

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58



Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи

А.В. Миченко¹, Л.С. Круглова¹, Е.А. Шатохина¹, И.Б. Кононенко², А.С. Полонская¹, Д.В. Романов^{3,4}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Анна Валентиновна Миченко amichenko@mail.ru

Терапия препаратами из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) неизбежно сопровождается явлениями дерматологической токсичности. Будучи, с одной стороны, благоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности противоопухолевой терапии, эти нежелательные реакции служат одной из наиболее частых причин отмены лечения. В настоящей статье описана клиническая характеристика спектра дерматологических нежелательных явлений, а также патогенетическое обоснование принципов их коррекции. Представлены алгоритмы назначения наружной и системной терапии с учетом степени тяжести поражения кожи и ее придатков.

Ключевые слова: кожная токсичность, ингибитор эпидермального фактора роста, акнеподобная сыпь

Для цитирования: Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. и др. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. Онкогематология 2021;16(4):50–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58.

Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction

A.V. Michenko¹, L.S. Kruglova¹, E.A. Shatokhina¹, I.B. Kononenko², A.S. Polonskaya¹, D.V. Romanov^{3,4}

¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; Build 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anna Valentinovna Michenko amichenko@mail.ru

Therapy with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors is inevitably accompanied by the phenomena of dermatological toxicity. Being, on the one hand, a favorable prognostic factor for the effectiveness of anticancer therapy, these adverse events are one of the most frequent indications for treatment withdrawal. This article presents the clinical characteristics of a wide spectrum of dermatological adverse events, as well as the pathogenetic rationale for their correction. Algorithms for prescribing of external and systemic therapy based on the assessment of severity of skin lesions and skin appendages involvement are presented.

Key words: skin toxicity, epidermal growth factor inhibitor, acne-like rash

For citation: Michenko A.V., Kruglova L.S., Shatokhina E.A. et al. Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and an algorithm for acne-like rash correction. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):50–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-50-58.

Введение

Применение препаратов из группы ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) в онкологической практике позволило улучшить результаты противоопухолевой терапии, однако успех лечения в значительной степени зависит от знаний специалистов и пациентов в области профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции специфических нежелательных явлений. Поскольку у 50–100 % пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, развиваются нежелательные явления со стороны кожи и ее придатков [1], особое значение приобретает междисциплинарное взаимодействие с дерматологами, хорошо знакомыми с особенностями дерматологической терапии онкологических пациентов. С другой стороны, алгоритмы коррекции явлений кожной токсичности могут помочь онкологам своевременно назначать наружную терапию уже при первых высыпаниях и тем самым снижать вероятность развития тяжелых форм, требующих отмены противоопухолевых препаратов.

Эффективность дерматологической профилактики и терапии явлений кожной токсичности определяется учетом особенностей патогенеза высыпаний, вызванных ингибиторами EGFR. Сигнальный путь EGFR играет центральную роль в регуляции обменных и восстановительных процессов. В здоровой коже экспрессия EGFR обнаруживается в различных структурах: на поверхности пролиферирующих кератиноцитов в базальном и супрабазальных слоях эпидермиса, на поверхности фолликулярных кератиноцитов, клеток эпителия сальных и эккринных потовых желез, а также на антигенпрезентирующих дендритных клетках и клетках соединительной ткани. В норме сигнальный путь EGFR регулирует рост клеток эпителия, эндотелия и фибробластов, а также играет центральную роль в дифференциации, миграции и выживании кератиноцитов. Специфически связываясь с рецепторами на поверхности клеточных мембран, эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует таксис противовоспалительных клеток, дифференциацию восстанавливающих эпителиальных клеток и улучшает пролиферацию тканей, что способствует быстрому и качественному заживлению ран [2–4]. Поэтому при лекарственной блокаде EGFR нарушается широкий спектр физиологических процессов в эпителиальных клетках кожи.

Следует отметить, что нарушение процессов дифференциации клеток эпидермиса на фоне терапии ингибиторами EGFR имеет определенное сходство с нарушениями дифференциации кератиноцитов при тяжелом атопическом дерматите, ассоциированном с мутацией в гене, кодирующем синтез белка филагрина, необходимого для полноценной дифференциации кератиноцитов и реализации защитных функций кератиноцитами [5]. Поэтому для понимания принципа подбора способов профилактики и лечения патологических изменений в коже необходимо рас-

смотреть особенности процессов дифференциации клеток эпидермиса в здоровой коже, при атопическом дерматите и на фоне терапии ингибиторами EGFR.

