

# 1例西妥昔单抗致3级痤疮样皮疹合并金葡菌感染的循证并文献复习

张昕童<sup>1</sup>, 言克莉<sup>2</sup>, 李金花<sup>2</sup>, 朱金星<sup>3</sup>, 刘扣英<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学护理学院临床护理学系, 江苏 南京 211166; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院肿瘤科, <sup>3</sup>呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029

[关键词] 西妥昔单抗; 痤疮样皮疹; 感染; 循证实践

[中图分类号] R758.25

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)03-414-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180328

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在结直肠肿瘤细胞中的表达率高达60%~88%<sup>[1-2]</sup>。西妥昔单抗属于表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFRi)中的单克隆抗体<sup>[3]</sup>,应用西妥昔单抗作为一线治疗的结直肠癌患者中位无进展生存期达12.3个月,总有效率达77%<sup>[4]</sup>。同时美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)也推荐其作为转移性结直肠癌的一线治疗药物。然而西妥昔单抗的皮疹发生率60%~80%,3级以上皮疹发生率达5%~20%<sup>[5-6]</sup>。EGFRi所致的皮肤不良反应如不能及时处理,往往会中断治疗,增加感染风险<sup>[7]</sup>。西妥昔单抗所致皮肤不良反应的治疗目前尚无统一模式,且预防和处理方法也未受到重视<sup>[8]</sup>。2017年7月对1例西妥昔单抗致3级痤疮样皮疹合并金葡菌感染患者,通过系统查阅相关文献,结合患者病情及意愿,进行循证实践,现报告如下。

## 1 病例资料

患者,男,66岁,2017年7月5日因“确诊结肠癌肝转移1年余”入院。于2015年11月起予“FOL-FIRI+爱必妥”方案化疗4个周期,具体方案为“伊立替康300 mg d1+亚叶酸钙200 mg d1~2+5-氟尿嘧啶0.5 g 静脉注射,3.8 g 持续静脉滴注46 h+西妥昔单

[基金项目] “江苏省重点学科建设项目”护理学(苏教研[2012]2号)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuky188@126.com

抗700 mg d1”。2016年6月患者出现甲沟炎、左前胸壁大片皮疹,考虑与化疗不良反应有关,故于2016年6月17日予以“伊立替康300 mg d1+西妥昔单抗700 mg d1”化疗。化疗后出现腹泻,考虑与伊立替康不良反应有关,故于2016年7月28日开始予西妥昔单抗700 mg d1维持治疗,每半个月化疗1次,期间左前胸壁皮疹一直存在,于2017年6月皮疹加重。

入院体检:患者头皮可见多处红肿及痂块(图1),前胸壁和背部大片红色皮疹,皮疹面积约为体表面积的30%;头皮分泌物培养示:金黄色葡萄球菌;药物敏感试验结果:对阿莫西林高度敏感。



图1 入院时头皮处皮疹情况

以关键词(EGFR、cetuximab、rash、acneiform eruption、dermatologic toxicities、management、treatment、prevention、guideline、systematic review、meta analysis、evidence summaries)检索了指南网站美国国立临床诊疗指南数据库(National Guideline Clearinghouse, NGC)、NICE、肿瘤护理协会(Oncology

Nursing Society, ONS)和加拿大安大略省注册护士协会(Registered Nurses' Association of Ontario, RNAO),英文数据库 OVID、Cochrane Library 和 PubMed,检索时限为2007年1月—2017年7月,检索类型:临床指南、证据总结、专家意见、SR/meta分析,共检出相关文献136篇。通过EndNote文献管理器查重,并仔细阅读文题、摘要和全文进行筛选,最终纳入指南1篇<sup>[9]</sup>、证据总结3篇<sup>[6, 10-11]</sup>、系统评价3篇<sup>[12-14]</sup>、荟萃分析1篇<sup>[15]</sup>(图2)。参照AGREE II评分标准,从范围和目的、参与人员、制定的严谨性、表达明确和清晰性、可用性、编辑的独立性这6个领域对纳入的1篇指南<sup>[9]</sup>进行评分,各领域标化百分比分别为92%、61%、58%、75%、46%、100%,其中标化百分比超过50%的领域有5个,所以积极推荐这篇指南,参照澳大利亚Joanna Briggs循证卫生保健(Joanna Briggs Institute, JBI)中分级标准高质量文献有3篇,中等质量文献有4篇(表1)。通过对EGFRs所致皮肤不良反应管理的循证和对搜索、纳入文献资料的复习,将具体处理措施以及预防进行了归纳

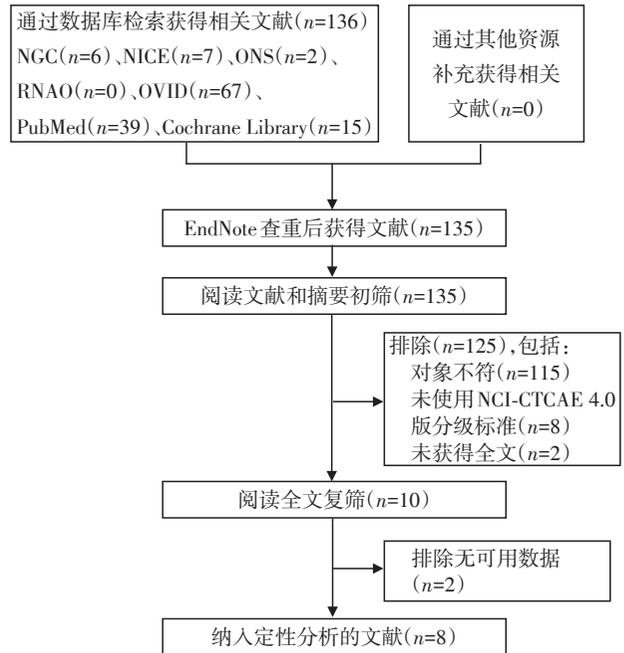


图2 文献检索流程图

(表2)。

按照3级皮疹的处理措施,结合药敏试验结果

表1 纳入文献JBI证据分析

纳入研究	年份	主要内容	证据级别	证据质量	推荐级别
Pinto <sup>[6]</sup>	2016	皮疹分级管理,1级皮疹仅外用保湿剂,2级开始口服抗生素,3级及以上皮疹抗生素的选择需结合药敏试验,同时靶向药的剂量要进行调整	V	高	A
Lacouture <sup>[10]</sup>	2011	外用药物推荐1%氢化可的松联合保湿剂,口服抗生素推荐米诺环素	V	高	B
Tan <sup>[11]</sup>	2009	正确评估皮疹程度,口服抗生素以四环素类效果更好	V	高	B
Wallner <sup>[12]</sup>	2016	患者的健康教育是皮疹预防的重要环节	III	中	B
Petrelli <sup>[13]</sup>	2016	预防性口服四环素可显著降低皮疹发生率和严重程度	II	中	A
Brown <sup>[14]</sup>	2016	低度皮疹推荐口服抗生素或皮质类固醇激素治疗,严重皮疹需要考虑调整剂量或暂停使用EGFRs	I	中	A
Ocvirk <sup>[15]</sup>	2013	预防性口服抗生素可使EGFRs相关皮疹发生风险降低42%~77%	III	中	B

(致病菌对阿莫西林高度敏感),暂停1次西妥昔单抗治疗,仅口服阿莫西林片(每日1次,每次0.6g)和地塞米松片(每日3次,每次4.5mg),服药4周,局部涂抹莫匹罗星软膏。治疗5d后患者的瘙痒情况明显好转,予以出院。15d后再入院化疗时,患者头皮处的破溃已经收口结痂,大部分痂块脱落,不影响正常生活(图3);目前已继续用西妥昔单抗维持原来剂量2个周期,皮疹分级为1级,总体恢复情况良好。

