

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第 1207 號

藥物不良反應報告：表皮生長因子抑制劑引發之皮膚不良反應

蔡芝蓉、陳品豪

案例描述

60 歲女性(40 公斤/153 公分)，診斷有多處轉移之肺腺癌，經表皮生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因檢測顯示於 exon 21 的 L858R 有突變，因此開始接受表皮生長因子接受器抑制劑(EGFRI) afatinib 的治療。約 2 週後，出現皮膚反應，包含臉上皮疹呈痤瘡樣(acneiform)、甲溝炎(paronychia)、軀幹與四肢的皮膚嚴重乾燥(xerosis)。一個月後其左大腿出現 4 公分大的結節，腳上出現紫癍性膿疱皮疹(purpuric pustular eruption)，傷口皆培養出金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)。在接受口服抗生素治療後，幾近痊癒。然而，3 個半月過後，其頭皮又出現脫屑及潰瘍的情形，在接受一週的口服抗生素治療後大幅改善。

討論

一、相關文獻佐證與型態

在肺癌、大腸癌、乳癌等癌細胞的表皮生長因子受器，常有變異和過度表達之情形，而表皮生長因子接受器抑制劑藥物主要是將 EGFR 訊息傳遞路徑阻斷，進而抑制

本期要目

- 藥物不良反應報告：表皮生長因子抑制劑引發之皮膚不良反應……蔡芝蓉、陳品豪
- 新藥介紹：Umeclidinium……張靜萱、陳品豪
- 106-107 年藥品不良反應通報現況及結果分析……陳弘益、林嘉音

癌細胞的生長。EGFRIs 又可以分成兩大類：一、大分子藥物 monoclonal antibodies，如：cetuximab, panitumumab, necitumumab 等，可抑制細胞膜外的 EGFR。二、小分子藥物，酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)，口服使用，如 gefitinib, erlotinib, lapatinib, vandetanib, afatinib, osimertinib 等，則可進入細胞內部抑制 EGFR 表現。EGFRIs 相較化學治療不易造成全身性副作用，但卻容易引起皮膚反應，發生率高達 60-80% 以上，又以 mAbs 的發生率較 TKIs 高。常見如丘疹膿疱皮疹(papulopustular eruption)、皮膚搔癢(pruritus)、皮膚乾燥、甲溝炎、黏膜炎(mucositis)、睫毛粗大(trichomegaly)、掉髮(alopecia)等¹。其中丘疹膿疱皮疹常見有三種型態：一、痤瘡樣：最常見，約於治療 1~4 週出現於臉部、胸部。二、紫癍性血管炎樣：多於治療晚期出現於四肢、軀幹，最常伴隨有細菌感染，特別是金黃色葡萄球菌。三、頭癬樣：又稱 erosive pustular dermatosis of scalp，也常伴隨有細菌

感染，有些嚴重案例甚至有較深的潰瘍於頭皮。

二、機轉²

皮膚表皮層的 EGFR 受到抑制之後，初期常使得角質細胞製造與釋放細胞激素 (cytokines) 與趨化因子 (chemokines)，如 CCL2、CCL5、CCL27、CXCL14，進而吸引發炎因子聚集；EGFRI 使用後期，由於表皮分化異常，細菌容易入侵，而使嗜中性白血球等免疫細胞浸潤。過度的發炎反應使微血管擴張，讓紅血球滲漏，便以紫癍性型態表現於皮膚。

三、處置

目前臨床統計結果顯示^{3,4}，這些皮膚反應的發生，可能代表 EGFRI 對於病人是有作用的。因此，目前針對 EGFRI 引發的皮膚反應之處置目標為「不停藥」⁵，但若病人無法耐受或發生不良事件且美國國家癌症研究所評估等級大於 3，則應考慮調低劑量或停藥。處置上以症狀治療為主，針對發炎反應，局部或口服給予類固醇或局部使用 calcineurin inhibitor，如：tacrolimus 0.1%軟膏、pimecrolimus 1%乳膏，嚴重者可口服 doxycycline 或 minocycline；針對乾燥的皮膚，則應做好保濕，或搭配角質軟化劑，如：urea 10%乳膏；針對可能有細菌感染之臨床表徵，輕症可局部投予 neomycin-bacitracin-polymyxin B 或 mupirocin 2%等，嚴重或懷疑有 ORSA (oxacillin resistant *staphylococcus aureus*) 感染者，可局部投予 fusidic acid 2%，也可以考慮嘗試經驗性口服 cephalexin 或 trimethoprim/sulfamethoxazole。然而，長期局部使用類固醇，須注意病人是否出現臉部潮紅或微血管擴張，若有，則代表病人目前使用之類固醇對於其皮膚過於強效，應調整

為較弱效之類固醇使用，如 betamethasone valerate 0.06%, hydrocortisone acetate 1%等。

結論

EGFRI 引發之皮膚不良反應屬常見，但也可能代表病人對於該標靶藥物治療療效反應為佳，因此在處置上以不調整 EGFRI 劑量或停藥為目標，針對病人的皮膚症狀做相對應的處置，包含局部或系統性給予抗生素及類固醇等，以期提升病人生活品質及接受標靶藥物治療之意願。

參考文獻

1. Tischer, B., et al. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 25: 651-660, doi:10.1007/s00520-016-3419-4 (2017).
2. Lacouture, M. E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nature reviews. Cancer 6, 803-812, doi:10.1038/nrc1970 (2006).
3. Abdel-Rahman, O, et al. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology 93, 127-135, doi:10.1016/j.critrevonc.2014.07.005 (2 0 1 5) .
4. Liu, H. B. et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

P L o S O n e 8 , e 5 5 1 2 8 ,
doi:10.1371/journal.pone.0055128
(2 0 1 3) .

5. Guggina, L. M., et al. EGFR Inhibitors and Cutaneous Complications: A Practical

Approach to Management. *Oncology and
T h e r a p y* 5 , 1 3 5 - 1 4 8 ,
doi:10.1007/s40487-017-0050-6 (2017).