Физиологический процесс дифференциации кератиноцитов заключается в поэтапном превращении живой клетки эпидермиса, сформировавшейся в базальном слое эпидермиса, в безъядерный корнеоцит рогового слоя, выполняющий ряд защитных функций. При этом кератиноцит после появления в результате деления клетки в базальном слое смещается в вышележащие слои и по мере продвижения к поверхности кожи претерпевает ряд структурных изменений, называемых дифференциацией. Так, на уровне шиповатого слоя кератиноцит формирует прочную связь с окружающими кератиноцитами за счет межклеточных мостиков или десмосом. На уровне зернистого слоя появляются важные для полноценной дифференциации структуры — тельца Одланда. Это разновидность лизосом, содержащих предшественники липидов липидной мантии эпидермиса, предшественники антимикробных пептидов эпидермиса и комплекс ферментов, необходимых для их созревания. По мере продвижения кератиноцита к роговому слою и превращения в безъядерный корнеоцит содержимое телец Одланда высвобождается в межклеточные пространства, заполняет их и выполняет ряд барьерных функций, предотвращая потерю воды кожей, проникновение экзогенных веществ и излишнюю колонизацию патогенными микроорганизмами (рис. 1, а).

При атопическом дерматите из-за дефицита белка филагрина нарушается полноценное созревание телец Одланда, вследствие чего нарушаются состав и структура защитной гидролипидной мантии эпидермиса. Развивается выраженная сухость кожи, повышается склонность к присоединению вторичной инфекции, кожа становится более проницаемой для внешних раздражителей и аллергенов, вызывающих вторичное воспаление в коже и зуд (рис. 1, б).

При лекарственном подавлении процессов пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток на фоне терапии ингибиторами EGFR имеются клинические признаки дефицита структур гидролипидной мантии в коже, поскольку сухость кожи и подверженность присоединению вторичной инфекции свойственны всем пациентам. В свою очередь, сухость кожи способствует возникновению микротрещин в эпидермисе, которые медленнее эпителизируются на фоне лекарственного подавления процессов пролиферации и дифференциации, что способствует развитию паронихий, усугублению акнеподобных высыпаний и присоединению вторичной инфекции. Признаки нарушения терминальной дифференциации корнеоцитов обнаруживаются и при патогистологическом исследовании видимо непораженной кожи у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, в виде компактного ортокератоза с потерей строения по типу «кирпичной стены», дискератоза, нарушения строения фолликулов (рис. 1, в) [6].

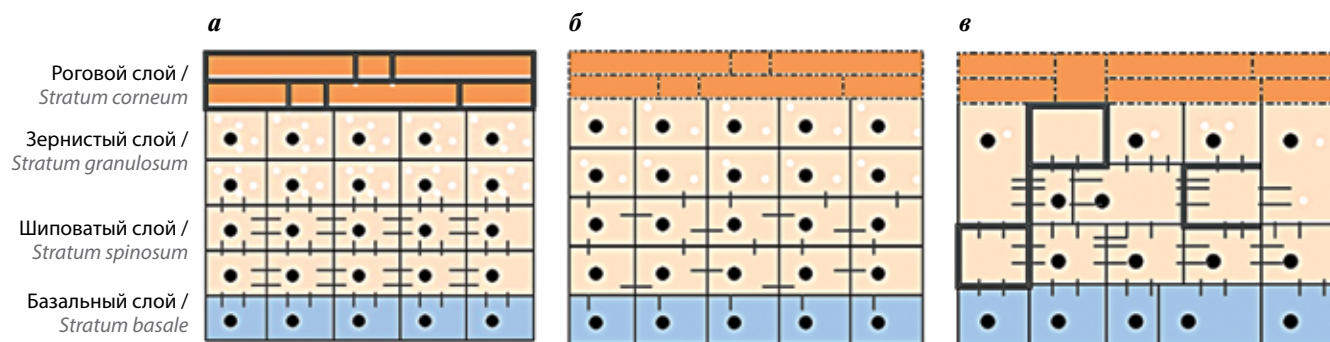


Рис. 1. Схематическое изображение структур эпидермиса в норме (а) и при нарушении дифференциации кератиноцитов эндогенной (при атопическом дерматите) (б) и экзогенной (при терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста) (в) природы

Fig. 1. Schematic representation of epidermal structures in healthy skin (a) and in epidermis with impaired keratinocyte differentiation of endogenous (in atopic dermatitis) (b) and exogenous (during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors) (c) nature

Таким образом, блокада передачи сигналов от EGFR приводит к широкому спектру физиологических и морфологических изменений в структурах кожи и ее придатков, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений патологических изменений кожи и ее придатков на фоне терапии (табл. 1). Наиболее частое нежелательное явление, в части случаев приводящее к отмене терапии, — акнеподобная сыпь.