## 2 讨论

EGFR在表皮的基底部表达,能刺激表皮生长、

抑制炎症。若EGFR受到抑制,会影响角蛋白细胞生长、迁移及其趋化因子的表达,导致炎性细胞聚集,最终出现皮疹、皮肤瘙痒等皮肤毒性反应<sup>[16]</sup>。本例患者在使用西妥昔单抗治疗后发生了皮肤不良反应,根据美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)4.0版中皮肤不良反应分级标准<sup>[17]</sup>,该患者本次入院皮疹分级为3级。按照循证证据3级皮疹的处理措施,结合药敏试验结果(致病菌对阿莫西林高度敏感),暂停1次西妥昔单抗治疗,仅口服阿莫西林片(每日1次,

表2 皮疹的处理措施以及预防性措施<sup>[9-11,14-17]</sup>

皮疹处理	1级皮疹	2级皮疹	≥3级皮疹
口服药治疗	无需使用	口服抗生素,四环素类效果较好	口服抗生素加短期系统性皮质类固醇激素,抗生素的选择需要根据脓疱内容物细菌培养和药敏试验结果决定,在未获得药敏试验结果之前,可暂时口服四环素或米诺环素
外用药物治疗	局部涂抹抗生素或不含抗生素的皮质类固醇激素软膏,可用1%氢化可的松洗剂擦洗,每天2次,持续4周或至皮疹消退	局部使用皮质类固醇激素软膏,每天2次,持续4周或至皮疹消退	局部使用皮质类固醇激素软膏,每天2次,持续4周或至皮疹消退
西妥昔单抗剂量	无需调整剂量	无需调整剂量	根据患者情况,调整剂量
预防性治疗	预防性口服四环素与局部皮质类固醇联合使用,与EGFR治疗同一天开始使用。通常使用强力霉素100 mg,每天2次或米诺环素,每天100 mg,持续6~8周。将低效局部皮质类固醇每天2次施用于面部和胸部		



图3 治疗15 d后头皮处皮疹情况

每次0.6 g)和地塞米松片(每日3次,每次4.5 mg),服药4周,局部涂抹莫匹罗星软膏。由于患者认为西妥昔单抗疗效较好,不愿调整剂量,所以结合患者意愿,密切观察患者皮疹情况,在皮疹降至2级后,西妥昔单抗恢复至原来剂量。

患者存在皮疹处理不当的问题,如瘙痒时抓挠皮疹部位,皮疹破溃后自行使用过氧苯甲酰凝胶涂抹,平日用肥皂洗澡,喜洗热水澡且浴后不涂保湿乳,外出不采取任何防晒措施等。而患者长期化疗,免疫力低下,皮疹破溃后易感染,且有研究认为紫外线照射是EGFR相关皮肤不良反应的危险因素<sup>[18]</sup>。所以针对患者的不良生活习惯,对患者进行了相关教育<sup>[6,11-12]</sup>。指导患者如何观察皮疹的范围、严重程度,患者出院后每日拍摄皮疹照片用微信与医护人员沟通,督促患者按时服药和涂抹药膏,不要抓挠皮疹部位。日常护理:立即停用过氧苯甲酰凝胶;采用温水洗澡,不用肥皂,改用不含香料、酒精的沐浴露,浴后立即涂抹保湿剂;日常做好

防晒保护;多喝水,保持充足的水分;不再抓挠皮疹部位。

通过文献回顾和循证实践的方式,对患者进行了积极有效的治疗。但目前临床上对EGFR相关皮肤不良反应治疗管理的关注度还不够,缺乏权威指南的指导。同时医护人员的相关预防知识掌握不足,不能全面地对患者进行健康教育,可能也会导致患者延迟治疗、出现感染等问题。

[参考文献]

- [1] Porebska I, Harlozińska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas[J]. Tumour Biol, 2000, 21(2): 105-115
- [2] Fujii H, Iihara H, Ishihara M, et al. Relationship between the incidence of hypomagnesemia and acneiform rash and the therapeutic effect of anti-EGFR monoclonal antibody in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(2): 229-233
- [3] Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer [J]. Semin Oncol, 2006, 33(4): 369-385
- [4] 李宁宁. 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效分析[D]. 北京:北京协和医学院, 2011
- [5] Mittmann N, Seung SJ. Rash rates with EGFR inhibitors: meta-analysis[J]. Curr Oncol, 2011, 18(2): e54-e63
- [6] Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin reactions during cetuximab treatment in association with chemotherapy or radiotherapy: update of the Italian expert recommendations [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(4): 407-415
- [7] Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, et al. Interdisciplinary

