

中图分类号: R969.3; R977.26 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0101-07
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.022



外用维生素 K 防治靶向表皮生长因子受体单抗相关性 皮疹有效性和安全性系统评价*

陈 娅¹, 李 超², 马 雪¹, 林 茂¹, 蒋 倩^{1△}

(1. 四川省肿瘤临床医学研究中心·四川省肿瘤医院<研究所>·四川省癌症防治中心·电子科技大学附属肿瘤医院, 四川 成都 610041; 2. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030)

摘要:目的 系统评价外用维生素 K 预防和治疗靶向表皮生长因子受体(EGFR)单抗相关性皮疹的有效性和安全性。方法 检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普和万方数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2022 年 4 月。筛选文献、提取数据,评价文献质量,对结果数据进行描述性分析或采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 12 项研究。涉及的 EGFR 单抗主要为西妥昔单抗,外用维生素 K 的剂型主要是乳膏,给药方法多为浓度 0.05%~0.1% 的维生素 K 每天外用 1 次或 2 次,大部分研究所用维生素 K 亚型为 K₁。3 项对照试验的 Meta 分析结果显示,相比对照组,试验组≥2 级皮疹的发生率未显著降低[RR = 1.18, 95%CI(0.96, 1.45), P = 0.12],同时凝血功能异常及其他皮肤不良事件发生率也无显著差异;除 3 项对照试验外,纳入的病例系列结论虽均认为外用维生素 K 可降低≥2 级皮疹的发生率,并缩短皮疹持续时间,但以上研究未设置对照组,不能排除外用制剂中保湿剂等辅料的保护作用。结论 当前证据表明,浓度 0.05%~0.1% 的维生素 K 每天外用 1 次或 2 次预防和治疗靶向 EGFR 单抗相关性皮疹有效性不明确,也未见额外的安全性问题。未来需在维生素 K 给药剂量、频次、人群分层等方面进一步探索。

关键词:靶向治疗;表皮生长因子单克隆抗体相关性皮疹;外用;维生素 K;西妥昔单抗;有效性;安全性;系统评价

Systematic Review of the Effectiveness and Safety of External Use of Vitamin K in the Prevention and Treatment of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody-Related Skin Rashes

CHEN Ya¹, LI Chao², MA Xue¹, LIN Mao¹, JIANG Qian¹

(1. Sichuan Clinical Research Center for Cancer · Sichuan Cancer Hospital <Institute> · Sichuan Cancer Center · Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, China 400030)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of external use of vitamin K in the prevention and treatment of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody-related skin rashes. **Methods** Relevant literature in the PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP and WanFang databases from the inception of each database to April 2022 was searched and screened, the data were extracted, and the quality of literature was evaluated. Descriptive analysis or Meta-analysis (by RevMan 5.3 software) was performed on the obtained data. **Results** Twelve studies were included. The involved EGFR monoclonal antibody was mainly cetuximab, the dosage form of vitamin K for external use was mainly cream preparation, the administration method was mostly external use of vitamin K with a concentration of 0.05% to 0.1% once or twice a day, and the subtype in most studies was vitamin K₁. The Meta-analysis of three controlled trials showed that the incidence of skin rashes (≥ grade 2) in the test group was not significantly lower than that in the control group [RR = 1.18, 95%CI (0.96, 1.45), P = 0.12], and the incidence of abnormal coagulation function and other skin adverse events in the test group was similar to that in the control group. The non-controlled trials showed that the external use of vitamin K could decrease the incidence of skin rashes (≥ grade 2) and shorten the duration of skin rashes, but there was no control group in the above studies, so the protective effect of moisturizers and other excipients in formulations for external use could not be ruled out. **Conclusion** Current evidence indicates that the efficacy of external use of vitamin K with a concentration of 0.05% to 0.1% once or twice a day to prevent and treat anti-EGFR monoclonal antibody-related skin rashes was unclear, and no additional safety concern raised. More exploration is needed in terms of dosage, administration frequency and population stratification of vitamin K in the future.

Key words: targeted therapy; epidermal growth factor receptor monoclonal antibody-related skin rashes; external use; vitamin K; cetuximab; effectiveness; safety; systematic review

* 基金项目: 国家自然科学基金[72204039]; 中央高校基本科研业务费项目[ZYGX2021J033]; 重庆市自然科学基金[cstc2021jcyj-mssxmX0467]; 四川省卫生健康委员会医学科技项目[21PJ115]。

第一作者: 陈娅, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)chenyaxiaogui@126.com。

△通信作者: 蒋倩, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向为循证药物评价方法与决策转化, (电子信箱)jiangqian_3805.student@sina.com。

西妥昔单抗、帕尼单抗等靶向抑制表皮生长因子受体(EGFR)的大分子单抗药物,已成为转移性结直肠癌和头颈部鳞癌等晚期肿瘤的重要治疗手段^[1-2]。皮肤毒性是该类药物常见不良反应,多表现为丘疹脓疱型皮疹(也称为痤疮样皮疹),发生率高达80%,约10%的患者会发生3-4级皮疹^[3-4],严重时需中断或停止治疗^[5-6],极大地影响了患者的用药依从性和疗效。靶向EGFR单抗药物的皮肤毒性发病机制尚未明晰,研究发现其可能与人体皮肤表皮和皮脂腺等部位高表达的EGFR受抑制有关,从而诱导角质细胞HaCaT细胞周期停滞和凋亡、募集炎性趋化因子,引起皮肤炎性反应^[7-9]。有研究表明,接受靶向EGFR抗体治疗的患者皮疹发生与无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和总生存期(OS)改善显著相关^[10-12]。同时,临床认为预防靶向EGFR抑制剂相关性皮疹可减少毒性导致的化学药物治疗(简称化疗)中断^[13],故在保证靶向EGFR单抗疗效的前提下,预防和治疗该类药物的皮肤毒性具有重要临床意义。

目前推荐的靶向EGFR抑制剂相关性皮疹治疗方案为外用抗菌药物和糖皮质激素等,或联合口服四环素类抗菌药物;预防措施则主要是加强生活护理(如保湿和防晒),高危患者可口服多西环素或米诺环素^[5,14],但仍有较高比例的患者出现 ≥ 2 级的皮肤毒性^[15],有待解决。临床实践中,尽管未被权威指南推荐,临床医师仍会出于经验将维生素K外用于防治靶向EGFR单抗相关性皮疹^[16]。维生素K属脂溶性维生素,有维生素K₁,K₂,K₃,K₄多个亚型。文献报道维生素K可调节EGFR磷酸化的状态和功能^[17],激活人皮肤角质形成细胞EGFR及其下游通路^[18-19],并改善酪氨酸激酶受体抑制引起角膜上皮伤口愈合的脱靶效应^[20]。但外用维生素K在靶向EGFR单抗相关性皮疹中的作用尚存在争议。鉴于此,本研究中拟在广泛检索文献基础上进行系统评价,以明确外用维生素K防治靶向EGFR单抗相关性皮疹的有效性和安全性,为该类药物皮肤毒性的临床防治和药物开发提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普(VIP)和万方(WanFang)数据库,其中3个中文数据库未在原注册方案内,为获取全面信息一并纳入检索;检索时限为各数据库自建库起至2022年4月。检索采用主题词和自由词相结合的方式,并追溯纳入文献的参考文献以补充获取相关文献。英文检索词为“epidermal growth

factor receptor”“cetuximab”“panitumumab”“vitamin K”“vitamin K₁”“vitamin K₂”“vitamin K₃”“vitamin K₄”“phytonadenione”“phytonadione”“konaktion”“phyloquinone”“aquamephyton”“menaquinone”“menadione”等;中文检索词为“表皮生长因子受体抑制剂”“西妥昔单抗”“维生素K”等。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为国内外公开发表的随机对照试验(RCT)、自身对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列和个案报道。语言限定为中文或英文。研究对象为年龄 ≥ 18 岁,使用靶向EGFR单抗单药或联合化疗,外用维生素K预防或治疗靶向EGFR单抗皮肤毒性,不限定剂型和维生素K亚型。排除同时口服或静脉使用维生素K,同时全身使用激素类药物治疗,合并出血风险或疾病,同时患皮肤疾病或既往皮肤病史患者。干预措施,试验组为单独或联合外用维生素K预防或治疗靶向EGFR单抗相关性皮疹;对照组为给予安慰剂对照、自身对照或其他药物对照。若为非对照试验,则不进行对照组限制。

排除标准:非中英文文献;除顶级国际会议欧洲肿瘤学会(ESMO)、ASCO会议论文外,不能获得完整研究数据(如普通会议论文、信件等);不能获取全文。

结局指标:① ≥ 2 级皮疹(按照CATE标准判定)发生率;②皮疹发生或改善中位时间;③限定皮肤区域大小内皮疹脓疱数量;④维生素K外用制剂诱导的皮肤不良事件发生率;⑤凝血功能异常发生率。其中①②③为有效性指标,④⑤为安全性指标。

1.3 文献筛选与资料提取

本系统评价遵循PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines)指南^[21],方案已在PROSPERO网站注册(CRD:42021227004)。

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或交由第3名研究者协助判断。提取资料包括纳入研究的基本信息,包括研究题目、作者姓名、发表年份、国家等;研究对象的基本特征包括受试人群、样本量、年龄等;干预措施的具体细节包括是预防性用药还是治疗性用药,维生素K外用制剂的剂型、亚型、浓度、作用部位等;偏倚风险评价的关键要素;所关注结局指标的主要数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane 5.1.0版手册推荐的偏倚风险评价工具评价RCT和自身对照研究的偏倚风险;采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价纳入的队列研究和病例对照研究;纳入的病例系列仅作描述性分析。由2名评

价者独立进行偏倚风险评价,并交叉核对结果,如遇分歧则讨论解决。

1.5 统计学处理

计量资料采用 RevMan 5.3 软件分析,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。二分类变量采用相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)为效应指标,采用 χ^2 检验分析纳入研究结果间的异质性(检验水准设为 $\alpha = 0.1$),同时结合 I^2 值定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型分析;反之则进一步分析异质性来源,排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理或仅行描述性分析,以倒漏斗图分析判断是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共得529篇文献,最终纳入12篇。文献筛选流程图见图1。

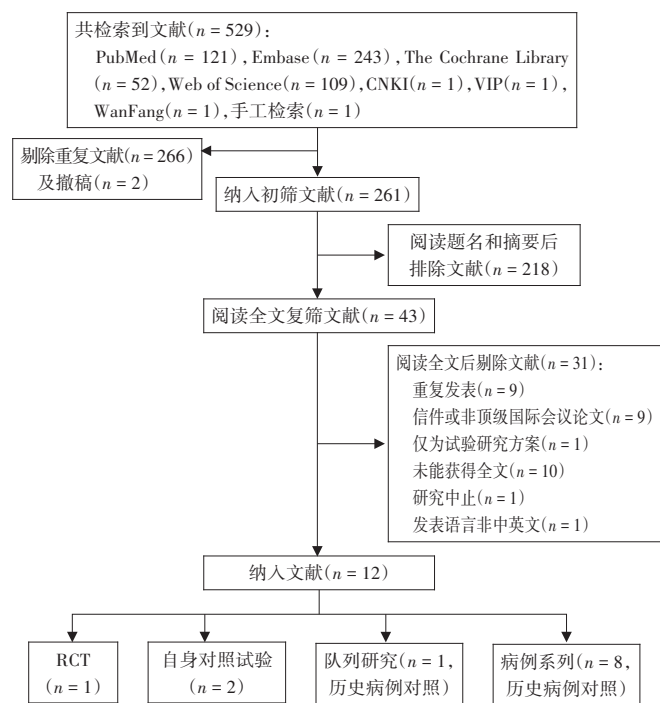


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入研究的基本信息和特征

12篇文献包括RCT 1项^[22]、自身对照试验2项^[23-24]、历史对照队列研究1项^[25]和病例系列8项^[26-33]。预防性外用维生素K 7项、治疗性外用3项、同时预防性和治疗性外用2项。除1项研究^[23]为维生素K₃外,其余均为维生素K₁,维生素K制剂浓度为0.05%~0.1%。纳入研究的基本信息和特征见表1和表2(自对为自身对照试验,历对为历史对照队列研究,病列为病例系列;Article为论文;西为西妥昔单抗,帕为帕尼单抗,多为多西环

素,米为米诺环素,利为利妥昔单抗,克为克林霉素;mCRC为转移性结直肠癌;T为试验组,C为对照组;TKI为酪氨酸激酶抑制剂;po为口服;qd每天1次,bid为每天2次)。

表1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of the included literature

第一作者及发表年份	国家	研究/文献类型(或出处)	研究跨越年限
HOFHEINZ 2018 ^[22]	德国	RCT(Article)	2011—2015
ERIKSEN 2017 ^[23]	丹麦	自对(Article)	未知
ISHIKAWA 2015 ^[24]	日本	自对(ESMO)	2013—2015
JO 2013 ^[25]	韩国	历对(Article)	2008—2012
OCVIRK 2008 ^[26]	斯洛文尼亚	病列(Article)	2006—2007
TOMKOVÁ 2013 ^[27]	捷克	病列(Article)	2010—2011
PINTA 2014 ^[28]	意大利	病列(Article)	2010—2012
SCHIMANSKI 2017 ^[29]	德国	病列(Article)	2011—2013
RADOVICS 2010 ^[30]	未知	病列(ASCO)	2008
PINTO 2011 ^[31]	意大利	病列(ASCO)	2010
OCVIRK 2010 ^[32]	未知	病列(ASCO)	2008—2009
OCVIRK 2009 ^[33]	未知	病列(ASCO)	2007—2008

2.3 纳入研究的偏倚风险评价/文献质量评价结果

纳入对照研究的偏倚风险评价结果见表3(其中-表示未能从原始研究中获取信息)。纳入历史对照队列研究^[25]的文献质量NOS评分为8分(其中暴露组代表性、暴露因素确定方法、研究起始尚无需要观察的结局指标、研究结果是否充分评价、结果发生后随访时间是否足够长、暴露组和非暴露组随访是否充分各得1分,设计和统计时考虑暴露组与非暴露组的可比性得2分、非暴露组选择方法未得分),偏倚风险较低。

2.4 结局指标

2.4.1 有效性指标

≥2级皮疹发生率:9篇文献报道,包括3项对照研究^[22,24-25]和6项病例系列研究^[27-32],其中除2项研究^[30-31]为同时预防性和治疗性外用维生素K外,其余均为预防性外用。3项对照研究间无异质性($P = 0.78$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型分析。结果,试验组和对照组的≥2级皮疹发生率无统计学差异[RR = 1.18, 95%CI (0.96, 1.45), $P = 0.12$],见图2。6项病例系列中,预防性外用维生素K的4项研究≥2级皮疹发生率分别为25%^[27],37.5%^[28],42.6%^[29]和14.6%^[32],同时治疗性和预防性外用时分别为49%^[30]和12.5%^[31]。

皮疹发生或好转中位时间:报道的文献中,仅1篇为历史对照队列研究^[25],其余4篇^[26,29-30,33]均为病例系列(见表4)。可见,外用维生素K干预后患者的≥2级

表2 纳入研究的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of the included studies

文献	样本量 (例)	EGFR-TKI 受试人群	年龄 (岁)	干预措施	外用部位	用药目的	结局指标	治疗及随访时间
HOFHEINZ 2018 ^[22]	T:60 C:66	西+化疗 mCRC患者	T:63(24~84) C:63(44~83)	T:0.1%维生素K ₁ 软膏bid+多100 mg,po,bid C:空白对照载体bid+多100 mg,po,bid	脸部,前胸,背部	预防	①④	8周
ERIKSEN 2017 ^[23]	18	西+化疗 转移性肿瘤患者	64(30~74)	T:1.5 mmol/L维生素K ₁ 软膏bid,涂抹于至少10 cm×10 cm的独立皮肤区域 C:安慰剂软膏bid,涂抹于等面积皮肤对称区域	胸部,背部	预防	③④⑤	8周用药+ 2周随访
ISHIKAWA 2015 ^[24]	28	西+化疗,或单药治疗的mCRC患者	66(48~87)	T:含维生素K ₁ 保湿霜涂抹于左侧或右侧脸部 C:安慰剂保湿霜涂抹于脸部另一侧	脸部	预防	①④	4周
JO 2013 ^[25]	T:61 C:40	西+化疗 mCRC患者	T:57(25~83) C:56(23~75)	T:0.1%的维生素K ₁ 软膏局部外用bid,开始使用时即开始外用(若出现≥2级皮疹,允许使用米100 mg,po,qd) C:未局部外用维生素K ₁ 软膏	面部和躯干部	预防	①②④	4周
OCVIRK 2008 ^[26]	30	西+化疗后出现皮疹的CRC患者	未知	从第一次出现皮疹起开始外用涂抹0.1%维生素K ₁ 软膏联合尿素(bid)	出现皮疹的皮肤区域(治疗性使用)	治疗	②④	12周
TOMKOVÁ 2013 ^[27]	20	西或帕 结直肠癌或头颈肿瘤患者(需要进一步明确)	62(35~76)	开始使用西或帕时即使用维生素K ₁ 软膏:首月bid,次月qd,0.05%,0.1%浓度分别用于7,13名受试者	脸部,胸部,上背部	预防	①④⑤	8周
PINTA 2014 ^[28]	41	西+化疗,或单药治疗的mCRC患者	67.2±8.2	开始使用时即使用0.1%维生素K ₁ 软膏外用涂抹(bid)	脸部,躯干部	预防	①	8周
SCHIMANSKI 2017 ^[29]	55	西+化疗 结直肠癌患者	63.9(44.7~86.2)	0.1%维生素K ₁ 软膏qd,联合多1 μg,po,bid	脸部,胸部,手指	预防	①②④	1年
RADOVICS 2010 ^[30]	64	西+化疗 mCRC或头颈部肿瘤患者	未知	西治疗初期或皮疹开始时使用维生素K ₁ 软膏	未知	预防&治疗	①②	未知
PINTO 2011 ^[31]	51 预防:15 治疗:36	西或帕 转移性肿瘤患者	63(28~82)	0.1%维生素K ₁ 软膏局部外用(bid),其中A组与西同时用,B组在出现2级皮疹时开始用	脸,前胸,后背,脚,右手	预防&治疗	①	2~43周
OCVIRK 2010 ^[32]	43	西+化疗 mCRC患者	未知	维生素K ₁ 软膏局部外用(bid)	脸部,胸部	预防	①④	3周
OCVIRK 2009 ^[33]	79	西+化疗 mCRC患者	未知	出现痤疮样皮疹时开始局部外用0.1%维生素K ₁ 软膏+尿素,部分≥2级皮疹患者联合外用克	出现痤疮样皮疹的局部皮肤区域	治疗	②	12周

表3 对照试验偏倚风险评价结果

Tab. 3 Results of bias risk assessment of the controlled trials

纳入文献	研究类型	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据 完整性	选择性报告 研究结果	其他偏倚来源
				受试者与研究者	结局测量者			
HOFHEINZ 2018 ^[22]	RCT	-	-	双盲	-	完整	无	无
ERIKSEN 2017 ^[23]	自身对照试验	-	隐藏	双盲	-	完整	无	无
ISHIKAWA 2015 ^[24]	自身对照试验	-	-	-	-	完整	无	无

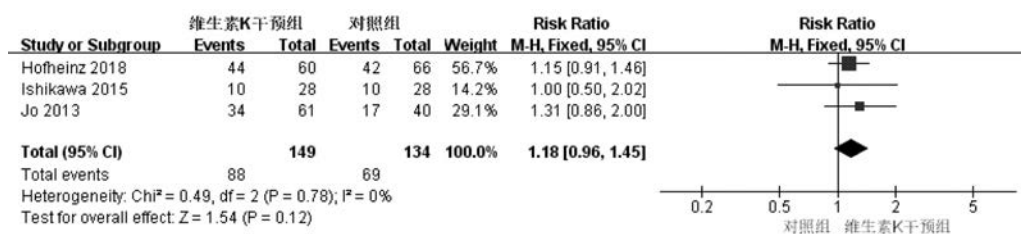


图2 ≥2级皮疹发生率的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis forest plot of the incidence of skin rashes (≥ grade 2)

表4 纳入研究的皮疹发生或好转中位时间汇总

Tab. 4 Summary of median time of onset and improvement for skin rashes of included studies

纳入文献	样本量(例)	≥2级皮疹发生中位时间	皮疹好转中位时间
JO 2013 ^[25]	T:61 C:40	T:4周 C:6周	
OCVIRK 2008 ^[26]	30		好转, 8 d; 分级降级, 18 d
SCHIMANSKI 2017 ^[29]	55	4周	
RADOVICS 2010 ^[30]	64		改善, 5周
OCVIRK 2009 ^[33]	79		好转, 1.2周; 分级降级, 2.3周

皮疹发生中位时间为4~6周, 皮疹改善中位时间为8 d至5周, 皮疹严重程度降级中位时间为16~18 d。

限定皮肤区域内皮疹脓疱数量: 1 篇文章^[23]报道, 为自身对照试验。该研究中18例患者, 在至少10 cm × 10 cm大小的皮肤区域内预防性外用维生素K和安慰剂完成试验, 结果表明在限定皮肤区域内, 试验组和对照组的皮疹脓疱数量比为6.3:6.1。

2.4.2 安全性指标

皮肤不良事件发生率: 8 篇文章^[22-27, 29, 32]报道, 所有对照研究结果均描述试验组与对照组中皮肤不良事件发生率的差异无统计学意义, 所有病例研究结果均描述未观察到外用维生素K相关不良事件发生。

凝血功能异常发生率: 2 篇文章^[23, 27]报道, 均描述未发现外用维生素K导致的患者凝血功能异常, 表明外用维生素K防治靶向EGFR单抗相关性皮疹时不影响患者的凝血功能。

2.5 敏感性分析及发表偏倚

逐项剔除单个研究后再对剩余的研究进行分析, 结果显示, 剔除任意一个研究前后合并效应值较接近, 说明本研究结果较稳定。因本研究纳入进行Meta分析的文献较少(仅3个), 未绘制倒漏斗图。

3 讨论

本研究中, 3项对照试验合并Meta分析结果显示, 外用维生素K干预组患者的≥2级皮疹发生率与对照组无明显差异; 病例系列研究中, 外用维生素K干预后≥2级皮疹发生率为12.5%~49.0%。另一项对照试验结果表明, 外用维生素K预防组≥2级皮疹的发生中位时间甚至早于对照组(4周比6周)^[25], 与病例系列研究^[29]中报告的皮疹发生中位时间相似(均为4周)。此外, 自身对照试验结果表明, 外用维生素K进行预防后, 给药侧和对照侧的皮疹脓疱数量无明显差异^[23]。本研究纳入的病例系列结论均认为, 外用维生素K可降低≥2级皮疹发生率并缩短皮疹持续时间。但以上研究中总体存在病例数量较少的偏倚, 有3项病例系列研

究^[26, 29, 33]同时将维生素K与尿素或多西环素联用, 且所有病例系列的维生素K外用制剂均需溶解在油性基质(如凡士林)中使用, 或添加尿素、神经酰胺、透明质酸等, 以上联用药物或辅料均可减轻皮肤相关不良反应, 故无法直接明确患者的皮疹改善是由维生素K所介导。因此, 维生素K外用制剂虽未引起额外的皮肤不良事件或影响血液凝固功能, 但目前的研究证据无法有力证明其治疗靶向EGFR单抗相关性皮疹的有效性。

本研究纳入的RCT^[22]研究结论虽认为外用维生素K₁对皮疹的预防改善作用与对照组无显著差异, 但随后发表的一个性别分层后的数据再分析报道^[34]结果显示, 与男性比较, 外用维生素K₁对女性有更明显的改善效果, 分析原因可能是EGFR的性别表达差异或激素调节作用。EGFR在男性皮肤中表达更多, 外用0.1%维生素K每天给药1次或2次可能不足以对男性皮肤产生作用。因此推断, 加大维生素K外用制剂的给药剂量, 可能会对靶向EGFR单抗相关性皮疹产生更显著的正向作用。

此外, 虽然靶向EGFR抑制剂产生的皮肤学毒性特征相似^[35], 但大分子单抗和小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)在靶点水平的作用方式并不完全相同^[36]。如西妥昔单抗对EGFR的竞争性抑制作用是通过形成EGFR-西妥昔单抗复合物随后被内化, 与受体的磷酸化状态无关^[37], 而TKI则是通过抑制EGFR的细胞膜ATP结合域而发挥作用, 该类物质竞争抑制酪氨酸激酶ATP位点^[38], 故TKI对EGFR的抑制作用无严格特异性。因此, 靶向EGFR单抗和EGFR-TKI之间的不良反应机制可能存在差异。目前尚未检索到外用维生素K在EGFR-TKI相关性皮疹方面的研究, 故本研究中仅探讨了靶向EGFR单抗, 外用维生素K对EGFR-TKI相关性皮疹的作用还需进行探讨。

已发表的2项EGFR抑制剂相关性皮疹干预措施系统评价中^[39-40]均提及维生素K外用制剂对EGFR抑制剂相关性皮疹的作用不明确, 与本研究结果似乎相同, 但有区别。本研究中纳入了更多文献类型(队列研究、病例系列等)以获取全面的资料, 聚焦维生素K外用制剂的给药方法等细节信息, 结合相关文献分析, 虽得到的最终结论为在纳入文献的给药方法前提下, 维生素K外用制剂对靶向EGFR单抗相关性皮疹的作用不明确, 但本研究团队认为该结论无法外推到EGFR-TKI, 且不能完全否定维生素K的潜力作用, 认为将来在剂量探索、人群分层(如性别)、EGFR-TKI的应用等方面仍具有进一步研究的价值。

本系统评价存在一定局限性: 1) 纳入研究质量一般, RCT较少, 多为病例系列, 结果解读需谨慎; 2) 合

并 Meta 分析的 3 项对照研究随访时间不一,受研究数量限制,未能进行亚组分析;3)部分纳入研究的干预措施还同时外用或口服其他药物,可能存在偏倚。

综上所述,目前研究证据表明,0.05%~0.1%的维生素 K 外用制剂每日 1 次或 2 次给药用于防治靶向 EGFR 单抗相关性皮疹,有效性尚不明确,也无额外安全性问题,需在不同给药剂量、频次和人群分层方面进行更多探索,尤其是更高浓度的维生素 K 和 EGFR-TKI 相关性皮疹等研究方向。

参考文献

- [1] BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669 - 685.
- [2] LAU A, YANG WF, LI KY, et al. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - A Systematic Review and Meta - Analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 153: 102984.
- [3] SANGARÉ L, DIVITAA, REHN M, et al. Navigating metastatic colorectal treatment options in the USA: a survey of patient acceptance of skin toxicities associated with Vectibix [J]. Support Care Cancer, 2021, 29(11): 6731 - 6740.
- [4] AMITAY - LAISH I, PRAG - NAVESH H, OLLECH A, et al. Prophylactic Topical Treatment for EGFR Inhibitor - Induced Papulopustular Rash: A Randomized Clinical Trial [J]. Dermatology, 2021, 237(6): 988 - 994.
- [5] 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.
- [6] DE LUCA R, LO COCO G, ADDEO R, et al. Quality of Life in Patients With Severe Skin Reactions in Course of First - Generation Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Monoclonal Antibodies (Our Experience With Cetuximab) [J]. World J Oncol, 2021, 12(4): 104 - 110.
- [7] XIE X, CHEN L, LIU X, et al. Prophylactic Effect of Nitric Oxide Donors on Rat Models of EGFR Inhibitor - Induced Cutaneous Toxicities [J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(11): 3052 - 3061.
- [8] WU PA, BALAGULA Y, LACOUTURE ME, et al. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors [J]. Curr Opin Oncol, 2011, 23(4): 343 - 351.
- [9] LACOUTURE ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10): 803 - 812.
- [10] TOUGERON D, EMAMBUX S, FAVOT L, et al. Skin inflammatory response and efficacy of anti - epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer (CUTACETUX) [J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1848058.
- [11] GÖKSU SS, TATLI AM, GEREDELİÇ, et al. Cetuximab - induced rash is associated with overall survival in patients with recurrent / metastatic squamous cell carcinoma of head and neck [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 88(5): 805 - 812.
- [12] ABDEL - RAHMAN O, FOUAD M. Correlation of cetuximab - induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta - analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93(2): 127 - 135.
- [13] YU Z, DEE EC, BACH DQ, et al. Evaluation of a Comprehensive Skin Toxicity Program for Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors at a Cancer Treatment Center [J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(10): 1079 - 1085.
- [14] 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.
- [15] KOBAYASHI Y, KOMATSU Y, YUKI S, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J - STEPP [J]. Future Oncol, 2015, 11(4): 617 - 627.
- [16] ROTHSCHILD SI, BETTICHER D, ZENHÄUSERN R, et al. Prospective, observational practice survey of applied skin care and management of cetuximab - related skin reactions: PROSKIN study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(4): 881 - 889.
- [17] CHINKERSM, GARBERS DL. Regulation of the phosphorylation state and function of the epidermal growth factor receptor by vitamin K - 3 [J]. Biochim Biophys Acta, 1986, 888(2): 176 - 183.
- [18] BEIER JI, VON MONTFORT C, SIES H, et al. Activation of ErbB2 by 2 - methyl - 1, 4 - naphthoquinone (menadione) in human keratinocytes: role of EGFR and protein tyrosine phosphatases [J]. FEBS Letters, 2006, 580(7): 1859 - 1864.
- [19] KLOTZ LO, PATAK P, ALE - AGHA N, et al. 2 - Methyl - 1, 4 - naphthoquinone, vitamin K (3), decreases gap - junctional intercellular communication via activation of the epidermal growth factor receptor / extracellular signal - regulated kinase cascade [J]. Cancer Res, 2002, 62(17): 4922 - 4928.
- [20] RUSH JS, BINGAMAN DP, CHANEY PG, et al. Administration of Menadione, Vitamin K3, Ameliorates Off - Target Effects on Corneal Epithelial Wound Healing Due to Receptor Tyrosine Kinase Inhibition [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(14): 5864 - 5871.
- [21] PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, et al. The PRISMA

- 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [22] HOFHEINZ RD, LORENZEN S, TROJAN J, et al. EVITA – a double – blind, vehicle – controlled, randomized phase II trial of vitamin K1 cream as prophylaxis for cetuximab – induced skin toxicity[J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(4): 1010 – 1015.
- [23] ERIKSEN JG, KAALUND I, CLEMMENSEN O, et al. Placebo – controlled phase II study of vitamin K3 cream for the treatment of cetuximab – induced rash [J]. *Supportive Care Cancer*, 2017, 25(7): 2179 – 2185.
- [24] ISHIKAWA H, KATO T, YAMAZAKI K, et al. A self – controlled trial of prophylactic topical application of vitamin K1 cream for cetuximab – related skin rash [J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(suppl 9): 118.
- [25] JO JC, HONG YS, KIM KP, et al. Topical vitamin K1 may not be effective in preventing acneiform rash during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *European Journal of Dermatology*, 2013, 23(1): 77 – 82.
- [26] OCVIRK J, REBERSEK M. Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 crème [J]. *Radiology and Oncology*, 2008, 42(4): 215 – 224.
- [27] TOMKOVÁ H, POSPÍŠKOVÁ M, ZÁBOJNÍKOVÁ M, et al. Phytomenadione pre – treatment in EGFR inhibitor – induced folliculitis[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013, 27(4): 514 – 519.
- [28] PINTA F, PONZETTI A, SPADI R, et al. Pilot clinical trial on the efficacy of prophylactic use of vitamin K1 – based cream (Vigorskin) to prevent cetuximab – induced skin rash in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2014, 13(1): 62 – 67.
- [29] SCHIMANSKI CC, STAIB F, GOEHLER T, et al. Dermatux: phase IV trial of Cetuximab plus FOLFIRI in first – line metastatic colorectal cancer receiving a pre – defined skin care[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2017, 143(6): 1023 – 1034.
- [30] RADOVICS N, KORNEK G, THALHAMMER F, et al. Analysis of the effects of vitamin K1 cream on cetuximab – induced acne – like rash [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(15 – Suppl): e19671.
- [31] PINTO C, BARONE C, FERRARI D, et al. Topical vitamin K1 in the management of skin rash during anti – EGFR monoclonal antibody treatment in patients with metastatic cancer: Italian Observational Study [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 29(15_suppl): 320 – 325.
- [32] OCVIRK J, REBERSEK M, BOC M, et al. Prophylactic use of vitamin K1 cream for the reduction of skin toxicity during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *Annals of Oncology*, 2010, 21: vi24.
- [33] OCVIRK J, REBERSEK M. Treatment of cetuximab – associated cutaneous side effects using topical application of vitamin K1 cream [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(15_suppl): e15087.
- [34] GAISER MR, LORENZEN S, MERX K, et al. Vitamin K1 cream significantly reduces incidence and severity of cetuximab – related acneiform skin rash in women: a post hoc analysis of the EVITA trial [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(12): 2393 – 2395.
- [35] MACDONALD JB, MACDONALD B, GOLITZ LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2): 203 – 218.
- [36] DASSONVILLE O, BOZEC A, FISCHER JL, et al. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(1): 53 – 61.
- [37] PREWETT M, ROCKWELL P, ROCKWELL RF, et al. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma [J]. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 1996, 19(6): 419 – 427.
- [38] DENNY WA. Irreversible inhibitors of the erbB family of protein tyrosine kinases[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 93(2 – 3): 253 – 261.
- [39] GORJI M, JOSEPH J, PAVLAKIS N, et al. Prevention and management of acneiform rash associated with EGFR inhibitor therapy: A systematic review and meta – analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(6): 526 – 539.
- [40] PAPOUI E, PASTAVROU E, MERKOURIS A, et al. The extent to which the last decade has yielded additional treatment options for EGFR – associated rash besides classic treatment with antibiotics and corticosteroids – A systematic review[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2021, 50: 101896.

(收稿日期: 2022 – 12 – 07; 修回日期: 2023 – 03 – 19)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！

邮发代号: 78 – 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统