Акнеподобная сыпь

Акнеподобные, или папуло-пустулезные, высыпания — наиболее частое дерматологическое нежелательное явление на фоне терапии ингибиторами EGFR, примерно в 10–16,2 % случаев достигают тяжелой степени [7].

Клиническая картина

Сыпь возникает в первые недели после начала терапии (пик высыпаний приходится на 4-ю неделю) в зонах, богатых сальными железами (волосистая часть головы, центрофациальная область, лоб, подбородок), в виде небольших эритематозных папул, к которым постепенно могут присоединиться и пустулезные элементы. По мере нарастания степени тяжести кожной токсичности сыпь может распространяться на туловище и конечности. Через 4 нед от начала терапии высыпания могут спонтанно уменьшиться даже на фоне продолжения лечения ингибиторами EGFR.

Патогенез

Следует отметить, что при подавлении функции EGFR в наибольшей степени страдают активно пролиферирующие структуры кожи — волосные фолликулы. При патоморфологическом исследовании в области фолликулов определяется поверхностный перифолликулит с воспалительным инфильтратом вокруг расширенного и заполненного роговыми массами устья фолликула, а также нейтрофильный суппуративный фолликулит [8]. Также отмечаются выраженные изменения пилосебоцитарных структур в виде уменьшения их размера, недостаточной дифференцировки себоцитов и кератиноцитов, и инфильтрата

из воспалительных клеток [6]. Роговой слой истончается, теряет структуру по типу «кирпичной стены», и наряду с явлениями атрофии эпидермиса возникают дискератоз и нарушение созревания кератиноцитов разной степени тяжести [9].

Дифференциальный диагноз

От истинных акне отличить акнеподобную сыпь можно по отсутствию комедонов при клиническом осмотре, также характерно возникновение высыпаний за пределами анатомических зон, богатых сальными железами. При гистологическом исследовании выявляются гипоплазия и перекрут сальных желез, тогда как для угревой болезни характерна, напротив, гиперплазия сальных желез.

Профилактика

Очень большое значение имеет профилактика дерматологических нежелательных явлений, которая включает комплекс рекомендаций по уходу за кожей и раннее назначение профилактической терапии [10]. Для профилактики сухости кожи пациентам необходимо избегать травм кожи, контакта с агрессивными реагентами (моющие и чистящие средства и т. п.), спиртосодержащими средствами, антибактериальным мылом, ограничить водные процедуры. С учетом развития морфологических изменений даже в области видимо неповрежденной кожи большое значение имеет ежедневное нанесение увлажняющих средств.

Считается, что наиболее оптимально подходящими являются средства для сухой и атопичной кожи, восстанавливающие ее барьерные структуры, нормализующие микробиом и снижающие зуд, что соответствует особым потребностям кожи пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. Например, бальзам Lipikar Baume AP+M содержит компоненты, обеспечивающие перечисленные эффекты. Комплекс Aqua Posae filiformis содержит экстракт, полученный из биомассы бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных на среде, обогащенной термальной водой. Показано, что компоненты биомассы бактерий *Vitreoscilla filiformis* стимулируют не только механизмы эндогенной

Таблица 1. Клинический спектр и сроки развития проявлений дерматологической токсичности ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Table 1. Clinical spectrum and progression rate of dermatological adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors

Локализация Localization	Клиническая форма кожной токсичности Clinical form of dermatological toxicity	Срок развития, нед Time of manifestations, weeks
Кожа Skin	Акнеформный дерматит (папуло-пустулезная сыпь) Acneform dermatitis (papulopustular rash)	2–4
	Сухость кожи, экзематизация, трещины Dry skin, eczematization, cracks	4–8
	Гиперпигментация Hyperpigmentation	
	Телеангиоэктазии Telangiectasia	2–4
	Кожный зуд Itching	После 2 After 2 nd
	Суперинфекция Superinfection	
Ногти Nails	Паронихия Paronychia	4–8
Волосы Hair	Трихомегалия Trichomegaly	После 10 After 10 th
	Гипертрихоз Hypertrichosis	
	Алопеция Alopecia	
Слизистые оболочки: Mucous membranes: глаз eyes	Конъюнктивиты, блефариты, сухость роговицы Conjunctivitis, blepharitis, dry cornea	4–8
полости рта oral	Мукозиты, стоматиты Mucositis, stomatitis	
полости носа nasal cavity	Сухость слизистой оболочки носа Dryness of the nasal mucosa	
гениталий genital	Вульвовагинит, баланопостит Vulvovaginitis, balanoposthitis	

митохондриальной антиоксидантной защиты [11], но и эндогенные механизмы противомикробной защиты посредством активации β-дефензинов и псориазина (S100A7). В экспериментах на модели эпидермиса человека, инкубированной в течение 18 ч в среде, обогащенной биомассой бактерий *Vitreoscilla filiformis*, показана стимуляция экспрессии матричной РНК

и антимикробных пептидов в эпидермисе посредством активации сигнального пути толл-подобного рецептора 2-го типа/протеинкиназы C-z [12]. Масло ши (20 %) и масло канолы (2 %) восполняют дефицит триглицеридов и ненасыщенных жирных кислот в эпидермисе, оказывают противовоспалительное и заживляющее действие, быстро смягчая кожу и восстанавливая гидролипидную мантию эпидермиса. Ниацинамид в составе Lipikar Baume AP+M снимает зуд и воспаление.

Кроме этого, с учетом повышенной склонности к образованию микротрещин на фоне повышенной сухости кожи и подавления процессов репарации в эпидермисе очень важно применять эпителизирующие средства, ускоряющие репаративные процессы в эпидермисе. К таким средствам относится Cicaplast Baume B5, предназначенный для ухода за поврежденной и раздраженной кожей и содержащий ряд компонентов, обеспечивающих ускорение репаративных процессов в коже. Вода из термальных источников La Roche-Posay в комплексе с пантенолом 5 % оказывает противозудный, смягчающий, увлажняющий эффект, устраняет застойные явления, что способствует быстрому уменьшению раздражения кожи, зуда и ускоряет процессы репарации. Мадекассосид – растительный экстракт из центеллы азиатской, обладающий мощными антиоксидантными и противозудными свойствами, обеспечивает быстрое купирование раздражения кожи и уменьшает потребность в расчесывании. В дополнение к смягчающим и противовоспалительным свойствам мадекассосид регулирует обновление клеток, что способствует быстрому восстановлению поврежденного кожного покрова. Комплекс глюконата цинка, меди и магния оказывает дополнительное противомикробное действие и предупреждает присоединение вторичной инфекции. Стимулируя продукцию новых клеток, комплекс ускоряет регенерацию эпидермиса и заживление микротрещин и эксфолиаций. Перечисленные увлажняющие и эпителизирующие средства прошли клинические испытания у пациентов с различными злокачественными новообразованиями и поражением кожи на фоне противоопухолевой терапии и показали высокие безопасность и эффективность.

Для профилактики акнеподобных высыпаний рекомендуется избегать контакта с безрецептурными средствами для лечения угревой болезни (содержащие бензоила пероксид, ретиноиды, азелаиновую кислоту, фруктовые и другие кислоты), по возможности исключить макияж. Рекомендуется носить свободную и удобную одежду и обувь, использовать хлопчатобумажное белье. Бритье не противопоказано, но электробритвы не рекомендуются. Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства (с солнцезащитным фильтром SPF >20 (показатель защиты от ультрафиолетового излучения типа B) и PPD >1/3 SPF (показатель защиты от ультрафиолетового излучения типа A)) и головные уборы, ограничить пребывание на солнце.

Среди солнцезащитных средств более предпочтительны подходящие для чувствительной кожи пациентов с дерматозами, прошедшие соответствующие исследования безопасности применения у пациентов с заболеваниями кожи, например Anthelios (La Roche-Posay).

Для профилактики паронихий рекомендуется избегать ношения тесной обуви, отказаться от обрезного маникюра, регулярно увлажнять кожу в области околоногтевых валиков, минимизировать контакт рук с водой.