- management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (3) : 524-535
- [8] 董雪. 维生素K乳剂对结直肠癌患者应用西妥昔单抗所致皮肤毒性反应的临床研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2014
- [9] Alberta Health Services. Prevention and treatment of rash in patients treated with EGFR inhibitor therapies [Z]. 2012
- [10] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(8) : 1079-1095
- [11] Tan EH, Chan A. Evidence-based treatment options for the management of skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(10) : 1658-1666
- [12] Wallner M, Köck-Hódi S, Booze S, et al. Nursing management of cutaneous toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2016, 20(5) : 529-536
- [13] Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by anti-EGFR agents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(6) : 1166-1174
- [14] Brown J, Su Y, Nelleson D, et al. Management of epidermal growth factor receptor inhibitor-associated rash: a systematic review [J]. *J Community Support Oncol*, 2016, 14(1) : 21-28
- [15] Ocvirk J, Heeger S, Mccloud P, et al. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis [J]. *Radiol Oncol*, 2013, 47(2) : 166-175
- [16] Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10) : 803-812
- [17] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5) : 1025-1039
- [18] Giaccherio D, Ramacciotti C, Arnault JP, et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib [J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148(12) : 1418-1420

[收稿日期] 2017-09-22

(上接第394页)

- [6] 胡威,张孝斌. 闭合性尿道损伤几种手术方法比较 [J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(2) : 146-149
- [7] Cogorno Wasylkowski L, Ríos González E, Martínez - Piñeiro Lorenzo L. Diagnosis of urethral stenosis and follow-up after urethroplasty [J]. *Arch Esp Urol*, 2016, 69(7) : 416-422
- [8] 王荣江,李辉,翁卿吉,等. 术前磁共振水成像在外伤性尿道狭窄的应用价值 [J]. *中国微创外科杂志*, 2010, 10(10) : 875-876, 879
- [9] 刘春,双卫兵,王东文,等. 尿道狭窄或闭锁长度在尿道造影与内窥镜实际测量的比较 [J]. *山西医科大学学报*, 2008, 39(7) : 656-657
- [10] Fath El-Bab TK, Galal EM, Abdelhamid AM, et al. Magnetic resonance urethrography versus conventional retrograde urethrography in the evaluation of urethral stricture: comparison with surgical findings [J]. *Egypt J Radiol Nucl Med*, 2015, 46(1) : 199-204
- [11] Kogan M, Banchik EL, Dombrovsky VI, et al. 787 Value of MRI in diagnostic study in patients with urethral stricture: Impact on subsequent surgery [J]. *Euro Urol Suppl*, 2013, 12(1) : e787
- [12] Hillary CJ, Osman NI, Hilton P, et al. The aetiology, treatment, and outcome of urogenital fistulae managed in well- and low-resourced countries: a systematic review [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(3) : 478-492
- [13] 丁磊,杨琦. 女性盆底功能障碍MRI研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8) : 1768-1770
- [14] Itani M, Kielar A, Menias CO, et al. MRI of female urethra and periurethral pathologies [J]. *Int Urogynecol J*, 2016, 27(2) : 195-204
- [15] Osman NI, Mangera A, Chapple CR. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture [J]. *Eur Urol*, 2013, 64(6) : 965-973
- [16] Kulkarni SB, Joshi PM, Hunter C, et al. Complex posterior urethral injury [J]. *Arab J Urol*, 2015, 13(1) : 43-52
- [17] Saz H, Abdel Rahman SF, Altamimi BA, et al. Role of MR urethrography in assessment of urethral lesions [J]. *Egypt J Radiol Nucl Med*, 2015, 46(2) : 499-505

[收稿日期] 2017-08-08