

## 癌症患者標靶治療之副作用處理

盧俊璋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>林口長庚紀念醫院, 桃園, 臺灣

過去大家都認為甲溝炎是使用 EGFR TKI 一段時間後才會出現, 但近年從我們的研究發現其實不然, 可能在用藥第 1 週內指甲周邊就開始發生變化, 只是病患隱忍不說, 之後演變成嚴重度更高的甲溝炎時才被發現。根據統計, EGFR TKI 的副作用與劑量相關<sup>1</sup>, 而在發表於 Lung Cancer 的一項研究中, 將近一半的受試者是因皮膚副作用而調降藥物劑量<sup>2</sup>, 可見皮膚副作用對病患與治療造成的影響極大; 身為皮膚科醫師, 我們的立場是盡可能協助處理這些皮膚症狀, 讓腫瘤科或胸腔科醫師可以單純就腫瘤治療的考量調整藥物, 不必為了副作用問題調降藥物劑量。

此外, EGFR TKI 引發皮膚副作用的機轉不完全是因為藥物毒性, 有一部分其實來自免疫效應, 稍早楊醫師提到那位停藥後皮膚症狀好轉、恢復用藥就復發的病例或許並非藥物的皮膚毒性所造成, 而是牽涉到免疫系統作用, 舉例來說, 藥物毒性導致的乾癢和皮疹通常會在停藥後好轉, 日後即使恢復原劑量, 只要搭配使用保養乳液, 就能避免再發, 然而有些病人身上出現的是會壓痛、癢的斑性丘狀發疹 (maculopapular rash), 若只減低藥物劑量, 之後可能就會出現 Stevens-

Johnson Syndrome, 當有這樣的情形時, 絕對不能讓病患再次使用該藥物, 否則會再度產生嚴重的免疫反應。

近年來, 陸續有病例報告顯示 osimertinib 並非如之前所聲稱的「不會產生皮膚反應」, 其中也包括台灣的病例報告, 從體外淋巴球活化試驗 (lymphocyte transformation test) 結果就可看出病人對 osimertinib 產生反應, 也可檢測這些淋巴球對其他 TKI 的反應, 作為後續藥物選擇的依據; 許多醫院的皮膚科都有能力執行體外淋巴球活化試驗, 當病患發生疑似皮膚免疫反應時, 建議胸腔科 / 腫瘤科醫師不妨適度尋求皮膚科的協助。

在常見 EGFR TKI 皮膚副作用的處理上, 皮膚乾癢其實不難解決, 第 1-2 級只要簡單搭配保濕、類固醇藥膏即可, 第 3 級則可視情況加上 GABA 促效劑或口服類固醇, 通常症狀在幾天內就會有改善; 對病患衛教內容則以「不複雜」為最高原則, 強調清潔、防曬與飲食的重點注意事項後, 請病患配合按時用藥即可, 有任何問題都可再交給皮膚科醫師處理。

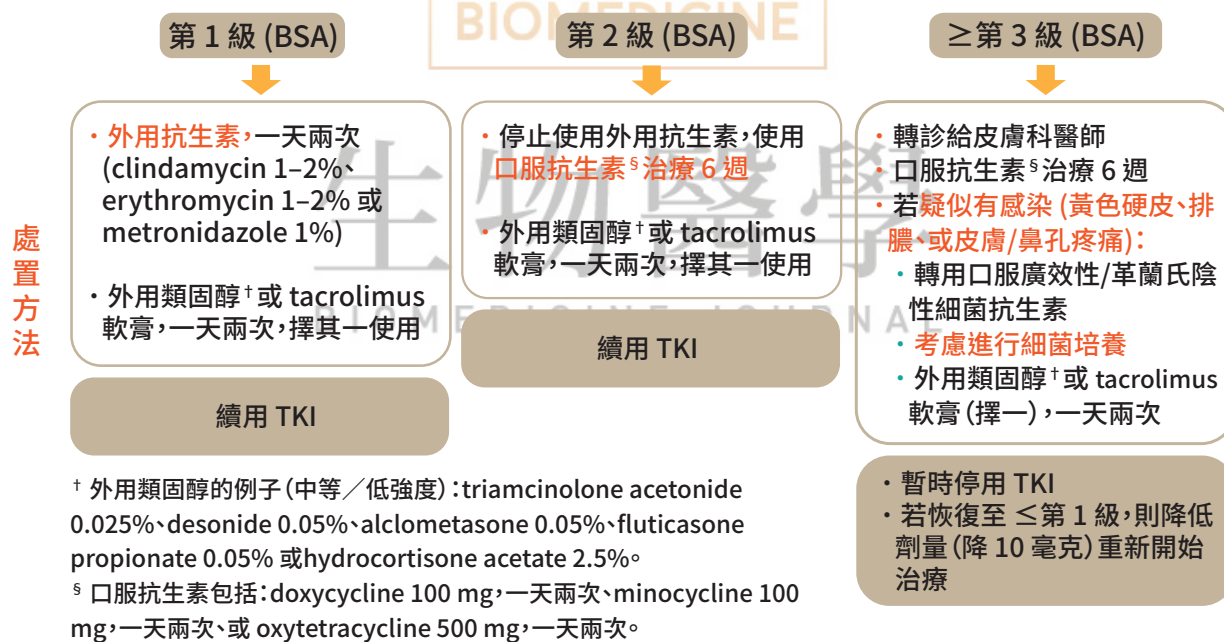
通訊作者: 盧俊璋 醫師  
電話: 03-328-1200  
地址: 333 桃園市龜山區復興街 5 號

