

出國報告（出國類別：開會及電子海報發表）

第 27 屆歐洲皮膚醫學年會心得報告
(27TH European Academy of Dermatology
and Venerology Congress)

服務機關：臺北榮民總醫院

姓名職稱：侯宜均/住院醫師

派赴國家/地區：法國/巴黎

出國期間：107.9.10~107.9.18

報告日期：107.10.18

摘要

2018 年在法國巴黎舉辦第 27 屆歐洲皮膚醫學年會，吸引了全球各地近萬名皮膚科領域專家前來共享盛會。從 9 月 12 日至 9 月 16 日共安排了整整五天豐富的課程以及工作坊。在科內師長的鼓勵之下，今年我有幸可以親自體驗這場會議，並發表電子海報刊登我與科內張雲亭主任、吳貞宜醫師共同的研究成果，研究題目為「The risk of autoimmune connective tissue diseases in patients with atopy: A nationwide population-based cohort study」。此外，課程內容多元且緊湊，能在短時間之內擷取國外大師的知識分享是一件很幸福的事情。接下來的心得內容，我將著重在異位性皮膚炎最新療法、乾癬最新生物製劑臨床試驗結果、2018 年黑色素細胞癌最新分期及治療指引。這些皆與我們臨床實務上息息相關，期望帶來新知提供國內同仁參考。

關鍵字：異位性皮膚炎、乾癬、黑色素細胞癌、免疫療法、生物製劑、標靶藥物

目次

一、 目的	P3
二、 過程	P4
三、 心得及建議事項	P11

一、目的

2018 歐洲皮膚醫學年會的焦點放在「Clinical Oncology」，安排了兩天討論相關主題如：genetic predisposition、genetic causes and the environment、targeting the tumor environment、melanoma、lymphoma、non-melanoma skin cancer、rare skin tumors、adverse effects of chemotherapies and targeted therapies。藉由與會大師們的分享，讓我們可以快速了解目前治療皮膚相關癌症的發展方向以及最新研究成果，將此經驗分享帶回國內以期造福本國病患！

此外，異位性皮膚炎以及乾癬最新療法已經有大量文獻發表，其中針對異位性皮膚炎的生物製劑 Dupilumab 已經於今年在台灣上市，而乾癬最新的生物製劑如 Anti-interleukin 23 抗體也因有更好的療效成為未來之星。期望藉由參與此次國際會議能增加對以上最新療法的認知及拓展國際視野。

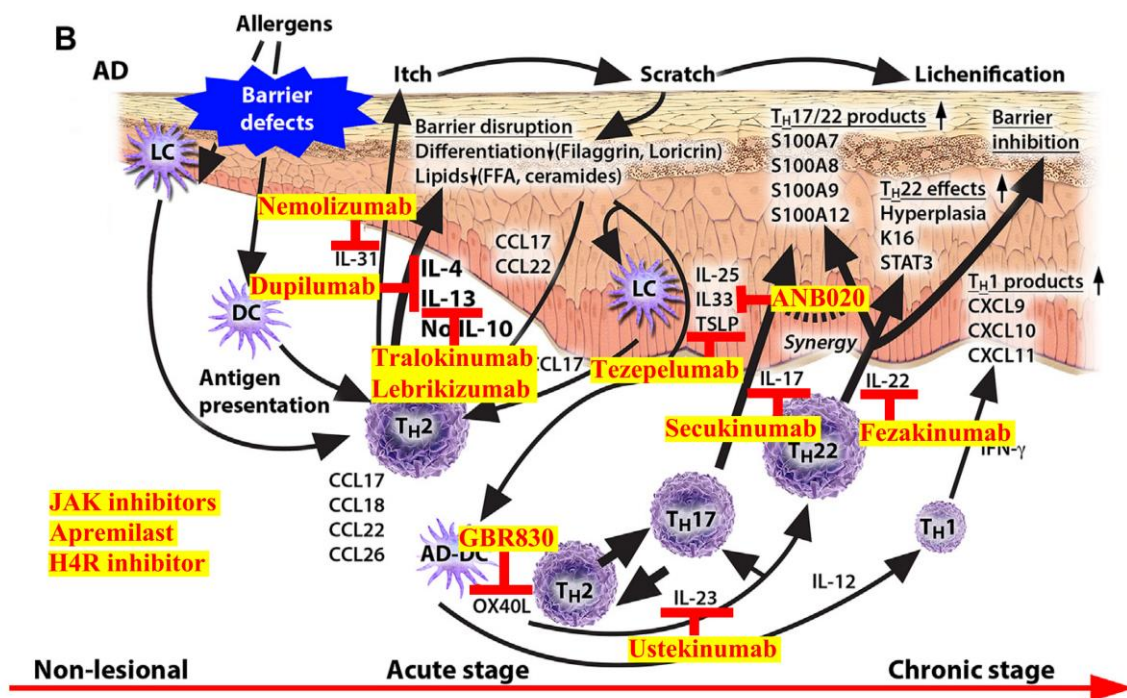


〈上圖：會議廳〉

二、過程

課程學習心得〈一〉異位性皮膚炎及 Dupilumab

異位性皮膚炎的治病機轉從早期 Th2 為主的發炎反應，包括相關的細胞激素〈如 IL-4、IL-13〉，逐漸往慢性發展成以 Th17、Th22 為主要發炎細胞。其中相關的發炎分子不論是細胞外或細胞內〈如 JAK、PDE4〉都是現今發展免疫療法的目標。



Noda S, Krueger JG, and Guttman-Yassky E. JACI 2015

Dupilumab (Dupixent®) 是 fully human monoclonal antibody to shared IL-4Ra subunit，可以同時抑制 IL-4 及 IL-13，並在今年七月於台灣上市。根據 2016 年的 SOLO 臨床試驗，使用 Dupilumab 治療中重度異位性皮膚炎 16 週後，有 5 成病人可以達到 EASI-75 的改善。2017 年的 CHRONOS 臨床試驗進一步發現若同時使用外用類固醇，達到 EASI-75 改善的病患可以提升到 65%。如果病患先前使用 cyclosporine 療效不佳或無法忍受其副作用，改為 Dupilumab 治療也有六成病患達到 EASI-75。然而上述研究皆是使用在大於 18 歲的成人，針對 12 至 18 歲青少年的臨床試驗目前正在進行中，初步結果一樣可以看出具有明顯療效且無嚴重副作用產生。

副作用除了注射部位不良反應之外，最常見的是結膜炎，嚴重病患可能須停止使用 Dupilumab，而所有病人都可以在接受含類固醇或含 tacrolimus 眼藥水/膏的治療下復原。其機轉目前仍未知，而且並未在其他試驗族群例如氣喘病人發現，或許是異位性皮膚炎專一才會發生的副作用。2018 歐洲治療異位性皮膚炎的最新指引已經將 Dupilumab 列為重度病患的治療方式之一。

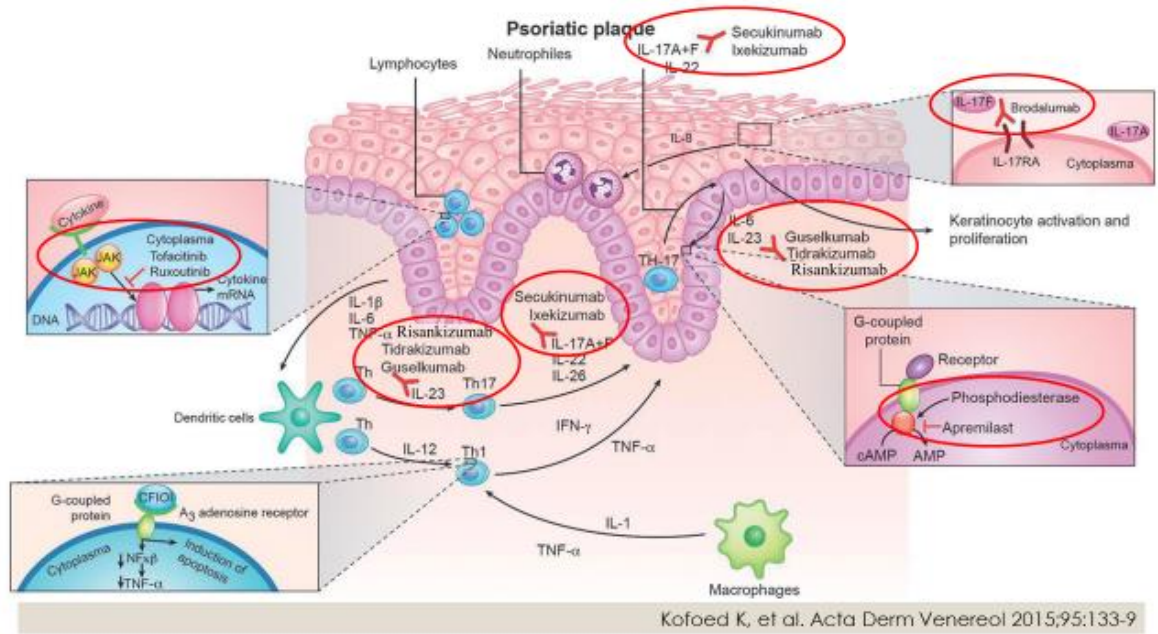
(a) **Treatment recommendation for atopic eczema: adult**

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ ; PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

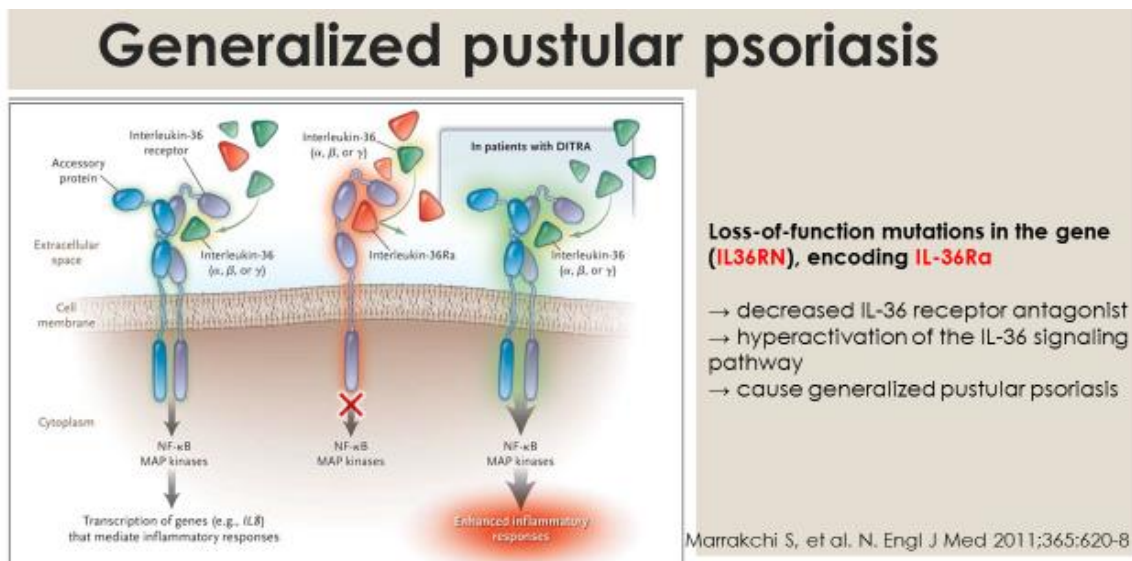
Wollengerg A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850-878.

課程學習心得〈二〉乾癬相關生物製劑



乾癬最新的生物製劑著重在 Anti-IL17、Anti-IL17RA、Anti-IL23、PDE4 inhibitor、JAK inhibitor。從 AMAGINE、NAVIGATE 等相關臨床試驗皆可發現這些藥物的療效比現今使用的 Ustekinumab 還要有效且作用快速。而這些生物製劑比起傳統的 MTX、Cyclosporine 來的更為安全，要注意的包括肺結核、上呼吸道感染，Anti-IL17 antibody 要注意產生 candidiasis 和 inflammatory bowel disease 等併發症。

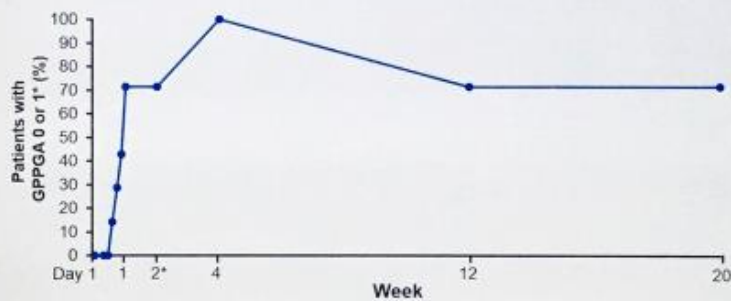
全身膿泡型乾癬已知可能與 IL-36RN gene loss-of-function mutation 有關，其 IL-36 signaling pathway 被過度活化後引起接下來的發炎反應。



目前已有 phase 1 臨床試驗使用 anti-IL-36 receptor antibody，以單次注射〈10mg/kg〉後觀察反應情形。目前收案 7 人，結果顯示在第一週有 71.4% 的病人達到 GPPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear)，在第四週則是 100% 的病人達到 GPPGA score of 0 or 1。結論是 single dose of anti-IL-36 receptor antibody 可以達到快速且有效緩解全身膿泡型乾癬，而此療效與病患是否帶有 IL-36RN mutation 沒有相關性。

Results: Rapid and sustained improvement in GPPGA (ITT)

- GPPGA score of 0 (clear) or 1 (almost clear) was achieved in five patients (71.4%) as early as Week 1, and in all patients by Week 4



Data based on the treated set (N=7). At Weeks 12 and 20, one patient (Patient 5) received MTX and was classified as receiving rescue treatment.
*At Week 2, GPPGA score for one patient was missing. GPPGA, Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; ITT, intention to treat; MTX, methotrexate.

課程學習心得〈三〉黑色素細胞癌最新分期及治療指引

AJCC staging for cutaneous melanoma, 8th edition (implemented January 1, 2018)

NCCN guidelines for melanoma, version 3.2018 (July 12, 2018)

依據不同部位，黑色素細胞癌常見的基因突變也有所不同

- Cutaneous melanoma：以 BRAF/NRAS mutation 為主
- Acral or mucosal melanoma：以 C-KIT mutation 為主
- Uveal melanoma：以 GNAQ mutation 為主
- Amelanotic melanoma：以 MITF E318 mutation 為主

Quick tips for melanoma staging

- T1a: Breslow < 0.8mm w/o ulceration
- Nodal involvement → at least stage 3
- Distant metastasis → stage 4

- Satellite lesions (<2cm distance)
 - Microsatellitosis (distance at least 0.3mm, tumor nests > 0.05mm)
- In-transit metastasis (>2cm distance)

Treatment guidelines

- 何時須考慮做 **sentinal lymph node biopsy**?
 - >= stage 1B
 - Melanoma in situ / stage IA (<0.8mm thick, no ulceration) 不用考慮做SLNB
- 何時要影像學檢查?
 - >= stage 3 (有淋巴結侵犯, microscopic or macroscopic)
- 手術仍舊是治療第一選擇，能切就切
 - Wide excision
 - Complete lymph node dissection
 - Surgery for metastatic melanoma
- 何時考慮給 **Adjuvant treatment (IFN- α)**?
 - >=stage 2B (T3b, T4) (after completed resection)
- 何時考慮給 **Adjuvant treatment (immunotherapy, targeted therapy)**?
 - >=stage 3 (有淋巴結侵犯) (especially for incomplete resection, unresectable, or metastatic disease)

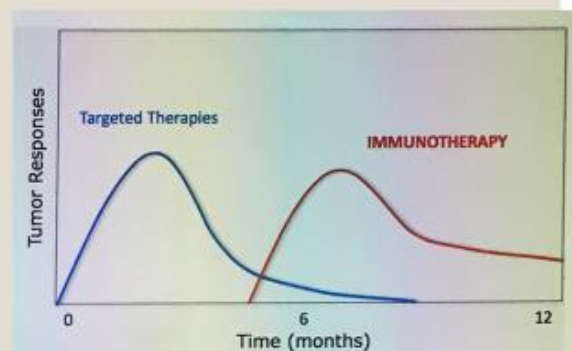
For advanced cutaneous melanoma

- **Immunotherapy (療效 anti-PD1+anti-CTLA4 > anti-PD1 alone > anti-CTLA4 alone)**
 - Anti-PD1+Anti-CTLA4 (Nivolumab+Ipilimumab)
 - Anti-PD1 monotherapy
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
- **Targeted therapy if BRAF^{V600E}**
 - BRAF + MEK combination therapy
 - Vemurafenib/Cobimetinib
 - Dabrafenib/Trametinib
 - Encorafenib/Binimetinib
- **Chemotherapy**
 - Dacarbazine
 - Carboplatin+paclitaxel

同時給予 BRAF inhibitor 和 MEK inhibitor 是為了降低抗藥性的產生，同時也發現可以降低彼此的藥物副作用。

Immunotherapy vs. Targeted therapy

- No head-to-head data currently available
- **Targeted therapy**
 - Rapid response
 - Even if general health is poor
 - Patient dependent on continued therapy
 - No alternative when resistance occurs
- **Immunotherapy**
 - Can be interrupted in patients with CR, PR, or SD after 1~2 years
 - Not to impair long-term prognosis



免疫療法產生的副作用〈irAE, immunotherapy-related adverse events〉從早期出現的皮膚紅疹、腸炎、腹瀉、肝炎，到後期出現的 pneumonitis、nephritis、hypophysitis、hypothyroidism 等全身各處都有可能發生，使用時要特別小心，一旦發生 irAE 要立即給予 prednisolone 1-2mg/kg，如果嚴重或影響生命安全時，應考慮給予單劑 infliximab 5mg/kg，兩週後評估若有需要可以再次單劑給予。

標靶藥物造成的副作用則較偏向皮膚相關表現，例如 cutaneous squamous cell carcinoma、Keratoacanthoma、Skin papilloma、Alopecia、Dry skin、Hyperkeratosis、Hand-foot-skin reaction，另外要注意會引起 UVA-dependent phototoxicity。

以下附上 NCCN guideline 建議給予的 adjuvant therapy 劑量表。

Dosing

- **High-dose IFN**
 - **IV** induction with **20MU/m²/d** for **5d/week** for **one month**
 - Followed by intermediate-dose **SC** maintenance IFN with **10MU/m²/d** for **3d/week**
- **Pegylated IFN**
 - **SC** induction with **6ug/kg QW** for **8 weeks**
 - Followed by **SC** maintenance with **3ug/kg QW**

Table 20. NCCN Recommended Dosing Regimens

Therapy	Recommended Regimen
Ipilimumab	3 mg/kg Q3W for up to 4 doses
Nivolumab monotherapy	3 mg/kg Q2W for up to 2 years
Nivolumab combination therapy (with ipilimumab)	1 mg/kg Q3W for 4 doses, then 3 mg/kg Q2W for up to 2 years
Pembrolizumab	2 mg/kg Q3W for up to 2 years

三、心得及建議事項

整整五天的會議可以說收穫滿滿，演講基本上分成 Review and updates、Expert forum、Training and education forum、Free communications、Special interest meetings、Practical workshops 等等。同一時間有十幾場演講一起進行，只能怪自己不能分身，我相信還有很多精采的演講沒有辦法聽到，這樣的議程內容很適合資深住院醫師參加。也由於演講者眾多，大部分演講時間都控制在 15-20 分鐘，會議步調進行的快速，講者能更精簡扼要的傳達重點，聽講者也不會被過於冗長的演講主題弄得昏昏欲睡。今年有些主題例如皮膚鏡及皮膚外科，會議採互動式進行，由多位講者在台上針對某一案例個別分享自己的看法，這是我覺得蠻特別的地方。另外，大會提供機場到會場免費巴士接送是我覺得很貼心的服務，這讓國外與會者能用最省力的方式抵達會場。最後，許多會議資訊都已採電子化，例如電子壁報（如下圖）、會議專屬 APP 等，大會發放的只有一張地圖及議程簡表，這是我們朝地球環保該學習的地方。

