



癌症藥物臨床監測與專業處理

Definition (定義)

痤瘡樣皮疹是指臉和上身的丘疹和膿皰，是表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑最常見的皮膚反應。抑制 EGFR 的藥物包括單株抗體有 cetuximab 和 panitumumab，以及口服小分子 EGFR 抑制劑，如 gefitinib, erlotinib and lapatinib。

Pathophysiology (病理)

痤瘡樣皮疹：¹

- 由於 EGFR 抑制劑所造成，不是藥物的過敏反應
- 通常局限於脂溢性區域，包括臉部（尤其是鼻子、臉頰、前額和下巴）、頭皮、肩部和上軀幹。四肢也有可能，通常不包括掌蹠區域和粘膜表面。
- 與發炎有強烈關係，非細菌感染，但在皮疹發生後期可能會發生繼發性細菌感染。²

如果皮疹在第二個月內消退或減少，紅斑和乾燥的皮膚可能還會停留在先前發生丘疹膿皰性皮疹的區域。當 EGFR 信號受到抑制時，紫外線和放療所引起的皮膚損傷會增強。

Incidence/prevalence (罹患率/發生率)

皮疹通常出現在用藥開始的前 4 週內，大約 85% 的病人會發生皮疹³。使用單株抗體的病人比口服小分子 EGFR 抑制劑的發生率更高，同時嚴重程度也更高^{4,5}。依 EGFR 抑制劑治療，臨床表現也略有不同。5% 至 10% 的病人會出現嚴重的皮膚毒性。⁵

Onset/duration (開始/持續時間)

痤瘡樣皮疹進展：

- 第 0-1 週：伴有紅斑和水腫的不適感
- 第 1-3 週：丘疹膿皰性皮炎
- 第 3-5 週：結痂
- 第 5-8 週：毛細血管擴張症

Assessment 評估

	Mild 輕微症狀	Moderate 中度症狀
CTCAE grading* CTCAE 分級 acneiform rash (papulopustular rash) 痤瘡樣皮疹(丘疹膿皰皮炎)	Grade 1 第一級 少於 10% 體表面積 (BSA) 的丘疹和/或膿皰，可能有瘙癢或壓痛症狀，也可以沒有。	Grade 2 第二級 介於 10% 至 30% 體表面積(BSA) 的丘疹和/或膿皰，可能會有瘙癢或壓痛症狀，或沒有以上症狀； 影響社會心理層面； 工具性日常生活活動受限** (instrumental ADL)； 丘疹和/或膿皰覆蓋>30% BSA，有伴隨輕度症狀，或沒有症狀。
		