痤瘡則是我近來認為最難處理的問題，主要癥結在於我們對於治療缺乏共識，第 1-2 級治療方法包含外用類固醇、外用抗生素和外用 tacrolimus，有些醫師會給予預防性抗生素，到第 3 級才建議進行細菌培養，但卻同時存在外用類固醇與抗生素這 2 種本質上互斥的治療選項 (圖一)。基本上在長庚醫院不會以外用類固醇治療，因為我們認為病人有感染，從過去的經驗也告訴我們根據培養結果給予抗生素或抗黴菌劑，症狀很快就會改善，且不必減少 EGFR TKI 劑量，唯有當培養顯示無感染或菌種單純時，才適合施予外用類固醇或免疫抑制劑治療，因為在這種情況下，病人的表現較接近酒糟 (rosacea)，做切片也可證實皮膚底下僅可見發炎細胞聚集，而沒有感染原。

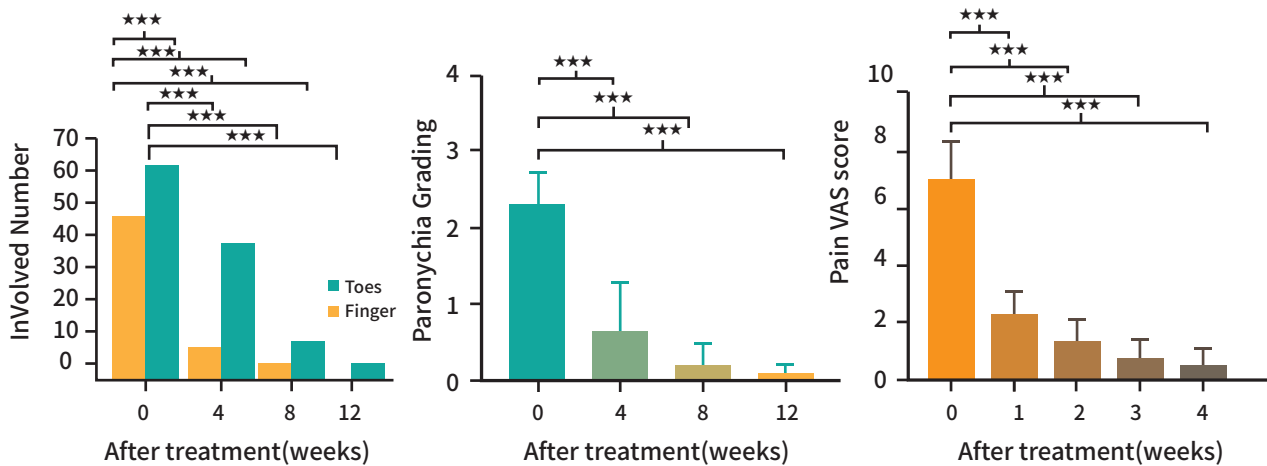
感染問題在皮膚副作用治療上扮演重要角色，曾有病人在使用 erlotinib 2 年後忽然雙腿長滿紅疹，乍看之下很像血管炎，其實是藥物相關

purpuric drug eruption，本質是感染，因此不可使用類固醇，應根據培養結果施用抗生素，在不須減少 TKI 劑量下，約 2 週後症狀即會消退。事實上在 10 年前就有文獻提出治療 EGFR TKI 引發之痤瘡時應進行膿液細菌培養<sup>3</sup>，但直到今天大家還是困惑於該用類固醇還是抗生素治療，我們分析 108 名接受 EGFR TKI 治療病患的病原培養結果，發現黴菌感染的比例很低，培養出細菌的比例則高達 9 成，而讓嚴重度為第 2、3 級的病患接受口服或外用抗生素後，即便不減低 TKI 劑量，皮膚副作用的嚴重度也都順利下降為 1-2 級，再次印證「感染」的重要性，因此我建議治療這類問題時，務必先做培養再使用抗生素，除非能排除感染的可能性，否則暫不考慮以外用類固醇治療。

