

REFERENCES

- Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal cell skin cancer – a review of the current state of the problem. *Practical Oncology. Russian journal (Prakticheskaya onkologiya)*. 2012; 13(2): 92–106. (in Russian)
- The histological classification of tumors of the skin. Geneva: WHO; 1980. (in Russian)
- Snarskaya E.S. Metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2002; 5(2): 4–9. (in Russian)
- Darier J., Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)*. 1924; 5(6): 545–62.
- Lever W.F., Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 6th ed. Philadelphia; 1983.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000: 1481–2.
- von Domarus H., Stevens P.J. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10(6): 1043–60.
- Farmer E.R., Helwig E.B. Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer*. 1980; 46(4): 748–57.
- Tarallo M., Cigna E., Frati R., Delfino S., Innocenzi D., Fama U., et al. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2008; 27: 65. doi: 10.1186/1756-9966-27-65.
- Cigna E., Tarallo M., Sorvillo V., Piperno A., Scuderi N., Metatypical carcinoma of the head: a review of 321 cases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2012; 16(14): 1915–8.
- Berenbein B.A. Tumors of the skin. In: Differential diagnosis of skin diseases. Pod red. Berenbein B.A., Studnitsin A.A., eds. Moscow: Medicina; 1989: 366–434. (in Russian)
- Karelina T.V., Kazanceva I.A. Some patterns of expression of keratin proteins in basal cell carcinoma and metatypical and squamous human skin cancer. *Archives of pathology. Russian Journal (Arkhiv patologii)*. 1991; 53(11): 29–32. (in Russian)
- Molochkov V.A., Snarskaya E.S. On the question of metastatic basal cell skin cancer and metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2003; 6(1): 4–7. (in Russian)
- Snarskaya E.S., Molochkov V.A. *Basal cell skin cancer*. Moscow: Medicina; 2003: 122–3. (in Russian)
- Snarskaya E.S., Molochkov V.A., Pylev L.N., Vasilyeva L.A., Chelyukanova M.V. Eksperimental metatypical carcinoma of the skin (the first Russian model). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2004; 7(6): 65–70. (in Russian)
- Khlebnikova A.N., Kazantseva I.A. Histological variants of basal cell skin cancer (10.4% of cases metatypical skin cancer). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2000; 3(2): 4–8. (in Russian)
- Snarskaya E.S. Modern and promising therapy of different forms of basal cell skin cancer and metatypical skin cancer. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(1): 4–9. (in Russian)

Поступила 31.03.16
Принята к печати 17.03.16

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.5-02:615.277.31-036.1-08

Шатохина Е.А.^{1,2}, Котенко К.В.¹, Круглова Л.С.²

КОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИЯ

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия;

²Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, 107564, г. Москва, Россия

Таргетные препараты, используемые в онкологии, на сегодняшний день являются наиболее эффективными, но тяжелые кожные побочные эффекты вынуждают уменьшать дозу или прервать курс, значительно снижая противоопухолевый эффект. В обзоре литературы приведены данные о механизмах развития токсических реакций и наиболее часто встречающиеся по сведениям различных исследований клинических проявлениях (папуло-пустулезная реакция, ладонно-подошвенный синдром). Описаны основные принципы коррекции данных состояний. Приведены примеры корреляции дозы противоопухолевого препарата и степени выраженности кожных реакций.

Ключевые слова: обзор; таргетная терапия; ингибиторы тирозинкиназы; моноклональные антитела; кожные токсические реакции.

Для цитирования: Шатохина Е.А., Котенко К.В., Круглова Л.С. Кожные токсические реакции при таргетной терапии: клинические проявления и коррекция. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(3): 136-140. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-136-140

Shatokhina E.A.^{1,2}, Kotenko K.V.¹, Kruglova L.S.²

CUTANEOUS TOXIC EFFECTS OF TARGETED THERAPY: CLINICAL MANIFESTATIONS AND CORRECTION

¹Federal State Institution of Additional Postgraduate Education Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation;

²Moscow Scientific and Practical Center of dermatology and cosmetology Moscow Health Department, Moscow, 107564, Russian Federation

Targeted therapy used in oncology today is the most effective, but frequent cutaneous side effects force to reduce dose or interrupt treatment, significantly reducing the anti-tumor effect. The data on the pathogenesis of toxic skin reactions and the most frequent clinical manifestations (papular-pustular reaction, hand-foot syndrome) according to various studies are presented. The basic principles of correction are described. Examples of anticancer drug doses correlation and severity of skin reactions are presented.

Keywords: target therapy; tyrosine kinase inhibitors; monoclonal antibodies; toxic skin reactions.

For citation: Shatokhina E.A., Kotenko K.V., Kruglova L.S. Cutaneous toxic effects of targeted therapy: clinical manifestations and correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(3): 136-140. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-136-140

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 13 March 2016

Accepted 17 May 2016

В настоящее время в онкологии приоритетным направлением является разработка и применение методов таргетной терапии. Целенаправленность ее действия связана с избирательным влиянием на определенные мишени в опухолевых клетках, этими мишенями являются рецепторы генов, которые кодируют белки сигнальной трансдукции, определяющие злокачественную трансформацию, пролиферацию и нарушение дифференцировки клеток и участвующие в патологическом ангиогенезе. В связи с этим, использование специфических моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназ дает четкий ответ опухоли на данную терапию и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов. На данный момент к применению в клинической практике разрешены следующие ингибиторы тирозинкиназ: иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб и моноклональные антитела: трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб [1].

Необходимо отметить, что мишени таргетных препаратов не обладают специфичностью, определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Следовательно, токсический эффект целенаправленной терапии определяется механизмом действия и метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения, а также временем полувыведения препарата [2]. Если рассмотреть токсические реакции по системам органов, можно отметить следующие основные группы побочных эффектов: со стороны дыхательной системы (двусторонние инфильтраты в легких, интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхит); сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность; мочеиспускательной системы (протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность); пищеварительного тракта (диарея, мукозиты, перфорации, фистулы); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); эндокринных желез (гипопаратиреозидизм) [3]. Наиболее выраженные токсические реакции этого класса препаратов связаны с кожей и ее придатками – ладонно-подошвенный синдром, акне, ксероз, зуд, алопеция, ониходистрофия. В данном обзоре будут рассмотрены некоторые аспекты патогенеза, клинической картины и лечения наиболее часто встречающихся кожных проявлений токсических реакций таргетной терапии опухолей.

Патофизиология кожной токсической реакции

Объяснение развития кожных побочных эффектов имеет несколько теорий. Так была определена взаимосвязь с рецептором эпидермального фактора роста чело-

века (HER1/EGFR), который представляет собой трансмембранный гликопротеин из семейства тирозинкиназ и экспрессируется во многих тканях, участвуя в регуляции роста и пролиферации клеток. При разных видах рака этот фактор избыточно экспрессируется, что коррелирует с увеличением метастазирования, снижением выживаемости и неблагоприятным прогнозом [4]. Повышенная экспрессия может привести к неконтролируемому росту клеток, пролиферации, ангиогенезу. Данный фактор роста может быть успешно блокирован моноклональными антителами против структуры рецептора на поверхности клетки, или низкомолекулярными ингибиторами, направленными против внутриклеточной части тирозинкиназы. В то время как блокада рецепторов в опухолях вызывает положительный терапевтический эффект, в коже и ее придатках, где рецептор эпидермального фактора роста широко представлен и экспрессируется в кератиноцитах, клетках фолликулярного эпителия, потовых и сальных железах, капиллярах дермы, обуславливает развитие нежелательных побочных реакций [5–8]. Клинически ингибирование EGFR проявляется в виде папулезно-пустулезных высыпаний, ксероза, кожного зуда, алопеции, ониходистрофии, ладонно-подошвенного синдрома. Эффект ингибирования EGFR включает ослабленный рост и миграцию кератиноцитов и экспрессию воспалительных цитокинов этими клетками [9, 10]. Гистологические исследования показывают истончение рогового слоя, смешанный воспалительный инфильтрат, окружающий верхние участки дермы, разрыв фолликулов, акантолиз [11]. Прямые иммунофлюоресцентные исследования показывают неспецифическую картину окрашивания. Похожие воспалительные изменения могут также объяснить околоногтевое воспаление и онихолизис, в то время как аномалии в дифференцировке кератиноцитов, могут объяснить нарушение барьерной функции рогового слоя, что приводит к сухости кожи и зуду [10]. При токсической угревидной папуло-пустулезной сыпи, в отличие от вульгарных акне, отсутствуют комедоны. Существует предположение, что повышенная секреция цитокинов (интерферон α , интерлейкин 6) приводит к подобной кожной реакции [12].

К самым серьезным кожным проявлениями токсичности можно отнести ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, hand-foot синдром). На фоне терапии сунитинибом и сорафенибом он может развиваться вследствие того, что препараты создают большую концентрацию и оказывают прямое токсическое действие на кератиноциты ладоней и стоп, так как могут выделяться через потовые железы. Одной из гипотез является отрицательное влияние этих препаратов через рецепторы VEGFR (рецептор вазоэпидермального фактора роста) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста) на капиллярное русло дистальных отделов конечности, что приводит к нарушению трофики кожи и появлению воспалительного процесса. Предполагают также возможность развития ладонно-подошвенного синдрома вследствие прямого подавления ингибиторами тирозинкиназ белка c-Kit, который в большом количестве экспрессируется на поверхности кератиноцитов. Поэтому ЛПС достаточно редко встречается при использовании иматиниба. Гистология ранних проявлений ладонно-подошвенного синдрома показывает утолщение эпидермиса, реактивные изменения в базальном слое эпидермиса и в потовых протоках, умеренный периваскулярный инфильтрат и невыраженное расширение сосудов [13]. Гистологическая картина более позднего ЛПС представлена апоптозом эпидермальных кератиноцитов, дискератозом и вакуольной дистрофией с интраэпидермальными полостями и последующим массивным акантозом, папилломатозом и паракератотическим гиперкератозом [14].

Для корреспонденции:

Шатохина Евгения Афанасьевна, кандидат мед. наук, доцент ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УПД РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com.

For correspondence:

Shatokhina Eugenia A., MD, PhD, Central State Medical Academy, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Information about authors:

Shatokhina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>; Kruglova L.S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

Таблица 1

Степень выраженности и медикаментозная коррекция EGFR-ассоциированной папуло-пустулезной реакции (National Cancer Institute USA, Common Toxicity Criteria, version 3.0 [24])

| Степень тяжести | Клиническая картина | Коррекция |
|-----------------|---|--|
| 1-я | Пятнистые папуло-пустулезные высыпания или эритема без субъективных ощущений | Топические антибиотики (метронидазол, эритромицин, клиндамицин); кортикостероиды в виде крема при воспалительном компоненте |
| 2-я | Пятнистые папуло-пустулезные высыпания, эритема, сопровождающиеся субъективными ощущениями; площадь поражения менее 50% | Пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); топические кортикостероиды |
| 3-я | Пятнистые папулезные высыпания, эритема, сопровождающиеся субъективными ощущениями; площадь поражения более 50% | Пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды; EGFR-таргетную терапию не следует проводить до тех пор, пока острая воспалительная фаза не будет купирована |
| 4-я | Генерализованный эксфолиативный, язвенный, буллезный дерматит | Пероральные антибиотики (миноциклин, доксициклин); пероральные кортикостероиды (метилпреднизолон); EGFR-таргетную терапию не следует проводить до тех пор, пока острая воспалительная фаза не будет купирована |

Существует предположение о ингибировании сорафенибом митоген-активируемых протеинкиназ MSK1 [15]. Также важен факт, что период полураспада сорафениба в коже больше (72,8 ч), чем в других органах (20–36 ч) [16]. Таким образом, наиболее подтвержденными на сегодняшний день гипотезами являются:

- повышенное накопление локальной концентрации препарата в потовых железах, которые присутствуют в наибольшем количестве в ладонях и подошвенных поверхностях стоп;

- повреждение целостности сосудов из-за двойного действия сорафениба на VEGFR-2 (рецептор вазоэпителиального фактора роста) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста);

- ингибирование белка c-Kit и RAF-киназ [1, 11, 17, 18].

Следует отметить, что единого патогенетического механизма развития ЛПС на сегодняшний день не определено. По всей вероятности, это мультифакторный процесс нарушения пролиферации эпителия потовых желез, активируемый через PDGFR/c-Kit рецепторы и изменения сосудистой стенки капилляров через VEGF сигнальный путь [11].

Клинические проявления кожной токсичности таргетной терапии и способы коррекции

Папуло-пустулезная реакция

Достаточно ранний побочный эффект кожной токсичности – папуло-пустулезная реакция. Используют разные термины для описания этого патологического состояния, такие как угревидная реакция кожи, акнеформные высыпания, угревая фолликулярная сыпь, токсические акне, папулезные высыпания и мономорфные гнойничковые поражения. Тем не менее термин «папуло-пустулезная реакция» является более точным описанием. На фоне терапии цетуксимабом реакция встречается у 85% больных [19, 20]. Наиболее часто EGFR-ассоциированная сыпь располагается на лице и верхней половине туловища. Высыпания могут быть спровоцированы воздействием солнца и развиваться в следующей хронологической последовательности: повышенная чувствительность кожи, эритема и отек (1-я неделя); распространенная папуло-пустулезная сыпь (2-я неделя); образование корок (4-я неделя); и, если сыпь лечится успешно, эритему и сухую кожу можно увидеть на тех участках кожного покрова, которые ранее пострадали от папуло-пустулезных высыпаний (4–6-я недели). Другие побочные эффекты, такие как зуд, паронихии, развиваются позднее, приводят к появлению расчесов и вторичному инфицированию (*Staphylococcus aureus*, *Herpes simplex*) [21].

В большинстве исследований в области онкологии, где самый основной показатель эффективности терапии –

выживание больного, кожные реакции описывают часто расплывчато, а данные не очень хорошо задокументированы. Кроме того, есть трудности в интерпретации этих исследований, так как поражение кожи не оценивают дерматологическими индексами. Таким образом, необходима более точная система классификации степени выраженности кожной токсичности и создание рекомендаций по коррекции в зависимости от тяжести проявления.

Алгоритмы обработки данных для кожных проявлений токсичности таргетных препаратов, вызванных ингибиторами EGFR, варьируют в широких пределах в различных исследованиях. Тем не менее, некоторые основные принципы рекомендаций, сформированных на основе клинического опыта врачей-дерматологов и онкологов, знакомых с EGFR-ассоциированными высыпаниями, уже могут применяться.

В целом, профилактические меры необходимы и включают в себя ограничение времени контакта с водой, использование теплой воды, увлажняющих средств для кожи. Пациенты должны использовать смягчающий крем 2 раза в день, предпочтительно, на все тело. Также рекомендуется использовать солнцезащитный крем с высокой защитой от УФА- и УФВ-излучения, поскольку воздействие солнца может ухудшить состояние кожи. При развитии токсической кожной реакции 1-й степени лечение включает применение антибиотиков местного действия (метронидазол, эритромицин, клиндамицин), а также топических кортикостероидов. Для реакций 2-й степени выраженности показаны пероральные антибиотики (миноциклин или доксициклин), так как неизбежно присоединение вторичной инфекции. В случае 3–4-й степени выраженности должны быть использованы пероральные кортикостероиды и антибиотики, при этом EGFR-таргетная терапия должна быть отменена до тех пор, пока острая воспалительная фаза не разрешится (табл. 1) [1, 22, 23].

Ладонно-подошвенный синдром

Ладонно-подошвенный синдром (син.: hand-foot syndrome, hand-foot skin reaction, HFSR), также известный как пальмарно-плантарная эритродизестезия проявляется в виде реактивного повреждения тканей кожи ладоней и/или стоп. ЛПС при лечении ингибиторами тирозинкиназ отличается от ЛПС, связанного с химиотерапевтическими агентами, включая 5-фторурацил и капецитабин. В последнем случае ЛПС представляет собой диффузное поражение кожи, эритему и болезненный отек ладоней и подошв. В то время как EGFR-ассоциированный ЛПС является дозозависимым и для него характерна локализация в областях давления или трения на коже, – пятки, кожа в проекции головок плюсневых костей и участки трения

обувью, на кистях в местах, связанных с особенностью работы руками. Поражения резко ограничены, проявляются в виде эритемы, отека, болезненных пузырей, которые развиваются в воспаленной коже в участках давления и рядом с ними. Помимо иматиниба, при использовании которого нет данных о развитии подобной кожной токсической реакции, HFSR встречается с частотой от 1 до 45% у больных, получавших мультикиназный ингибитор [14, 23].

Начальные симптомы ЛПС (легкая и умеренная степени тяжести кожной реакции), как правило, появляются в течение первых 2–6 недель лечения [25, 26]. Через несколько недель после того, как появляются первоначальные симптомы, тяжесть поражения кожи ладоней и подошв усиливается, боль ограничивает диапазон движений и функцию конечностей. Симптомы ЛПС можно предупредить и уменьшить при своевременном уходе и медикаментозном вмешательстве [26–30].

Существуют несколько классификаций ЛПС. В соответствии с NCI-CTCAE V3.0 используют классификацию токсичности синдрома, где в основу взята не только клиническая картина, но и ограничение функционирования большого (табл. 2).

ЛПС обычно характеризуется 1-й или 2-й степенью тяжести (около 70% пациентов). Однако приблизительно у 20–30% пациентов ЛПС может отмечаться тяжелой степени, в этом случае рекомендуется снижение дозы на фоне активного лечения ЛПС [31]. Соответственно, и лечение рекомендуется в зависимости от степени выраженности данной токсической реакции.

Профилактику ЛПС нужно начинать до того, как появляются симптомы. Некоторые профилактические меры могут предотвратить или значительно уменьшить тяжесть ЛПС. Перед началом терапии мультикиназными ингибиторами необходимо осмотреть весь кожный покров и, с особым вниманием, области гиперкератоза. Провести педикюр, чтобы удалить все существующие гиперкератотические наслоения, которые предрасполагают к возникновению ЛПС. Для пациентов, использующих ортопедические устройства, нужна консультация ортопеда. Поскольку ЛПС развивается в течение первых 2–4 недель терапии, профилактика возможной травматической активности и отдыха имеют большое значение, рекомендуется ношение толстых хлопчатобумажных перчаток и носков, уход за кожей кистей и стоп, следует избегать сдавливающей обуви. Мягкие стельки следует носить на протяжении всего лечения, чтобы уменьшить давление [28, 31]. Рекомендуется использование топических антиоксидантных комплексов.

Если ЛПС развивается, предлагаются следующие рекомендации в зависимости от степени его тяжести. При легкой степени пациенты должны использовать увлажняющие кремы и кератолитики, такие как мочевины 20–40%, или мази с салициловой кислотой в концентрации до 5–6%, антиоксидантные комплексы. Изменение дозы мультикиназного ингибитора не требуется. При умеренной тяжести (2-я степень) лечение должно проводиться как для 1-й степени токсичности со следующими дополнениями: мазь клобетазола 0,05% на очаги дважды в день, для обезболивания возможно использование лидокаина 2%. Целесообразно оценить возможность назначения системных обезболивающих (нестероидные противовоспалительные препараты). В случае необходимости, рассматривается вопрос о сокращении дозы на 50% в течение 7–28 дней, пока ЛПС не достигнет легкой степени или не будет купирован полностью, а затем возобновить лечение в терапевтической дозе. При тяжелом поражении лечение соответствует предыдущей стадии, но после перерыва лечение возобновляется в дозе 50% от эффективной.

Таблица 2
Степени тяжести ладонно-подошвенного синдрома (National Cancer Institute USA, Common Toxicity Criteria, version 3.0 [24])

| Степень | Клинические проявления |
|-----------------|--|
| 1-я (легкая) | Минимальные изменения кожи: эритема, отек, или гиперкератоз; безболезненные |
| 2-я (умеренная) | Поражение кожи: шелушение, пузыри, отек, или гиперкератоз; болезненность; ограничение повседневной активности |
| 3-я (тяжелая) | Выраженные повреждения кожи: шелушение, пузыри, геморрагии, отек, гиперкератоз; выраженная болезненность; ограничение самообслуживания |

В дальнейшем используется выжидательная тактика и, если кожная токсическая реакция не возобновляется, возможно, постепенное увеличение дозы до эффективной. При стойком кожном поражении или его возобновлении следует внести изменения в дозировку [32]. В тяжелых случаях может потребоваться назначение системных кортикостероидов в дозе 30–40 мг в преднизолоновом эквиваленте, диметилсульфоксида наружно для снижения экстрavasации препарата [31]. После того, как проходит острый период, может развиваться гиперкератоз и повышенная чувствительность кожи. В этих случаях рекомендуются местные средства, которые устраняют гиперкератоз и ингибируют пролиферацию кератиноцитов, такие как мочевины 40%, тазаротен 0,1% и фторурацил 5% крем [28]. Эти местные средства применяют 2 раза в день только на очаги поражения, поскольку они могут вызвать раздражение окружающей кожи. Рекомендовано назначение наружных препаратов с антиоксидантными свойствами (Элима), ланолина и производных нефти с гидроксидом линсульфатом в качестве антисептического компонента, средств, улучшающих репарацию (декспантенол, метилурацил, актовегин, препараты серебра), противовоспалительных препаратов (комбинированные топические глюкокортикостероиды) [31].

Ингибиторы тирозинкиназы также могут привести к поражению ногтевых пластинок, которое отмечается у 10–15% пациентов после 4–8 нед терапии. Наиболее тяжелое поражение ногтей – токсические паронихии, – болезненный и трудный для лечения побочный эффект [1, 19]. Пациенты отказываются от основной терапии на несколько месяцев до полного восстановления [6]. Так как передача сигналов EGFR играет жизненно важную роль в инициации роста волос, их прерывание может привести к дезорганизации структур волосяных фолликулов, к фолликулярному некрозу и развитию алопеции [1]. Алопеция носит симптоматический характер и, несмотря на выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, коррекцию не проводят и рекомендуют в случаях необходимости ношение парика.

Корреляция кожных реакций и эффективности таргетной терапии

В заключение нужно отметить взаимосвязь эффективности таргетной терапии и степени выраженности кожной токсичности. При лечении ингибитором тирозинкиназы эрлотинибом больных распространенным раком легкого препарат увеличил выживаемость на 42,5% по сравнению с лучшей поддерживающей терапией (6,7 мес против 4,7 мес; $p < 0,001$). Побочные эффекты, представленные в данном исследовании, диарея (50%) и сыпь (75%). У большинства пациентов сыпь была легкой (1–2-й степень); только 8% пациентов имели 3-ю степень, менее 1% имели 4-ю степень. Важно отметить, что последующий анализ выявил положительную корреляцию между выра-

женностью кожных высыпаний, эффективностью лечения и выживаемостью [33]. Панитумумаб, цетуксимаб (моноклональные антитела), используемые для лечения рака головы и шеи, также показали повышение выживаемости при развитии кожной токсичности. Сыпь наблюдалась у 87% больных. Как и у ингибиторов тирозинкиназы, была доказана высокая положительная корреляция эффективности, выживаемости и тяжести высыпаний [20, 21, 34].

Особенностью целевых препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание, поэтому изучение осложнений целевой терапии на фоне длительного приема препарата и совершенствование рекомендаций по их коррекции представляет огромное значение.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

3. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии. *Практическая онкология*. 2010; 11(3): 192–202.
31. Круглова Л.С., Жукова О.В., Коррекция побочных эффектов противоопухолевой терапии сорафенибом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 3: 94–8.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нексавар № ЛСР-000093 от 19.03.2014. <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/nexavar.php>

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Harandi A., Zaidi A.S., Stocker A.M., Laber D.A. Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers. *J. Oncol.* 2009; 2009: 567486. doi: 10.1155/2009/567486.
2. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6(8): 465–77.
3. Chubenko V.A. Complications of targeted therapy. *Practical Oncology. Russian Journal (Prakticheskaya onkologiya)*. 2010; 11(3): 192–202. (in Russian)
4. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19(3): 183–232.
5. Nanney L.B., McKanna J.A., Stoscheck C.M., Carpenter G., King L.E. Visualization of epidermal growth factor receptors in human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 1984; 82(2): 165–9.
6. Green M.R., Couchman J.R. Differences in human skin between the epidermal growth factor receptor distribution detected by EGF binding and monoclonal antibody recognition. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 85(3): 239–45.
7. Pierard-Franchimont C., Colige A., Arrese Estrada J., Lapiere C.M., Pierard G.E. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptors in nuclei of a subpopulation of keratinocytes and sweat gland cells. *Dermatologica*. 1991; 183(1): 7–9.
8. Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E.Jr., Underwood R.A., Holbrook K.A. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 94(6): 742–8.
9. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Rev. Cancer* 2006; 6(10): 803–12.
10. Lacouture M.E., Lai S.E. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibitors) syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(4): 852–4.
11. Chu D., Lacouture M.E., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008; 47(2): 176–86. doi: 10.1080/02841860701765675.
12. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31(6): 456–73.
13. Azad S., Aragon-Ching J.B., Dahut W.L., Gutierrez M., Figg W.D., Jain L., et al. Hand-Foot Skin Reaction Increases with Cumulative Sorafenib Dose and with Combination Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Nilotof. *Clin. Cancer. Res.* 2009; 15(4): 1411–6.
14. Segært S., Chiritescu G., Lemmens L., Dumon K., van Cutsem E., Tejpar S. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur. J. Cancer* 2009; 45(Suppl. 1): 295–308. doi: 10.1016/S0959-8049(09)70044-9.
15. Porta C., Paglino C., Imarisio I., Bonomi L. Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib. *Clin. Exp. Med.* 2007; 72(4): 127–34.
16. Strumberg D., Awada A., Hirte H., Clark J.W., Seeber S., Piccart P., et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? *Eur. J. Cancer*. 2006; 42(4): 548–56.
17. Tsai K.Y., Yang C.H., Kuo T.T., Hong H.S., Chang J.W. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(36): 5786–8.
18. Morita E., Lee D.G., Sugiyama M., Yamamoto S. Expression of c-kit ligand in human keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 1994; 286(5): 273–7.
19. Jacot W., Bessis D., Jorda E., Ychou M., Fabbro M., Pujol JL, Guillot B. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151(1): 238–41.
20. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J.Sr., Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(7): 1201–8.
21. Xiong H.Q., Rosenberg A., LoBuglio A., Schmidt W., Wolff R.A., Deutsch J., et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(13): 2610–6.
22. Perez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Krueger J., Sureda B.M., et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005; 10(5): 345–56.
23. Galimont-Collen A.F., Vos L.E., Lavrijsen A.P., Ouwerkerk J., Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur. J. Cancer*. 2007; 43(5): 845–51.
24. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Accessed March 20, 2008. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
25. Gomez P., Lacouture M.E. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: experience in breast cancer. *Oncologist*. 2011; 16(11): 1508–19.
26. De Wit M., Boers-Doets C.B., Saettini A., Vermeersch K., de Juan C.R., Ouwerkerk J., et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer*. 2014; 22(3): 837–46.
27. McLellan B., Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol. Ther.* 2011; 24(2): 396–400. doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01435.x.
28. Lacouture M.E., Wu S., Robert C., Atkins M.B., Kong H.H., Guitart J., et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008; 13(9): 1001–11.
29. Autier J., Escudier B., Wechsler J., Spatz A., Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(7): 886–92.
30. Anderson R., Jatoi A., Robert C., Wood L.S., Keating K.N., Lacouture M.E. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist*. 2009; 14(3): 291–302. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0237.
31. Kруглова Л.С., Жукова О.В., Correction of side effects of anticancer therapy with sorafenib. *Clinical dermatology and venerology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2015; 3: 94–8. (in Russian)
32. Instructions for use of medicinal product Nexavar № ЛСР-000093 from 19.03.2014. <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/nexavar.php>; <http://www.drugs.com/nexavar.html>
33. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., et al.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(2): 123–32.
34. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(6): 567–78.

Поступила 13.03.16

Принята к печати 17.05.16