stanford and F. Hardwicke. 2006. "Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine." J Oncol Pharm Pract 12(3):131-141.
11. Ren, Z. , K. Zhu, H. Kang, et al. 2012. "A randomized controlled phase II study of the prophylactic effect of urea-based cream on the hand-foot skin reaction associated with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." J Clin Oncol 30 (suppl; abstr 4008)
12. Farr, K. P. and A. Safwat. 2011. "Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment." Case Rep Oncol 4(1):229-235.
13. Edwards, S. J. 2003. "Prevention and treatment of adverse effects related to chemotherapy for recurrent ovarian cancer." Semin Oncol Nurs 19(3 Suppl 1):19-39.