甲溝炎雖然不會致命，但會使病人非常痛苦，也是我臨床上最常聽到讓病患想停用 EGFR TKI 的原因。傳統處理甲溝炎的方法包括外用抗生素、



圖一 . 各級別痤瘡 / 皮疹治療建議



圖二 . 局部乙型阻斷劑治療前後甲溝炎改善情況

類固醇、醋浸泡液等，第 3 級則可考慮拔指甲，此外還可搭配電燒、冷凍療法。我個人偏好使用硝酸銀，可是在實務上需要一點技巧，唯有精準地點在指甲與 nail fold 的交接點才有保護效果，執行治療的醫師得十分留心。在日常生活照護方面須提醒病患少碰水、保持乾爽、避免接觸刺激物，但台灣的衛教資訊請病患不要讓指甲留太長，又不可過度修剪<sup>4,5</sup>，如此模糊的說明相當令人困擾，應採取和日本一樣的方式，以簡單的示意圖做為範例，原則就是讓指甲面的 nail angle 在自然狀態下露出於 nail fold 之外，才不會在 nail fold 受傷時刺入皮膚、變成甲溝炎。

我個人不偏好電燒，因為即使經過電燒，指甲還是持續刺在相同位置，很快就會再度長出肉芽。之前曾有外院轉介已經吃 EGFR TKI 數年的病人來本院，雖然腫瘤控制良好，但無法解決甲溝炎問題，後來我們使用 nail brace，讓刺入 nail fold 的指甲能露出，再搭配硝酸銀治療，病患在 2 個月後回診情況已有明顯改善，日後也沒有再復發。皮膚科醫學會近來普遍不認同拔指甲的功效，因為這會導致

甲床突出，新長出的指甲不僅不美觀，還會因變形而更容易導致甲溝炎。

長庚醫院對於甲溝炎治療的另一項發展在於「局部乙型阻斷劑 (topical  $\beta$  blocker)」，臨床治療效果非常好，統計也證實此療法可有效改善 EGFR TKI 病患甲溝炎影響指 / 趾數、嚴重度與疼痛度 (圖二)；對病患來說，疼痛改善使原本須坐輪椅的病患恢復行動自如，意義相當重大。局部乙型阻斷劑的使用方法很簡單，只要翻開疼痛、紅腫的部位點藥即可，但若使用一段時間後症狀仍未改善，就要思考是否合併細菌感染；許多醫師會發現使用乙型阻斷劑一陣子之後效果便消失，懷疑症狀會對此藥產生抗性，然而實際原因是因感染會讓乙型阻斷劑的阻斷功能失效，此時治療感染才是真正的關鍵。

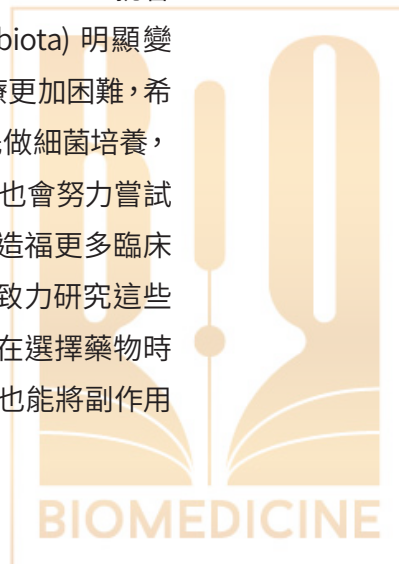
除了上述 3 項常見的重要皮膚副作用外，EGFR TKI 也會引發其他問題，如口腔黏膜破損、口角炎、味覺改變等。口腔黏膜的照護重點在於請病人做好口腔清潔衛生，可使用口內膏、左旋麩醯胺酸等藥物，必要時也可開立局部麻醉劑如

lidocaine，或請病人用兒童類固醇藥水漱口，通常很快就能改善口腔黏膜潰瘍疼痛問題，但要注意不可長期使用類固醇漱口，以免衍生口腔念珠菌病；發生口角炎時則須鑑別是否有維生素 B 不足或念珠菌感染的問題，無法單靠口內膏緩解；而味覺改變問題則可透過補充口服維他命改善，預期可在 3-4 個月內逐漸恢復。

最後我還是必須再次強調細菌感染的重要性，我們從研究中看見僅是使用 EGFR TKI 就會造成病人臉部的微生物相 (microbiota) 明顯變化，若再加上反覆感染，就會讓治療更加困難，希望大家往後治療這些病人時都能先做細菌培養，以供日後調整抗生素時參考；我們也會努力嘗試將乙型阻斷劑製作成外用藥，希望造福更多臨床醫師和病人。目前長庚團隊也正在致力研究這些皮膚副作用的基因層面，或許未來在選擇藥物時不僅可考慮腫瘤的相關基因表現，也能將副作用相關基因表現情況納入參考。

## 參考文獻

1. Clin Cancer Res 10: 1212-1218 (2004).
2. Lung Cancer 126(2018) 41-47.
3. International Journal of Dermatology 2008, 47, 1203-1204
4. Burtness B et al. J Natl Compr Canc Netw 2009;7(suppl 1):S5-S21.
5. Rockwell PG. Am Fam Physician 2001;63(6):1113-1116.



生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL