

**การป้องกันและจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังที่สัมพันธ์กับยารักษาโรคมะเร็ง**  
**(Prevention and management of cutaneous adverse drug reactions related to anticancer agents)**

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-001-01-2568

จำนวน 3 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 24/01/2568

วันที่หมดอายุ 23/01/2569

โดย ภาณุ.ชลนิภา เทิดประสิทธิกุล, ภาณุ.ชัยวิทย์ ปู่เมือง,  
ภาณุ.ชัยวิตร พัวเพิ่มพูนศิริ, ภาณุ.ฉลองชัย บุตรจันทร์, อ.ภาณุ.พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์  
\*ติดต่อผู้พิมพ์ พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: phitjira.s@ubu.ac.th

### วัตถุประสงค์

1. อธิบายกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังที่สัมพันธ์กับยารักษาโรคมะเร็งได้
2. อธิบายปัจจัยเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังในผู้ป่วยมะเร็งได้
3. ประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังที่สัมพันธ์กับยารักษาโรคมะเร็งได้
4. เข้าใจการป้องกันและจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังที่สัมพันธ์กับยารักษาโรคมะเร็ง

### บทคัดย่อ

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมีการพัฒนาและวิธีการรักษาที่หลากหลายเพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษาให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคและมีชีวิตที่ยืนยาวมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การให้ยารักษาโรคมะเร็งสามารถพบอาการข้างเคียงทางระบบผิวหนัง (skin toxicity) ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการข้างเคียงสำคัญที่พบได้ เช่น ภาวะ Hand-foot syndrome ภาวะผื่นคล้ายสิ่ว ภาวะผื่นผิวหนังชนิด MP และอาการคัน เป็นต้น ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาได้อย่างต่อเนื่องหรือจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยาในการรักษา ดังนั้นการให้คำแนะนำในการป้องกันที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยลดอุบัติการณ์หรือลดระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงทางระบบผิวหนัง นอกจากนี้การจัดการเบื้องต้นเมื่อเกิดอาการข้างเคียงทางระบบผิวหนังจากการรักษาโรคมะเร็งที่เหมาะสมตามข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ ช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและสามารถใช้ยาในการรักษาโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

**คำสำคัญ** โรคมะเร็ง อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนัง ยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า



## บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งมีการรักษาหลายวิธี เช่น การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยยาพุ่งเป้าที่จำเพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง การรักษาด้วยยาพุ่งเป้ามีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) น้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาพุ่งเป้าพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนัง (dermatologic toxicities) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาพุ่งเป้ามีความกังวลและต้องการความช่วยเหลือจากบุคลากรทางการแพทย์ในการช่วยป้องกันและบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนัง เนื่องจากมีความสำคัญต่อภาพลักษณ์ความสวยงามและความรู้สึกด้านจิตใจ ผู้ป่วยโรคมะเร็งอาจมีการเปลี่ยนแปลงด้านโครงสร้างผิวหนังอันเป็นผลจากโรคมะเร็ง หรือจากการรักษาโรคมะเร็ง (Lacouture, 2021) เช่น การผ่าตัด (surgery) รังสีรักษา (radiotherapy) ยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า และภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy: IO) ผลจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางผิวหนังและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทางระบบผิวหนังส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยต้องหยุดยา ลดขนาดยา เปลี่ยนสูตรการรักษาหรือทำให้ระยะเวลาในการรักษาล่าช้าออกไป เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา และส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับผลกระทบด้านสุขภาพจิตมากขึ้น (Lacouture, 2021)

อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบได้บ่อย เช่น papulopustular eruption (acneiform rash) ร้อยละ 75 – 90 (Lacouture, 2021) ภาวะ hand-foot syndrome และภาวะ hand-foot skin reaction พบร้อยละ 6 – 64 (Miller, 2014) maculopapular rash พบร้อยละ 19 (Anforth, 2014) pruritus พบร้อยละ 17.4 (Ensslin, 2013) และ nail change พบร้อยละ 17.2 (Lacouture, 2021)

ดังนั้นบทความวิชาการนี้มุ่งเน้นไปที่การให้คำแนะนำในการป้องกันและบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังที่พบได้บ่อยจากการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถรักษาโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และมีคุณภาพชีวิตที่ดีตลอดการรักษาโรคมะเร็ง

## 1. ภาวะ Hand-foot syndrome (HFS) และ hand-foot skin reaction (HFSR)

กลุ่มอาการผิวหนังบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าอักเสบ (hand-foot syndrome) คือ ภาวะที่มีอาการปวด บวม ชา มีรอยแดงที่มือหรือเท้า บางครั้งอาจเกิดขึ้นจากผลข้างเคียงของยาต้านมะเร็งบางชนิด เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) (National cancer institute, 2024) เริ่มพบอาการและอาการแสดงภายหลังได้รับการรักษา (onset) ประมาณ 2 – 21 วัน อย่างไรก็ตามพบรายงานการเกิดล่าช้า (delay) ได้ถึง 10 เดือน (Miller, 2014)

Hand-foot syndrome เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดหลายชนิด พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS จากยา 5-fluorouracil (5-FU) ร้อยละ 6 – 34 ยา capecitabine ร้อยละ 50 – 60 ยา doxorubicin ร้อยละ 22 – 29 ยา pegylated liposomal doxorubicin ร้อยละ 40 – 50 ยา docetaxel ร้อยละ 6 – 58 และยา cytarabine ร้อยละ 14 – 38 (Lacouture, 2021) นอกจากนี้พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกันหลายชนิดส่งผลให้มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS เพิ่มสูงขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา doxorubicin ร่วมกับ 5-FU หรือ capecitabine พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ



HFS ร้อยละ 89 (Degen, 2010) ปัจจุบันมีการใช้ยามุ่งเป้าในการรักษาโรคมะเร็งอย่างแพร่หลายและพบรายงานการเกิดภาวะ hand-foot skin reaction ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา และพบมากในบริเวณที่มีแรงกดหรือมีการเสียดสีของผิวหนัง เช่น บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า รอยโรคมีลักษณะขอบเขตชัดเจน มีอาการบวมหน้า (edematous) เจ็บ แผลพุพอง (blisters) นำไปสู่การอักเสบและการหนาตัวของผิวหนัง (callus) รายงานการเกิดภาวะ HFSR ในยามุ่งเป้ากลุ่ม multikinase inhibitors (MKIs) เช่น ยา sorafenib ร้อยละ 10 – 62 ยา cabozantinib ร้อยละ 40 – 60 ยา sunitinib ร้อยละ 10 – 50 และยา regorafenib ร้อยละ 47 (Lacouture, 2021)

### **กลไกการเกิดภาวะ HFS และ HFSR (Pathogenesis of HFS and HFSR)**

พยาธิกำเนิดของภาวะ HFS ยังไม่เป็นที่แน่ชัด อย่างไรก็ตาม มีการตั้งสมมติฐานการเกิดภาวะ HFS แตกต่างกันไปตามยาแต่ละประเภท เช่น ยา capecitabine เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) จากกระบวนการ capecitabine metabolism โดยเอนไซม์ thymidine phosphorylase และ dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบ การขยายตัวของหลอดเลือด การบวมหน้าในเนื้อเยื่อ เกิดการอักเสบที่ผิวหนังโดยเฉพาะบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือเจ็บปวดจนส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันได้ (Kwakman, 2020) ยากลุ่ม multikinase inhibitors เกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด โดยยับยั้ง angiogenic factor เช่น vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) และ platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) เมื่อเกิดการกดทับจากการเดิน แรงเสียดทานจากใช้ฝ่ามือฝ่าเท้า การทำกิจวัตรประจำวันทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดฝอยขนาดเล็กบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า ทำให้ยาแพร่ออกจากหลอดเลือดจึงส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อบริเวณนั้น (Miller, 2014)

### **การประเมินระดับความรุนแรงของภาวะ HFS และ HFSR**

การประเมินระดับความรุนแรงของภาวะ HFS และ HFSR จะประเมินตามเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) และ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 โดยประเมินจากความรุนแรงของอาการร่วมกับประเมินความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันด้วยดัชนีบาร์เธล (Barthel Activities of Daily Living: ADL) ดังแสดงในตารางที่ 1



## ตารางที่ 1 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของภาวะ HFS และ HFSR

ระดับความรุนแรง	WHO	CTCAE version 5
<b>Grade 1</b>	มีความรู้สึกไม่สบายในส่วนที่เป็น (dysesthesia) หรืออาการชา (paresthesia) ปวดชา (tingling) บริเวณมือและเท้า	มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังเล็กน้อยหรือผิวหนังอักเสบ เช่น erythema, edema หรือ hyperkeratosis และไม่พบอาการปวด
<b>Grade 2</b>	รู้สึกไม่สบายเมื่อมีการเดินหรือถือสิ่งของ มีอาการบวมแต่ไม่เจ็บ หรือพบรอยแดง	มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง เช่น มีอาการบวม ผิวหนังลอก (peeling) แผลพุพอง เลือดออก (bleeding) ผิวหนังแตก (fissures) หรือ hyperkeratosis ร่วมกับมีอาการปวดและส่งผลให้เกิดข้อจำกัดในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน (instrument ADL)
<b>Grade 3</b>	มีอาการบวม รอยแดงร่วมกับอาการเจ็บปวดบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือรอบๆ เล็บมือเล็บเท้า	มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังรุนแรง เช่น peeling, blisters, bleeding, fissures, swelling, hyperkeratosis ร่วมกับมีอาการปวดและส่งผลให้เกิดข้อจำกัดในการช่วยเหลือตัวเอง (limiting self-care ADL)
<b>Grade 4</b>	มีการขยายขนาด (scaling) เกิดแผล (ulceration) หรือแผลพุพอง ปวดในระดับรุนแรง	-

ที่มา: Kwakman JJM, Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. Oncol Rev. 2020 May 13;14(1):442.

Instrumental ADL: ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันโดยมีการใช้อุปกรณ์ เช่น การทำอาหาร การทำความสะอาดบ้าน การจับจ่ายใช้สอย การใช้โทรศัพท์

Self-care ADL: ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันในเรื่องการช่วยเหลือตนเองขั้นพื้นฐาน เช่น การอาบน้ำ การรับประทานอาหาร การแต่งตัว การเคลื่อนไหวย้ายที่ การใช้ห้องน้ำ หรือการเคลื่อนที่ภายในบ้าน

### การป้องกันและการจัดการภาวะ HFS และ HFSR

การป้องกันภาวะ HFS และ HFSR ได้แก่ การใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง (moisturizer) ที่ปราศจากแอลกอฮอล์ สวมถุงมือถุงเท้า เลือกสวมใส่รองเท้าที่ไม่แน่นเกินไป หลีกเลี่ยงการเดินระยะไกล การถือของหนัก การสัมผัสสารเคมีบางชนิด เช่น น้ำยาล้างจาน น้ำยาทำความสะอาดห้องน้ำ หากจำเป็นต้องใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ควรสวมถุงมือป้องกัน

### การใช้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดภาวะ HFS และ HFSR

การศึกษาของ Ren และคณะ (Ren Z, 2015) ทำการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม (advanced hepatocellular carcinoma: HCC) ที่ได้รับการรักษา



ด้วยยา sorafenib วัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิผลการป้องกันการเกิดภาวะ HFSR ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย 10% urea cream ทาวันละ 3 ครั้งร่วมกับ best supportive care (BSC) กับกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย BSC เพียงอย่างเดียว ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ การเกิดภาวะ HFSR ภายใน 12 สัปดาห์หลังเริ่มยา ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ เปรียบเทียบการเกิดภาวะ HFSR grade  $\geq 2$  ภายใน 12 สัปดาห์หลังเริ่มยา ระยะเวลาการเกิดภาวะ HFSR ครั้งแรกหลังได้รับยา และร้อยละของผู้ป่วยที่หยุดยาหรือลดขนาดยาหลังเกิดภาวะ HFSR ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย 10% urea cream พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFSR ร้อยละ 56 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย BSC เพียงอย่างเดียวที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFSR ร้อยละ 73.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value  $< 0.001$ ) สำหรับผลลัพธ์รองการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย 10% urea cream พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFSR grade  $\geq 2$  ร้อยละ 20.7 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย BSC เพียงอย่างเดียวที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFSR grade  $\geq 2$  ร้อยละ 29.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.004) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันภาวะ HFSR ด้วย 10% urea cream พบการเกิดภาวะ HFSR ครั้งแรกหลังจากได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้านานกว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วย BSC เพียงอย่างเดียว (84 วัน vs. 34 วัน;  $p$ -value  $< 0.001$ ) จากผลการศึกษาข้างต้นจึงแนะนำการใช้ 10% urea cream วันละ 3 ครั้งในการป้องกันภาวะ HFSR

การศึกษาของ Kang และคณะ (Kang YK, 2010) ทำการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ และมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการรักษาด้วยยา capecitabine วัตถุประสงค์การศึกษา คือ ขนาดยา capecitabine สะสมที่ทำให้เกิดภาวะ HFS ทุกระดับความรุนแรง (any grade) และเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะ HFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ ขนาดยา capecitabine สะสมที่ทำให้เกิดภาวะ HFS (any grade) และอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ผลการศึกษาพบว่า มีฐานขนาดยา capecitabine สะสมที่ทำให้เกิดภาวะ HFS ในกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine คือ 70,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีฐานขนาดยา capecitabine สะสมที่ทำให้เกิดภาวะ HFS คือ 70,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกันด้วยยา pyridoxine และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 31.7 vs. ร้อยละ 30.6) จากผลการศึกษาข้างต้นจึงไม่แนะนำการใช้ยา pyridoxine ในการป้องกันการเกิดภาวะ HFS

การศึกษาของ Zhang และคณะ (Zhang RX, 2012) ทำการศึกษารูปแบบ randomized prospective clinical trial ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะ 2 และ 3 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มี capecitabine เป็นองค์ประกอบ วัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดภาวะ HFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการป้องกันด้วยยา celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัมรับประทานวันละ 2 ครั้ง ผลลัพธ์หลักการศึกษาคือการเกิดภาวะ HFS ผลลัพธ์รองคือการเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS ในกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา celecoxib น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา celecoxib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 57.4 vs. ร้อยละ 74.6;  $p$ -value = 0.034) ผลลัพธ์รองการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ในกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา celecoxib น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา celecoxib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 14.7 vs. ร้อยละ 29.6;  $p$ -value = 0.035) อย่างไรก็ตาม การใช้ celecoxib ในการป้องกันภาวะ HFS ควรพิจารณา



ใช้ในผู้ป่วยเฉพาะรายเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงจากยา celecoxib ได้แก่ ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร จากอาการข้างเคียงของ COX-2 inhibitors ชนิดรับประทานที่พบทำให้สมาคมแพทย์โรคมะเร็งสหรัฐอเมริกา (American Society of Clinical Oncology: ASCO) แนะนำการใช้ topical diclofenac (1% diclofenac gel) ในการป้องกันการเกิดภาวะ HFS จากยา capecitabine สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหาร

การศึกษาของ Santhosh และคณะ (Santhosh A, 2023) ทำการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับการรักษาด้วยยา capecitabine หรือ capecitabine ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นๆ วัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดภาวะ HFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา 1% diclofenac gel ทาวันละ 3 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ การเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ การเกิดภาวะ HFS ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ HFS grade  $\geq 2$  ในกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา 1% diclofenac gel น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.8 vs. ร้อยละ 15; p-value = 0.003) ผลลัพธ์รองการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา 1% diclofenac gel มีอุบัติการณ์ของภาวะ HFS น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 6.1 vs. ร้อยละ 18.1; p-value = 0.003) จากข้อมูลการศึกษาแนะนำการใช้ 1% diclofenac gel ทาวันละ 3 ครั้ง ในการป้องกันภาวะ HFS ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับการรักษาด้วยยา capecitabine

### การจัดการภาวะ HFS และ HFSR

การจัดการภาวะ HFS และ HFSR พิจารณาให้การรักษาระดับความรุนแรงของอาการ แนวทางเวชปฏิบัติ European Society for Medical Oncology (ESMO) แนะนำการจัดการดังนี้

**ความรุนแรงระดับที่ 1 – 2:** แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมร่วมกับติดตามอาการข้างเคียงและให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม high-potency topical corticosteroids เช่น clobetasol propionate 0.025% cream และให้ lidocaine patches หรือ lidocaine 5% cream สำหรับบรรเทาอาการปวด

**ความรุนแรงระดับที่ 3 ขึ้นไป หรือกรณีความรุนแรงระดับที่ 2 ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้:** แนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับความรุนแรงจะลดลงไปที่ระดับ 0 หรือ 1 ให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม high-potency topical corticosteroids และให้ lidocaine patches หรือ lidocaine 5% cream สำหรับบรรเทาอาการปวด ในกรณีที่พบ hyperkeratosis สามารถให้ยาในกลุ่ม keratolytic agents เช่น salicylic acid 5% - 10% หรือ 10% - 40% urea cream ผู้ป่วยที่มีแผลเกิดขึ้นแนะนำให้ใช้ antiseptic solutions เช่น silver sulfadiazine 1% หรือ polyhexanide 0.02% - 0.04% และประเมินการรักษาอีกครั้งใน 2 สัปดาห์ หากอาการแย่ลง หรืออาการไม่ดีขึ้นให้หยุดการใช้ยาเคมีบำบัดหรือยามุ่งเป้า

## 2. ผื่นคล้ายสิว (Acneiform rash หรือ papulopustular rash)

ผื่นคล้ายสิวมักลักษณะเป็นผื่นนูนขนาดเล็ก (papules) ร่วมกับตุ่มนูนแดงมีหนอง (pustules) อาจมีอาการคันหรือปวดและบางครั้งอาจมีการติดเชื้อร่วมด้วย มักเกิดบริเวณใบหน้า ศีรษะ หน้าอก และแผ่นหลัง (National cancer institute, 2024) พบอุบัติการณ์ของผื่นคล้ายสิวจากการใช้ยากกลุ่ม epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) ร้อยละ 75 – 90 (Balagula, 2011) ยาที่พบอุบัติการณ์มาก ได้แก่



panitumumab ร้อยละ 90, cetuximab ร้อยละ 80 – 89 (Melosky, 2009), erlotinib ร้อยละ 75, gefitinib ร้อยละ 25 – 33 (Liza, 2006) นอกจากนี้พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นคล้ายสิ่วในยาากลุ่ม mitogen-activated protein kinase inhibitors (MAPKis) ร้อยละ 6 – 59 โดยยาที่พบอุบัติการณ์มากที่สุดคือ selumetinib พบร้อยละ 39 – 59, trametinib พบร้อยละ 19 (Rahman, 2015) และเริ่มพบอาการและอาการแสดง (onset) ประมาณ 2 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า (Yuan, 2023)

### กลไกการเกิดผื่นคล้ายสิ่ว

กลไกการเกิดผื่นคล้ายสิ่วจากยาากลุ่ม EGFRIs เกิดจาก EGFR หรือ ErbB1 เป็นตัวรับชนิด tyrosine kinase ใน ErbB family ร่วมกับ ErbB2/neu, ErbB3 และ ErbB4 (Mendelsohn, 2003) พบว่าการเกิดผื่นนั้นเป็นผลมาจาก wild-type EGFR-1 พบที่เซลล์บริเวณหนังกำพร้า (keratinocyte) และเซลล์รูขุมขน (hair follicle) EGFR ทำหน้าที่ควบคุมภาวะสมดุลผิวหนังให้อยู่ในสภาวะปกติ ได้แก่ การควบคุมการแบ่งตัว การปกป้องผิวจากการถูกทำลายด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต การยับยั้งการอักเสบและการเร่งการสมานแผล การยับยั้ง EGFR และกระบวนการของ intracellular signaling pathway คาดว่า จะส่งผลให้เกิดการอุดตันบริเวณรูขุมขน และกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารอักเสบและเกิด apoptosis รวมทั้งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของเซลล์ (permeability barrier) (Holcman, 2015) และลดการหลั่งสารต้านแบคทีเรีย จึงส่งเสริมให้เกิดการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และทำให้เกิดผื่นคล้ายสิ่ว (Lichtenberger, 2013) เช่นเดียวกันกับการเกิดผื่นคล้ายสิ่วจากยาากลุ่ม MAPKis และ mTOR inhibitors ที่เกิดจากการยับยั้งกระบวนการดังกล่าวของเซลล์บริเวณผิวหนัง (Wang, 2020)

### การประเมินระดับความรุนแรงของผื่นคล้ายสิ่ว

การประเมินระดับความรุนแรงของผื่นคล้ายสิ่ว จะประเมินตาม CTCAE version 5.0 ประเมินจากองค์ประกอบหลัก คือ การประเมินพื้นที่ของร่างกายที่พบผื่น (schematic of body surface area: BSA) อาการคัน อาการปวด ร่วมกับการประเมิน Barthel Activities of Daily Living และอาการติดเชื้อ ดังแสดงในตารางที่ 2

### ตารางที่ 2 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของผื่นคล้ายสิ่ว

ระดับความรุนแรง	CTCAE version 5.0
<b>Grade 1</b>	มีผื่นนูนและ/หรือตุ่มหนองที่ครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายน้อยกว่าร้อยละ 10 อาจมีหรือไม่มีอาการคันหรือปวดร่วมด้วย
<b>Grade 2</b>	มีผื่นนูนและ/หรือตุ่มหนองที่ครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายร้อยละ 10 – 30 อาจมีหรือไม่มีอาการคันหรือปวดร่วมด้วย และส่งผลกระทบต่อภาวะจิตสังคม มีข้อจำกัดแบบ instrumental ADL หรือมีผื่นนูนและ/หรือตุ่มหนองที่ครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายมากกว่าร้อยละ 30 ร่วมกับมีอาการเล็กน้อยหรือไม่มีอาการ



<b>Grade 3</b>	มีผื่นนูนและ/หรือตุ่มหนองที่ครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายมากกว่าร้อยละ 30 <b>ร่วมกับ</b> มีอาการปานกลางหรือรุนแรง มีข้อจำกัดแบบ self-care ADL มีการติดเชื้อที่ต้องได้รับยาปฏิชีวนะรูปแบบรับประทาน
----------------	--

## ตารางที่ 2 (ต่อ)

ระดับความรุนแรง	CTCAE version 5.0
<b>Grade 4</b>	ส่งผลเป็นอันตราย/คุกคามต่อชีวิต โดยมีผื่นนูนและ/หรือตุ่มหนองที่ครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายใดๆ อาจมีหรือไม่มีอาการคันหรือปวดร่วมด้วย <b>และ</b> มีการติดเชื้อรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีด
<b>Grade 5</b>	เสียชีวิต

### การป้องกันและการจัดการผื่นคล้ายสิว

การป้องกันผื่นคล้ายสิวสามารถปฏิบัติโดยการปรับพฤติกรรม ได้แก่ หลีกเลี่ยงการอาบน้ำหรือล้างมือด้วยน้ำร้อน หลีกเลี่ยงการใช้สารระคายเคืองผิวหนัง เช่น ยารักษาสิว ตัวทำละลาย น้ำยาฆ่าเชื้อ เป็นต้น นอกจากนี้ให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดมากเกินไป และใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นชนิดไม่มีแอลกอฮอล์วันละ 2 ครั้ง ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนังควรเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีสารยูเรีย (urea) เป็นส่วนประกอบร้อยละ 5 – 10 และใช้ครีมกันแดดที่มีค่าป้องกันแสงแดด (sun protection factor: SPF) มากกว่าหรือเท่ากับ 15 และแนะนำให้ทาครีมกันแดดทุก 2 ชั่วโมง (Lacouture, 2021)

### การใช้ยาสำหรับป้องกันการเกิดผื่นคล้ายสิว

การศึกษาของ Jatoi และคณะ (Jatoi A, 2008) ทำการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial และปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double-blind) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม EGFRIs ได้แก่ gefitinib, cetuximab และ erlotinib โดยมีวัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดผื่นคล้ายสิวะระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกันด้วยยา tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันนาน 28 วัน กับกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยาหลอก ผลลัพธ์หลักการศึกษา คืออุบัติการณ์การเกิดผื่น ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา tetracycline มีอุบัติการณ์การเกิดผื่นในสัปดาห์ที่ 4 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยาหลอก (ร้อยละ 70 vs. ร้อยละ 76) อย่างไรก็ตาม พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการป้องกันด้วยยา tetracycline พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไปในสัปดาห์ที่ 4 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 17 vs. ร้อยละ 55; p-value = 0.04) หลังจากนั้น Jatoi และคณะ (Jatoi A, 2011) ได้ศึกษาบทบาทของยา tetracycline ต่อการลดความรุนแรงของผื่นที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม EGFRIs เช่น gefitinib, cetuximab, erlotinib เป็นต้น ผลลัพธ์หลักการศึกษา คืออุบัติการณ์การเกิดผื่นที่มีความรุนแรงระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันการเกิดผื่นคล้ายสิวะด้วยยา tetracycline มีอุบัติการณ์การเกิดผื่นคล้ายสิวะที่มีความรุนแรงระดับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ใน 4 สัปดาห์แรกไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยาหลอก (ร้อยละ 52 vs. ร้อยละ 44) จากการศึกษาข้างต้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ tetracycline ในการป้องกันการเกิดผื่นคล้ายสิวะ

การศึกษาของ Scope และคณะ (Scope A, 2007) ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบและปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยา cetuximab วัตถุประสงค์





การศึกษา คือ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกันหรือลดการเกิดผื่นคล้ายสิว ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา minocycline ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ กับกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยาหลอกร่วมกับยา tazarotene 0.05% cream ผลลัพธ์หลักทาง การศึกษาคือความแตกต่างของจำนวนผื่นบริเวณหน้า (total lesion count) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการ minocycline และกลุ่มที่ได้รับการยาหลอก ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยยา minocycline มีค่าเฉลี่ยจำนวนผื่นคล้ายสิ่วที่สัปดาห์ที่ 4 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (61 vs. 110.2; p-value = 0.008)

แนวทางเวชปฏิบัติ European Society For Medical Oncology (ESMO) แนะนำการใช้ยา ปฏิชีวนะรูปแบบรับประทานสำหรับป้องกันเป็นเวลา 6 สัปดาห์เมื่อเริ่มการรักษา ได้แก่ doxycycline 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ minocycline 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ oxytetracycline 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง กรณีที่แพ้ยาในกลุ่ม tetracyclines พิจารณาใช้ยา ในกลุ่ม cephalosporins เช่น cephadroxil 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ trimethoprim/sulfamethoxazole (160/800 มิลลิกรัม) รับประทานวันละ 2 ครั้ง สำหรับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ชนิดทายังมีข้อมูลไม่ชัดเจน อาจพิจารณาใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะรูปแบบ รับประทานหรือไม่ก็ได้

### การจัดการภาวะผื่นคล้ายสิ่ว

การจัดการผื่นคล้ายสิ่ว จะสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของผื่น แนวทางเวชปฏิบัติ ESMO แนะนำการจัดการดังนี้

**ความรุนแรงระดับที่ 1 – 2:** แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อร่วมกับการเริ่มใช้ยาปฏิชีวนะ รูปแบบรับประทานเป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยใช้ doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ minocycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ oxytetracycline 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับการ เริ่มหรือเพิ่มความแรงของการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาความแรงน้อยหรือความแรงปาน กลาง และติดตามประเมินอาการทุก 2 สัปดาห์

**ความรุนแรงระดับที่ 3 หรือขึ้นไป หรือกรณีความรุนแรงระดับที่ 2 ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทน ใต้:** แนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับความรุนแรงจะลดลงไปที่ 0 หรือ 1 แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อ ร่วมกับการเริ่มใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบรับประทานร่วมกับการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาความ แรงน้อยถึงปานกลาง เช่นเดียวกับความรุนแรงระดับที่ 1 – 2 ร่วมกับการใช้ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ เช่น prednisone 0.5 – 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 7 วัน โดยให้การลดระดับยา (weaning dose) เป็นเวลา 4 – 6 สัปดาห์ กรณีสงสัยว่ามีการติดเชื้อ เช่น ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน สำหรับแบคทีเรียแกรมบวก มีรอยโรคร่วมกับเจ็บปวดบริเวณผิวหนัง มีตุ่มหนองที่แขน ขา และลำตัว มี สะเก็ดสีเหลือง หรือมีหนอง ควรส่งเพาะเชื้อแบคทีเรียและให้ยาปฏิชีวนะตามผลความไวต่อยาปฏิชีวนะ เป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน

### 3. อาการคัน (Pruritus)

อาการคันเป็นอาการที่พบได้ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยามุ่งเป้า อุบัติการณ์เฉลี่ยร้อยละ 17.4 มีรายงาน อุบัติการณ์การเกิดอาการคันในยากลุ่มต่างๆ (Ensslin, 2013) เช่น ยากลุ่มยับยั้งการทำงานของ cytotoxic



T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4 inhibitors) ร้อยละ 30.7, mTOR inhibitors ร้อยละ 23.8 ยากลุ่ม EGFR inhibitors ร้อยละ 22.7 ยากลุ่ม BRAF inhibitors ร้อยละ 18.3 และยากลุ่ม human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) inhibitors ร้อยละ 14.6 นอกจากนี้พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการคันเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 33.2 – 47 เมื่อมีการใช้ยา ipilimumab ร่วมกับ nivolumab (Wu, 2018) ) และเริ่มพบอาการและอาการแสดง (onset) ประมาณ 3 – 10 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (Kawsar A, 2023)

### กลไกการเกิดอาการคัน

กลไกการเกิดอาการคันเกิดจากการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท ได้แก่ serotonin, neurokinin 1 (NK-1), opioid receptor และ gamma-aminobutyric acid (GABA) เมื่อมีการหลั่งสารสื่อประสาทมากขึ้นส่งผลให้เกิดการจับกับตัวรับเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการคัน นอกจากนี้พบว่ามี การกระตุ้น IgE บน mast cell ส่งผลให้เกิด mast cell degranulation ทำให้มีการหลั่งสารก่อภูมิแพ้ (mediators) เพิ่มขึ้น จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการคัน (Wu, 2018 และ Mizukami, 2018)

### การประเมินระดับความรุนแรงของอาการคัน

ประเมินระดับความรุนแรงตาม CTCAE Version 5.0 ประเมินโดยอาศัยองค์ประกอบต่าง ๆ ได้แก่ บริเวณที่มีอาการคันและความถี่ของอาการคันร่วมกับการประเมิน Barthel Activities of Daily Living ดังแสดงในตารางที่ 3

### ตารางที่ 3 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของอาการคัน

ระดับความรุนแรง	CTCAE version 5.0
<b>Grade 1</b>	มีอาการคันเล็กน้อย หรือคันเฉพาะที่
<b>Grade 2</b>	มีอาการคันมาก หรือคันกระจายทั่วร่างกาย มีอาการคันเป็นระยะ (intermittent) ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเกา มีข้อจำกัดแบบ instrumental ADL
<b>Grade 3</b>	มีอาการคันมาก หรือคันกระจายทั่วร่างกาย มีอาการคันต่อเนื่องตลอดเวลา (constant) ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเกา มีข้อจำกัดแบบ self-care ADL หรือรบกวนการนอนหลับ

### การป้องกันและจัดการอาการคัน

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำหรือหลักฐานสนับสนุนการใช้ยาในการป้องกันอาการคันอย่างชัดเจน แนวทางเวชปฏิบัติได้แนะนำการจัดการเบื้องต้นสำหรับการป้องกันไม่ให้เกิดหรือไม่ให้อาการคันมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น คือแนะนำให้ผู้ป่วยทาผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนัง (emollients) เนื่องจากอาการคันสัมพันธ์กับภาวะผิวแห้งจากการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งได้ ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นที่แนะนำ เช่น 10% urea cream เป็นต้น (Lacouture, 2021)

### การจัดการอาการคัน

การจัดการอาการคันตามระดับความรุนแรง แนวทางเวชปฏิบัติ ESMO แนะนำการจัดการดังนี้



**ความรุนแรงระดับที่ 1 – 2:** แนะนำให้บริหารยาในขนาดเดิมต่อไปโดยไม่ต้องหยุดยาร่วมกับการใช้ยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดความแรงปานกลางถึงมาก เช่น ยา mometasone furoate 0.1% ointment และ betamethasone valerate 0.1% ointment เป็นต้น หลังจากนั้นให้มีการประเมินซ้ำภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรืออาการรุนแรงเพิ่มขึ้น แนะนำให้ใช้ยาด้านฮิสตามีนชนิดรับประทาน (oral antihistamines) โดยแนะนำให้เลือกใช้ non-sedating second-generation antihistamines เช่น loratadine 10 มิลลิกรัมต่อวันในช่วงเวลากลางวัน และพิจารณาให้ยาด้านฮิสตามีนเสริมช่วงเวลากลางคืนหรือก่อนนอนด้วย first-generation antihistamines เช่น diphenhydramine 25 – 50 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ hydroxyzine 25 – 50 มิลลิกรัมต่อวัน และ/หรือใช้ยา GABA receptor agonists ร่วมด้วย

**ความรุนแรงระดับ 3:** แนะนำให้หยุดยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งและพิจารณาให้การรักษาเหมือนความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ทำการประเมินซ้ำภายใน 2 สัปดาห์ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรืออาการรุนแรงเพิ่มขึ้น ควรพิจารณาเลือกใช้ยาเคมีบำบัดหรือ immunotherapy อื่นทดแทน

### **การรักษาเสริม (adjunctive treatment) สำหรับอาการคัน**

แนะนำยาในกลุ่ม GABA receptor agonists เป็นทางเลือกที่ 2 หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม antihistamines เนื่องจากยังไม่มีการศึกษารองรับที่ชัดเจนในการใช้ยาในกลุ่ม GABA receptor agonists เพื่อรักษาอาการคันเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและ/หรือยามุ่งเป้า โดยขนาดยาที่แนะนำ ได้แก่ pregabalin 25 – 150 มิลลิกรัมต่อวัน และ gabapentin 900 – 3,600 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีข้อมูลการศึกษาพบว่า อาการคันมีแนวโน้มลดลงหลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม GABA receptor agonists และผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ อ่อนล้า และสงบ (Matsuda, 2016)

นอกจากนี้พบการรักษาเสริมด้วย NK-1 receptor antagonists ในกรณีมีอาการคันสัมพันธ์กับการใช้ยา tyrosine kinase inhibitors (TKIs) และ EGFRIs

การศึกษาของ Santini และคณะ (Santini D, 2012) ทำการศึกษาแบบ single-group, prospective trial ในผู้ป่วยที่มีอาการคันจากการได้รับยาในกลุ่ม TKIs และ anti-EGFR วัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อนและหลังได้รับการรักษาอาการคันด้วยยา aprepitant ขนาด 125 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 และ ขนาด 80 มิลลิกรัม ในวันที่ 3 และ 5 ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือระดับอาการคันซึ่งประเมินจาก visual analogue scale (VAS) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย aprepitant มีคะแนน VAS ลดลงเฉลี่ยเท่ากับ 1 คะแนน ที่ 1 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.0001)

การศึกษาของ Zhou และคณะ (Zhou T, 2022) ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind, placebo controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม anti-EGFR วัตถุประสงค์การศึกษา คือเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา desloratadine ขนาด 5 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 – 28 และยาหลอกในวันที่ 1, 3 และ 5 และกลุ่มที่ได้ aprepitant 125 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 และ 80 มิลลิกรัม ในวันที่ 3 และ 5 และยาหลอกในวันที่ 1 – 28 ผลลัพธ์หลักการศึกษา คืออัตราการตอบสนอง (response rate: RR) ประเมินด้วยคะแนน VAS ต้องลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หลังการรักษา ประเมินที่ 1 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา aprepitant มีอัตราการตอบสนองสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา desloratadine อย่างมี



นัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 53.2 vs. ร้อยละ 23.7;  $p$ -value $<0.001$ ) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา aprepitant ได้แก่ ท้องผูก (ร้อยละ 8.1) และเบื่ออาหาร (ร้อยละ 8.1) กลุ่มที่ได้รับยา desloratadine ได้แก่ ปากแห้ง (ร้อยละ 11.9) เวียนศีรษะ (ร้อยละ 8.5) และอ่อนล้า (ร้อยละ 6.8)

#### 4. ภาวะผื่นผิวหนัง (Maculopapular rash (MP) หรือ morbilliform reaction)

ภาวะผื่นผิวหนังแบบ MP หมายถึง กลุ่มอาการที่มีการแสดงออกทางผิวหนังด้วยผื่นแบบ papules และ/หรือผื่นแบน (macules) ร่วมกับรอยผื่นมีสีชมพูถึงแดงที่มีการกระจายตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย (Freites-Martinez, 2018) ยาเคมีบำบัดที่พบอุบัติการณ์การเกิดผื่น MP มาก ได้แก่ กลุ่ม antimetabolites เช่น cytarabine, fludarabine, gemcitabine, pemetrexed, asparaginase กลุ่ม taxanes เช่น docetaxel และ paclitaxel และกลุ่ม vinca alkaloids (Schneider, 2021 และ Sibaud, 2016) นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดยาเพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นผิวหนังที่เพิ่มสูงขึ้นได้ (Cetkovská, 2002 และ Wright, 2006) สำหรับยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (immune-related adverse events: irAEs) ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มิใช่ผื่นผิวหนังนำมาก่อนแล้วเกิดอาการทางอวัยวะอื่นๆ เช่น ลำไส้อักเสบ (colitis) ปอดอักเสบ (pneumonitis) และตับอักเสบ (hepatitis) ตามมาได้ ทั้งนี้ผื่นผิวหนังจากยาภูมิคุ้มกันบำบัดจะเกิดขึ้นเฉลี่ยประมาณ 4 สัปดาห์ (Schneider, 2021) หลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้ยา พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม CTLA4 inhibitors และ programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors สามารถเกิดผื่นผิวหนังขึ้นได้ร้อยละ 24 และร้อยละ 15 ตามลำดับ และอุบัติการณ์ในการเกิดผื่นผิวหนังสูงจนถึงร้อยละ 40 เมื่อได้รับยาทั้งสองกลุ่มร่วมกัน เช่น ipilimumab และ nivolumab (Lacouture, 2021)

##### กลไกการเกิดภาวะผื่นผิวหนัง (MP)

สภาวะปกติของระบบภูมิคุ้มกันมีการกระตุ้นและควบคุมผ่านเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells: APCs) ที่นำโปรตีน B7 ไปจับกับ CD28 บน T cells ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น T cells ซึ่งอยู่ในสภาวะพัก (resting T cells) เปลี่ยนเป็น T cells ที่ออกฤทธิ์ (activated T cells) ที่เพิ่มขึ้นในทางกลับกันร่างกายยังมีกลไกควบคุมไม่ให้ activated T cells ทำงานมากเกินไปเพื่อป้องกันการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเกินความจำเป็นจนส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติในร่างกาย ดังนั้น T cells จึงเสนอ CTLA-4 ไปแย่งจับกับโปรตีน B7 แทน CD28 บน APCs นอกจากนี้ยังพบอีกกลไกว่าบน APCs หรือบนผิวเซลล์มะเร็ง มี PD-L1 ที่สามารถจับกับ programmed cell death 1 (PD-1) ที่อยู่บน T-cells และทำให้เกิดกระบวนการยุติการทำงานของ T-cells

จากกลไกการทำงานปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่กล่าวมาจึงมีการพัฒนายากลุ่ม CTLA4-inhibitors ได้แก่ ipilimumab ซึ่งสามารถแย่งจับกับตัวรับ CTLA-4 ส่งผลให้ T cells สามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติ (restoration of T-cell proliferation) และยากลุ่ม PD-1 inhibitors ได้แก่ nivolumab, pembrolizumab และ cemiplimab และ PD-L1 inhibitors ได้แก่ atezolizumab, durvalumab และ avelumab ที่ออกฤทธิ์ขัดขวางไม่ให้ PD-L1 จับกับ PD-1 ได้ ยาเหล่านี้จึงทำให้ T cell ทำงานได้มากขึ้น ทั้งนี้ PD-1 และ PD-L1 ไม่ได้พบที่เซลล์มะเร็งเพียงอย่างเดียว แต่ยังมีพบที่เซลล์ปกติในร่างกายด้วยจึงส่งผลให้ T cell ที่มีเพิ่มมากขึ้นเกิดการหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) ทำลายเซลล์



ร่างกายปกติจนเกิดอาการ irAEs ต่ออวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะผิวหนัง ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้นภายหลังการได้รับยากลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (Haanen, 2017)

### การประเมินระดับความรุนแรงของภาวะผื่น MP

การประเมินระดับความรุนแรงของภาวะผื่น จะประเมินระดับความรุนแรงตาม CTCAE Version 5.0 ประเมินโดยอาศัยองค์ประกอบต่างๆ ได้แก่ อาการคัน พื้นที่ของร่างกายที่พบผื่น (BSA) ร่วมกับการประเมิน Barthel Activities of Daily Living ดังแสดงในตารางที่ 4

### ตารางที่ 4 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของภาวะผื่น MP

ระดับความรุนแรง	CTCAE version 5.0
<b>Grade 1</b>	ผื่นครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายน้อยกว่าร้อยละ 10 โดยมีหรือไม่มีอาการ*
<b>Grade 2</b>	ผื่นครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายร้อยละ 10-30 โดยมีหรือไม่มีอาการ* และ/หรือมีข้อจำกัดแบบ instrumental ADL หรือผื่นมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ร่างกายโดยไม่มีอาการหรือมีเพียงเล็กน้อย (mild)
<b>Grade 3</b>	ผื่นครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายมากกว่าร้อยละ 30 โดยมีอาการ*ปานกลางถึงรุนแรง (moderate or severe) และ/หรือมีข้อจำกัดแบบ self-care ADL
<b>Grade 4</b>	ผื่นตุ่มหนองที่ต้องได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อและ/หรือผื่นชนิดรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ bullous dermatitis หรือมีผื่นครอบคลุมพื้นที่ผิวของร่างกายมากกว่าร้อยละ 30 และต้องได้รับการรักษาแบบฉุกเฉินหรือรักษาอย่างเร่งด่วนหรือรับเข้ารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต intensive care unit (ICU)

\*อาการ เช่น คัน แสบร้อน (burning) ตึง (tightness)

### การป้องกันและการจัดการภาวะผื่นผิวหนัง (MP)

การป้องกันภาวะผื่นสามารถป้องกันด้วยการไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) ได้แก่ ทาผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นผิวหนัง หลีกเลี่ยงสารระคายเคืองและหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรง ร่วมกับทาครีมกันแดดที่มี SPF ไม่น้อยกว่าระดับ 30 (Freites-Martinez, 2018) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผื่นหรือทำให้ผื่นมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น (Haanen, 2017) ทั้งนี้ยังไม่มีคำแนะนำในการป้องกันการเกิดภาวะผื่น MP ด้วยการให้ยา ยกเว้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pemetrexed ที่พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นสูงถึงร้อยละ 67.5 ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยา dexamethasone ขนาด 4 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยเริ่ม 1 วันก่อนบริหารยา ติดต่อกัน 3 วัน พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pemetrexed และได้รับการป้องกันด้วย dexamethasone มีผื่นลดลงเหลือร้อยละ 14 (Sakurada, 2022)

### การจัดการภาวะผื่นผิวหนัง

การจัดการภาวะผื่นตามระดับความรุนแรง แนวทางเวชปฏิบัติ ESMO แนะนำการจัดการดังนี้  
**ความรุนแรงระดับ 1-2:** แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อ กรณี immunotherapy หากมีภาวะผื่นความรุนแรงระดับ 2 แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อและติดตามทุก 1 สัปดาห์ หากไม่ตอบสนองต่อ



การรักษาควรพิจารณาหยุดยาจนกว่าความรุนแรงจะลดลงเหลือระดับ 1 จึงเริ่มบริหารยาขนาดเดิมต่อ ร่วมกับการทายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยความรุนแรงระดับ 1 จะเริ่มทายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ความแรงน้อยถึงปานกลาง เช่น hydrocortisone 2.5% cream บริเวณใบหน้า หรือ triamcinolone 0.1% cream บริเวณลำตัว วันละ 2 ครั้ง หากมีความรุนแรงระดับ 2 จะต้องทายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงเพิ่มขึ้นในระดับปานกลางถึงมาก เช่น hydrocortisone 2.5% cream บริเวณใบหน้า หรือ betamethasone dipropionate 0.05% cream บริเวณลำตัว วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นให้ประเมินซ้ำ ภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองการรักษาหรือระดับความรุนแรงเพิ่มขึ้นให้ พิจารณาการจัดการตามความรุนแรงระดับ 3

**ความรุนแรงระดับ 3 หรือความรุนแรงเพิ่มขึ้นเป็นระดับ 3:** แนะนำให้หยุดยาร่วมกับทายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงสูงขึ้นร่วมกับรับประทานยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ความแรงเทียบเท่า (potency equivalence) กับยา prednisone ขนาด 0.5 – 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หากอาการและอาการแสดงอยู่ในความรุนแรงระดับ 0 – 1 แนะนำให้ค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดรับประทานลงช้าๆ (tapering) อย่างน้อย 2 – 4 สัปดาห์ และหากผู้ป่วยตัดสินใจใช้ยาในกลุ่ม ภูมิคุ้มกันบำบัดต่อแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนังเพื่อร่วมประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีภาวะผื่น อยู่ในความรุนแรงระดับ 4 แนะนำให้หยุดยาทันทีร่วมกับบริหารยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทางหลอดเลือดดำที่ความแรงเทียบเท่ากับยา methylprednisolone ขนาด 1 – 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ต่อเนื่องจนอาการและอาการแสดงอยู่ในความรุนแรงระดับ 0 – 1 แนะนำ tapering ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงและพิจารณาเลือกใช้ยาเคมีบำบัด หรือ immunotherapy อื่นทดแทน (Haanen, 2017)

## 5. การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับลักษณะของเล็บ (nail changed: paronychia, pyrogenic granuloma)

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับลักษณะของเล็บที่พบได้ คือ การติดเชื้อที่ผิวหนังบริเวณรอบๆ เล็บ (paronychia) ก้อนเนื้องอกรอบๆ เล็บ (pyrogenic granuloma) อาการแรกเริ่มของการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ คือ ปวด บวม แดง มักพบที่นิ้วหัวแม่มือและหัวแม่มือ เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาในกลุ่ม EGFR inhibitors เช่น cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib และ vandetanib เป็นต้น ส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถทนอาการนี้ได้ และอาการสามารถหายไปได้เองเมื่อหยุดการรักษา และเริ่มพบอาการและอาการแสดง (onset) ประมาณ 1 – 4 เดือน ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา (FOX LP, 2007) อุบัติการณ์การติดเชื้อที่ผิวหนังบริเวณรอบๆ เล็บจากยา EGFR inhibitors เท่ากับร้อยละ 17.2 และพบว่าร้อยละ 2 ของผู้ป่วยมีความรุนแรงของภาวะ paronychia อยู่ในความรุนแรงระดับ 3 (Garden, 2012)

### กลไกการเกิดการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ

กลไกการเกิดการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ เกิดจากการยับยั้งการทำงานของ EGFR ร่วมกับการยับยั้งกระบวนการ EGFR-dependent pathway ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้าง การแบ่งตัว การเคลื่อนย้ายและการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ keratinocytes ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ (Eames,



2010) หลังจากนั้นผิวหนังและเล็บจะบาง เปราะ ปวด บวม แดง แล้วมีการอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา (Lacouture, 2006)

### การประเมินระดับความรุนแรงของการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ

การประเมินระดับความรุนแรงของการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ จะประเมินระดับความรุนแรงตาม CTCAE Version 5.0 ประเมินจากองค์ประกอบหลัก ได้แก่ อาการปวด บวม แดง มีหนอง ร่วมกับการประเมิน Barthel Activities of Daily Living ดังแสดงในตารางที่ 6

### ตารางที่ 6 เกณฑ์การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ

ระดับความรุนแรง	CTCAE version 5
<b>Grade 1</b>	มีอาการบวม แดง มีอาการปวดเล็กน้อย
<b>Grade 2</b>	มีอาการปวด บวม แดง มากขึ้น มีหนองรอบๆ เล็บ และส่งผลให้เกิดข้อจำกัดแบบ instrumental ADL
<b>Grade 3</b>	มีการติดเชื้อแพร่กระจายไปทั่วบริเวณเล็บ มีหนองมากจนทำให้เล็บบวม และส่งผลให้เกิดข้อจำกัดในการช่วยเหลือตัวเอง limiting self-care ADL

### การป้องกันการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ

การป้องกันการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ผลิตภัณฑ์ดูแลผิวหนังที่ไม่มีส่วนผสมของสารที่ทำให้ระคายเคือง หลีกเลี่ยงการเสียดสี แรงกดทับ การกัดเล็บหรือตัดเล็บที่สั้นเกินไป สวมถุงมือขณะทำความสะอาด แขนมือหรือทำในน้ำยาฆ่าเชื้อ ทาครีมหรือโลชั่นให้ความชุ่มชื้น (topical emollients) สำหรับมือและเท้าทุกวัน (Masago,2018)

### การรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ

การรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ ตามแนวทางเวชปฏิบัติ ESMO แนะนำการรักษาการติดเชื้อที่ผิวหนังรอบๆ เล็บ ดังนี้

**ความรุนแรงระดับ 1:** แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อ และรักษาตามอาการด้วยการใช้ยาทาภายนอก เช่น 2% povidone iodine หรือ silver nitrate ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (high-potency corticosteroids) ทาวันละ 2 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ แล้วประเมินผลการรักษาอีกครั้ง

**ความรุนแรงระดับ 2:** แนะนำให้บริหารยาขนาดเดิมต่อ และให้การรักษาเหมือนความรุนแรงระดับ 1 ร่วมกับยา beta-blocking agents ชนิดใช้ภายนอก เช่น 0.5% timolol gel (Robert, 2015) และพิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราชนิดรับประทานร่วมด้วย นาน 2 สัปดาห์ และประเมินผลการรักษาอีกครั้ง

**ความรุนแรงระดับ 3:** แนะนำให้หยุดยาและให้การรักษาเหมือนความรุนแรงระดับ 2 ร่วมกับพิจารณาการผ่าตัดเอาส่วนของเล็บหรือเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อออก แล้วประเมินผลการรักษาหลังจากนั้น 2 สัปดาห์ หากหายเป็นปกติหรืออาการดีขึ้นอยู่ที่ความรุนแรงระดับ 1 ให้เริ่มบริหารยาขนาดเดิมต่อแต่ถ้าไม่ดีขึ้นให้พิจารณาหยุดยาหรือเปลี่ยนชนิดของยา



## 6. ภาวะที่ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติ (hyperpigmentation)

ภาวะที่ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติ เกิดจากการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานิน (melanin) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ผิวหนัง ผมน ขน เล็บ และดวงตามีสีเข้ม บริเวณที่พบว่าสีเข้มขึ้นกว่าปกติได้บ่อย เช่น ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และริมฝีปาก อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะเริ่มดีขึ้นหลังจากหยุดการรักษา นอกจากนี้มีปัจจัยที่ส่งผลให้ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติ เช่น รังสี UV การอักเสบของผิวหนัง การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน โรคบางอย่าง และยาบางชนิด เช่น การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agents เช่น chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide กลุ่ม platinum เช่น cisplatin, carboplatin กลุ่ม antimetabolites เช่น 5-fluorouracil (5-FU), methotrexate (MTX), tegafur กลุ่ม antitumor antibiotics เช่น bleomycin, doxorubicin (Yaris, 2007) และกลุ่ม mitotic inhibitors เช่น paclitaxel, docetaxel, vinorelbine (Cohen, 2016)

อาการแสดงของการเกิดภาวะผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide, hydroxyurea, procarbazine จะไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจง (Susser, 1999) ผู้ป่วยที่ได้รับยา bleomycin มีลักษณะเป็นเส้นคล้ายรอยแฉับ (flagellated hyperpigmentation) (Guillet, 1986) ผู้ป่วยที่ได้รับยา actinomycin ยา 5-FU ยา vinorelbine ยากลุ่ม platinum และยากลุ่ม taxanes มีลักษณะเป็นผิวหนังสีเข้มขึ้นตามหลอดเลือดดำ (serpiginous hyperpigmentation) (Marcoux, 2000) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม platinum ยากลุ่ม anthracycline ยา mitoxantrone และ 5-FU มีลักษณะเกิดขึ้นเฉพาะที่บริเวณหลังมือหลังเท้า เป็นต้น (Llistosella, 1991)

### กลไกการเกิดภาวะที่ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติ

กลไกการเกิดภาวะผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกตินั้นเกิดขึ้นเมื่อมีการผลิตเม็ดสีเมลานินที่ผิวหนังมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นสารที่ให้สีแก่ผิวหนัง ผมน ขน และดวงตา กลไกนี้เกี่ยวข้องกับหลายปัจจัยที่ทำให้เซลล์สร้างเมลานิน (melanocytes) ทำงานมากกว่าปกติหรือมีการกระจายเม็ดสีในผิวหนังที่ไม่สม่ำเสมอ ใดๆก็ตามพบว่ากลไกการเกิดภาวะผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติจากการรักษาด้วยยาต้านมะเร็งนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าอาจเกิดจากกลไกหลายๆ อย่าง เช่น การไหลเวียนเลือดไปบริเวณดังกล่าวมากขึ้นก่อให้เกิดความเป็นพิษโดยตรงต่อผิวหนัง ปฏิกริยาไวต่อแสงแดด (photosensitivity) การอักเสบ หรือการสร้างฮอร์โมนที่มากกว่าปกติ เช่น adrenocorticotrophic hormone, melanocyte stimulation hormone ที่ส่งผลต่อผิวหนัง ผมน เยื่อเมือก หรือเล็บ (Bronner, 1983) เป็นต้น

### การป้องกันและการจัดการภาวะที่ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกติ

เนื่องจากกลไกการเกิด hyperpigmentation นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การป้องกันจึงทำได้เฉพาะที่ทราบกลไก เช่น เกิดจากปฏิกริยาไวต่อแสงแดด พบได้จากยา 5-FU, doxorubicin, taxanes, dacarbazine, hydroxyurea (Gould, 1995) จึงป้องกันได้โดยการสวมใส่เสื้อผ้าหนาๆ ทาครีมป้องกันแสงแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 30 และทาครีมกันแดดทุก 2 ชั่วโมง (Ko, 2023) และภาวะที่ผิวหนังมีสีเข้มขึ้นกว่าปกตินั้นจะเริ่มดีขึ้นหลังจากหยุดการรักษาโดยไม่ต้องให้การรักษาด้วยยาใดๆ





## สรุป

อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังเป็นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้จากยารักษาโรคมะเร็ง หากเกิดอาการรุนแรงจำเป็นต้องลดขนาดยาหรือหยุดยา ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการใช้ยาได้ ควรมีการป้องกันเพื่อลดโอกาสเกิดและลดความรุนแรงจากอาการดังกล่าว เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับการรักษามะเร็งได้อย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนแนวทางในการป้องกันและรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังในแต่ละอาการ ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทในการให้คำแนะนำสำหรับการป้องกันรวมทั้งการประเมินระดับความรุนแรงเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนัง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการป้องกันและรักษาที่เหมาะสม

## เอกสารอ้างอิง

- Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Risk of selected dermatological toxicities in cancer patients treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2015; 11(24): 3307 – 19.
- Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(4): 657 – 70.
- Allen B, Parker D, Wright A. Reticulate pigmentation due to 5-fluorouracil. *Int J Dermatol* 1995; 34: 219 – 20.
- American Society of Clinical Oncology. Data suggest new ways to make capecitabine more tolerable for patients. [cited 2024 Jul 6]. Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/do/data-suggest-new-ways-make-capecitabine-more-tolerable-patients>.
- Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol.* 2014; 55(4): 250 – 4.
- Balagula Y, Rosen ST, Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(3): 624 - 35.
- Bronner AK, Hood AF: Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9(5): 645 – 63.
- Cetkovská P, Pizinger K, Cetkovský P. High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16(5): 481 - 5.
- Chen KL Lin CC, Cho YT, et al. Comparison of skin toxic effects associated with gefitinib, erlotinib, or afatinib treatment for non-small cell Lung cancer. *JAMA Dermatol.* 2016; 152: 340 – 2.
- Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Volker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 652 – 61.
- Eames T, Grabein B, Kroth J, et al. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 958 – 60.
- Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, et al. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 708 – 20.
- Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(3): 460 – 5.



- Freites-Martinez A, Azael. The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. New York, NY: Springer International Publishing; 2018; 37: 597 – 620.
- Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 400 – 8.
- Gould J, Mercurio M, Elmets C. Cutaneous photosensitivity disease induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 551 – 73.
- Guillet G, Guillet MH. Cutaneous pigmented stripes and bleomycin treatment. *Arch Dermatol.* 1986; 122: 381 - 2.
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28: iv119 - 42.
- Holcmann M, Sibilia M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol.* 2015; 2(4): e1004969.
- Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM Jr, Schaefer PL, et al; North Central Cancer Treatment Group. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Support Care Cancer.* 2011; 19(10): 1601 – 7.
- Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer.* 2008; 113(4): 847 – 53.
- Jo SJ, Shin H, Jo S, Kwon O, Myung SK. Prophylactic and therapeutic efficacy of pyridoxine supplements in the management of hand-foot syndrome during chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40(3): 260 – 70.
- Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(24): 3824 – 9.
- Kawsar A, Hussain K, Muinonen-Martin AJ, Fearfield L. How to recognize and manage skin toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a practical approach. *Br J Dermatol.* 2023; 189(Suppl 1): i3-i10.
- Kobayashi R, Hoshikawa E, et al. The EGF/EGFR axis and its downstream signaling pathways regulate the motility and proliferation of cultured oral keratinocytes. *FEBS Open Bio.* 2023; 13: 1469 – 84.
- Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev.* 2020; 14(1): 442.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 1079 – 95.
- Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, Jahn et al; ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(2): 157 – 70.
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 803 - 12.
- Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcmann M, Buhren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med.* 2013; 5(199): 199ra111.
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part II: inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 221 – 36.



- Macedo LT, Lima JP, Dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 1585 – 93.
- Marcoux D, Anex R, Russo P. Persistent serpentine hyperpigmented eruption as an adverse reaction to chemotherapy combining actinomycin and vincristine. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(3): 540 - 6.
- Masago K, Irie K, Fujita S, et al. Relationship between paronychia and drug concentrations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncology*. 2018; 95: 251 - 6.
- Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 75(3): 619 – 25.
- Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol*. 2009; 16(1): 16 - 26.
- Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2787 – 99.
- Miller KK, Gorczy L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 787 – 94.
- Mizukami Y, Sugawara K, Kira Y, et al. Sorafenib stimulates human skin type mast cell degranulation and maturation. *J Dermatol Sci* 2017; 88(3): 308 – 19.
- National cancer institute. acneiform rash. [cited 2024 July 20]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/acneiform-rash>
- National cancer institute. Hand-foot syndrome. [cited 2024 July 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hand-foot-syndrome>
- Prussick R, Horn T, Wilson W, Turner M. A characteristic eruption associated with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy after pretreatment with recombinant interleukine-1. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 35: 705 – 9.
- Ren Z, Zhu K, Kang H, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 894 – 900.
- Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 181 – 9.
- Sakurada T, Nokihara H, Koga T, Zamami Y, Goda M, Yagi K, et al. Prevention of pemetrexed induced rash using low dose corticosteroids: a phase II study. *Oncologist*. 2022; 27(7): e554 - 60.
- Santhosh A, Batra A, Kumar A, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled study of topical diclofenac in the prevention of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 12005.
- Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Venditti O, Frezza AM, Berti P, Tonini G. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 1020 – 4.
- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(36): 4073 – 126.



- Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, Kemeny NE, Halpern AC. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol.* 2007; 25(34): 5390 – 6.
- Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 427 – 43.
- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 367 – 98.
- Wang CJ, Brownell I. BRAF Inhibitors for the treatment of papulopustular eruptions from MAPK pathway inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(6): 759 – 64.
- Wright LG. Maculopapular skin rashes associated with high-dose chemotherapy: prevalence and risk factors. *Oncol Nurs Forum.* 2006; 33(6): 1095 – 103.
- Wu J, Lacouture ME. Pruritus associated with targeted anticancer therapies and their management. *Dermatol Clin.* 2018; 36(3): 315 – 24.
- Yuan C, Wang B. Acneiform eruption induced by molecularly targeted agents in antineoplastic therapy: a review. *J Cosmet Dermatol.* 2023; 22(8): 2150 - 7.
- Yule SM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer.* 1994; 73: 240 – 1.
- Zhang RX, Wu XJ, Wan DS, Lu ZH, Kong LH, Pan ZZ et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23(5): 1348 - 53.
- Zhou T, Zhang Y, Ma Y, Ma W, Wu X, Huang L, et al. Comparison of aprepitant versus desloratadine for EGFR-TKI-induced pruritus: A randomized phase 2 clinical trial. *Cancer.* 2022; 128(22): 3969 – 76.