Severe 嚴重症狀

Grade 3 第三級

超過 30% 體表面積 BSA 的丘疹和/或膿皰，具有中度或重度症狀；自我照顧日常生活活動(ADL)受限***；有局部重複感染需口服抗生素

Grade 4 第四級

危及生命；涵蓋任何範圍體表面積(BSA) 的丘疹和/或膿皰，可能會有瘙癢或壓痛症狀，也可能沒有，並且需靜脈注射抗生素來治療廣泛重複感染。



Grade	Management
Grade 3 (3 級)	<ul style="list-style-type: none"> ● 中斷治療≤21 天，直至改善至≤2 級。改善時，如果確定對 cetuximab 有效反應，則繼續以 250 mg/m² 的全劑量進行治療。如果腫瘤沒有改善，則停止治療。對於第二次或第三次皮疹復發，按照以下列出的藥物劑量調整。對於第四次復發，就終止治療。 ● 局部治療與 2 級同可以加上口服半合成四環素（minocycline, doxycycline）的全身治療一起使用 ≥4 週，直到皮疹消失，同時口服皮質類固醇（methylprednisolone 0.4 mg/kg, prednisone 0.5 mg/kg）持續 10 天。 ● 對於 3 級症狀/無反應病人，口服 retinoids (isotretinoin 0.3–0.5 mg/kg)、靜脈注射皮質類固醇（methylprednisolone, dexamethasone）、肌肉注射/靜脈注射抗組胺藥、靜脈注射抗生素 amoxicillin/clavulanic acid），補充液體溶液。（圖 1C）
Grade 4 (4 級)	<ul style="list-style-type: none"> ● 立即停掉 EGFR 抑制劑治療。 ● 與 2 級和 3 級相同的局部治療。 ● 考慮使用口服 oral retinoids (isotretinoin 0.3 – 0.5 mg/kg)、靜脈注射皮質類固醇（methylprednisolone, dexamethasone）、肌肉注射/靜脈注射抗組胺藥、靜脈注射抗生素（amoxicillin/clavulanic acid）和靜脈液體溶液輸注（圖 1D）。
<p>** instrumental ADL: 工具性 ADL 是指煮飯、採購、使用電話、管理金錢等。</p> <p>*** self care ADL: 自我護理 ADL 是指洗澡、穿脫衣服、自己進食、如廁、服藥，而不是臥床不起。</p> <p>Oncologist. 2011 Feb; 16(2): 228–238.</p>	

Images provided with courtesy of Prof. Dr. Siegfried Segaert (University Hospital Leuven, Leuven, Belgium). ©2009 All rights reserved.

*adapted from [Common Terminology Criteria for Adverse Events](#) (CTCAE) v5.0, 27 November 2017.

Management 處理

Pre-emptive therapy versus reactive therapy 先發治療與事後治療

這已在兩項獨立的研究中進行了評估：Panitumumab 的皮膚毒性評估方案 (STEPP) 研究將先發治療（包括防曬霜、潤膚劑、弱外用類固醇和 doxycycline 100 毫克的組合，每天兩次）與事後治療進行了比較。⁸

先發治療在 panitumumab 給藥前一天開始，並持續了六週。治療如下：

- 早上起床後，在臉部、手部、腳部、頸部、背部和胸部塗抹潤膚霜
- 出門前在皮膚區域塗抹防曬霜（不含 PABA，SPF > 15，UVA 和 UVB 防護）
- 睡前塗於臉、手、腳、頸部、背部和胸部的 hydrocortisone 1% 乳膏
- doxycycline 100 毫克，1 天 2 次

在先發治療組中，特定 2 級皮膚毒性的發生率為 29%，而事後反應治療組為 62% (OR 0.3; 95% CI 0.1 至 0.6)，先發治療比事後治療，毒性降低 50% 以上。⁸

先發治療與事後治療或僅針對嚴重皮疹的療法進行了比較。Melosky 等人 2016,⁹ 評估了預防性治療 erlotinib 誘發的肺癌患者皮疹的效果。有三個治療組：先發治療組（預防性 minocycline 100 毫克，一天 2 次，4 週）、依皮疹的等級進行事後治療（包括外用 clindamycin、外用類固醇和口服 minocycline）或直到 3 級皮膚毒性後才接受治療毒性。儘管三組的皮疹發生率相同，先發治療組出現皮疹的時間較長，事後治療組的三級皮疹發生率明顯更高。該研究得出結論，先發治療和事後治療都是可接受的選擇。

EGFR 抑制劑下，使用外用 doxycycline

局部給予 doxycycline 作為 EGFR 抑制劑的輔助治療已被證明是安全且耐受性良好，並且可以預防皮疹的發生，尤其是結直腸癌病人的嚴重皮疹。在 EGFR 抑制劑治療前 7 ± 3 天開始，接受 cetuximab 或 panitumumab 加上化療的病人隨機分配接受每天兩次局部 doxycycline 4% 擦在一邊的臉上，另一邊的臉只接受不含藥的藥膏，持續 5 週。doxycycline 4% 的中度至重度皮疹（2-3 級）的發生率低於不含藥物組 ($p=0.047$)。¹¹

因此，對 EGFR 相關皮疹採取先發治療或事後治療都是合適的。包括口服四環黴素、外用四環黴素和外用類固醇。證據顯示，先發治療預防性口服四環黴素對接受放射治療的病人是安全的。

皮膚科治療是支持性的，目的是讓病人繼續接受治療的同時維持生活品質。如果患者出現皮疹：

- 檢查藥物，確保沒有其他可能導致皮疹的原因
- 確定 EGFR 抑制劑的適當給藥
- 評估皮膚並確保病人遵循適當的皮膚護理方案
- 可以考慮使用四環黴素抗生素（例如 doxycycline 或 minocycline）和 1% hydrocortisone 乳膏對患處進行預防或先發治療

如果病人出現壞死、水皰、瘀斑/紫癍性病變或有與 EGFR 抑制劑治療相關的非典型皮膚病表現，則應將患者轉診至皮膚科醫生。

由於該領域缺乏隨機對照試驗，因此很難為痤瘡樣皮疹的管理提出基於證據的建議。迄今為止，EGFR 抑制劑皮膚毒性的處理主要仰賴個人經驗或小病例報告，因此應針對個體患者量身定制。

Approach/grade 方法/等級	Intervention 介入方法
一般建議(適用所有病人)	<ul style="list-style-type: none">• 每天至少兩次使用不含酒精的濃稠保濕/潤膚霜滋潤皮膚• 避免暴露在陽光下，因為暴露在陽光下的皮膚區域（即臉部和上胸部）的皮疹可能更嚴重<ul style="list-style-type: none">◦ 外出前在皮膚上塗抹防曬霜（不含 PABA、SPF 30+、UVA 和 UVB）暴露時間過長時，需重複塗抹（注意：防曬霜不應塗抹在放射治療領域的皮膚上）◦ 穿寬鬆的防護衣，例如 長袖襯衫，外出時戴帽子• 避免可能會升高體溫的環境，例如：蒸汽、桑拿、熱水浴、加熱墊、劇烈運動• 用溫水短時間沐浴或淋浴，並使用沐浴油代替會使皮膚乾燥

Approach/grade 方法/等級	Intervention 介入方法
	<p>的沐浴露或肥皂</p> <ul style="list-style-type: none"> • 穿寬鬆的棉質衣服 • 治療期間避免使用非處方痤瘡製劑（retinoids 和 benzoyl peroxide）、局部麻醉劑和 diphenhydramine 乳膏，因為這些會加劇皮膚毒性 • 盡快向醫生報告感染和瘙癢等皮膚變化
Pre-emptive approach (in addition to above) 先發治療(除了以上所提)	<ul style="list-style-type: none"> • 睡前塗抹 hydrocortisone 乳膏於臉部、手部、足部、頸部、背部和胸部。 • 每天兩次口服四環黴素 ((doxycycline 或 minocycline))
Reactive approach grade 1 事後治療 第 1 級	<ul style="list-style-type: none"> • 不需降低 EGFR 抑制劑的劑量 • 滋潤肌膚並防曬 • 不需局部治療或 • 外用 hydrocortisone 1% 或 2.5% 乳膏和/或 • 外用 clindamycin 1% 凝膠/乳液或 metronidazole 0.75% 乳霜，每日兩次，塗於患部 • 考慮 doxycycline 100 毫克每天兩次或口服 minocycline 100 毫克每天兩次或分次服用；至少 4 週並持續治療。 • 2 週後重新評估，如果皮疹進展或沒有改善，則進行第 2 級管理

Approach/grade 方法/等級	Intervention 介入方法
Reactive approach grade 2 事後治療第 2 級	<ul style="list-style-type: none"> • 不建議降低 EGFR 抑制劑的劑量 • 滋潤肌膚並防曬 • 如果之前未開始，則按照 第 1 級局部治療再加上 • doxycycline 100 mg 每天兩次或口服 minocycline 100 mg 每天兩次或分次服用至少 4 週並持續治療 • 評估疼痛並在需要時給與常規止痛藥 • 2 週後重新評估，如果皮疹進展或沒有改善，則進行第 3 級和第 4 級管理
Reactive approach grade 3 & 4 事後治療 3 與 4 級	<ul style="list-style-type: none"> • 建議降低 EGFR 抑制劑的劑量。有關劑量降階，請參閱治療指引 • 繼續按照 2 級進行管理（注意：避免局部使用皮質類固醇和抗生素，因為這可能會延長晚期丘疹膿皰性皮疹的恢復期） • 如果有懷疑感染，用適當的抗生素治療之前培養膿皰以確定細菌菌株。 • 評估疼痛並在需要時使用常規止痛藥 • 考慮使用生理鹽水浸泡（每天 2 至 3 次） • 如果儘管進行了治療和降低劑量，皮膚毒性仍未改善，則建議中斷 EGFR 抑制劑治療 • 考慮轉診給皮膚科醫生

Patient Education 病人衛教

對於同時接受 EGFR 抑制劑治療併用放療的病人，跨團隊的照顧至關重要。

應建議病人：

- 每天至少兩次使用不含酒精的濃稠保濕/潤膚霜滋潤皮膚
- 避免暴露在陽光下，因為暴露在陽光下的皮膚（即臉部和上胸部）的皮疹可能會更嚴重
 - 外出前在皮膚上塗抹防曬霜（不含 PABA、SPF 30+、UVA 和 UVB）並在長時間暴露，需重複塗抹（注意：防曬霜不應塗抹在有接受放射治療的皮膚上）
 - 穿寬鬆的防護衣，例如 長袖襯衫，外出時戴帽子
- 用溫水沐浴或淋浴，並使用沐浴油或沐浴油代替會使皮膚乾燥的沐浴露或肥皂。
- 穿寬鬆的棉質衣服
- 避免非處方痤瘡製劑（retinoids 和 benzoyl peroxide）和含抗菌劑/酒精/香水的產品，因為這些會加劇皮疹。
- 盡快向醫療人員報告皮膚變化，例如感染和瘙癢。

Reference :

1. Perez-Soler, R., A. Chachoua, L. A. Hammond, E. K. et al. 2004. "Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer." *J Clin Oncol* 22(16):3238-3247
2. Amitay-Laish, I., M. David, S. M. Stemmer. 2010. "Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions." *Oncologist* 15(9):1002-1008.
3. Lacouture, M. E., M. L. Maitland, S. Segart, et al. 2010. "A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group." *Support Care Cancer* 18(4):509-522.
4. Sipples, R. 2006. "Common side effects of anti-EGFR therapy: acneiform rash." *Semin Oncol Nurs* 22(1 Suppl 1):28-34.
5. Segart, S., G. Chiritescu, L. Lemmens, et al. 2009. "Skin toxicities of targeted therapies." *Eur J Cancer* 45 Suppl 1:295-308.
6. Trotti, A., A. D. Colevas, A. Setser, et al. 2007. "Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology." *J Clin Oncol* 25(32):5121-5127.

7. Balagula, Y., C. Garbe, P. L. Myskowski, et al. 2011. "Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors." *Int J Dermatol* 50(2):129-146.
8. Lacouture, M. E., E. P. Mitchell, B. Piperdi, M. et al. 2010. "Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer." *J Clin Oncol* 28(8):1351-1357.
9. Melosky, B., H. Anderson, R. L. Burkes, et al. 2016. "Pan Canadian Rash Trial: A Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of a Prophylactic Skin Treatment Regimen on Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Skin Toxicities in Patients With Metastatic Lung Cancer." *J Clin Oncol* 34(8):810-815.
10. Gunn, G.B., T.R. Mendoza, A.S. Garden et al. 2014. "Minocycline for reduction of patient-reported symptoms during radiation therapy for head and neck cancer: First results of a randomized trial." *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Abstracts*. Vol 32, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2014: 6040.
11. Shacham Shmueli, E., R. Geva, N. Yarom, et al. 2019. "Topical doxycycline foam 4% for prophylactic management of epidermal growth factor receptor inhibitor skin toxicity: an exploratory phase 2, randomized, double-blind clinical study." *Support Care Cancer* 27(8):3027-3033.