Помимо общих приведенных рекомендаций в день введения/приема противоопухолевого препарата назначают профилактическую медикаментозную терапию, включающую наружное нанесение гидрокортизоновой мази 1 % 1 раз в день перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20 % поверхности тела) и прием внутрь доксициклина в дозе 100 мг

2 раза в день длительно (по непрерывной или интермиттирующей схеме). Показано, что назначение профилактической терапии (доксициклин 100 мг 2 раза в день, увлажняющие средства, кремы с SPF ≥ 15 перед выходом на улицу и топические стероиды (гидрокортизоновая мазь 1 %) ежедневно) позволяет снизить частоту развития акнеподобных высыпаний в 2 раза [13].

Терапия

Лечение акнеподобных высыпаний может назначаться как профилактически (как рассмотрено ранее), так и реактивно (после возникновения высыпаний). Подбор терапии акнеподобной сыпи и других нежелательных явлений ингибиторов EGFR начинают с определения степени тяжести состояния (табл. 2). Площадь поражения кожного покрова можно оценить с помощью правила девяток (рис. 2). Согласно этому правилу площадь каждой отдельной части тела человека

Таблица 2. Оценка степени тяжести акнеподобных высыпаний (акнеформной сыпи), возникающих на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (по CTCAE v.5.0)

Table 2. Severity assessment of acne-like rash (acneiform rash) occurring during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors (according to CTCAE v.5.0)

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Проявления Manifestations
I	Папулы или пустулы покрывают <10 % площади поверхности тела, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом и болезненностью Papules or pustules covering <10 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness
II	Папулы и/или пустулы охватывают 10–30 % площади поверхности тела, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом и болезненностью. Отмечается психологическое бремя. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию. Папулы или пустулы покрывают >30 % поверхности и сопровождаются (или не сопровождаются) легкими симптомами Papules and/or pustules covering 10–30 % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness. Associated with psychosocial impact. Limiting instrumental ADL. Papules or pustules covering >30 % BSA with or without mild symptoms
III	Папулы и/или пустулы покрывают >30 % поверхности тела и сопровождаются умеренными или тяжелыми симптомами. Ограничение инструментальных действий по самообслуживанию. Папулы и/или пустулы сопровождаются локальной суперинфекцией и показана системная антибиотикотерапия Papules and/or pustules covering >30 % BSA with moderate or severe symptoms. Limiting self-care ADL. Associated with local superinfection with oral antibiotics indicated
IV	Угрожающие жизни последствия. Папулы и/или пустулы покрывают любую площадь кожного покрова, могут сопровождаться (или не сопровождаться) зудом или болезненностью и ассоциированы с выраженной суперинфекцией, показана системная антибиотикотерапия Life-threatening consequences. Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated
V	Смерть Death

Примечание. Здесь и в табл. 3: CTCAE – Критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений.

Note. Here and in table 3: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; BSA – body surface area; ADL – activities of daily living.

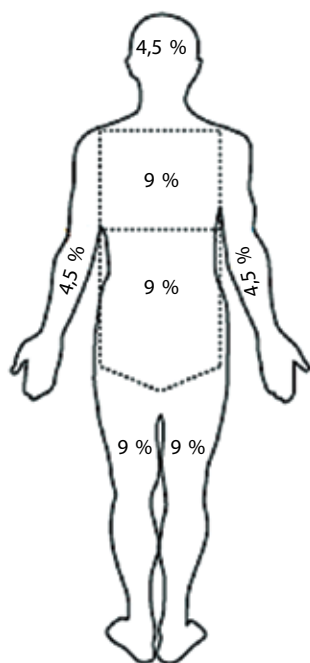


Рис. 2. Оценка площади поражения кожного покрова
Fig. 2. Estimation of skin lesions area

составляет 9 % (или кратное 9) от общей площади кожного покрова.

После оценки степени тяжести высыпаний терапию назначают в соответствии с представленным ниже алгоритмом лечения (табл. 3). Следует отдельно подчеркнуть сроки оценки эффективности дермато-

тропной терапии на каждом этапе, которые составляют 2 нед. При наличии пятнисто-папулезных высыпаний назначают наружные глюкокортикостероидные препараты, при присоединении пустул добавляют наружный антибактериальный препарат либо переводят пациента на наружную терапию комбинированными препаратами. Системное назначение доксициклина или миноциклина обусловлено не только их антибактериальными, но также и противовоспалительными свойствами.

Показало свою эффективность также комбинированное лечение, сочетающее наружную терапию кремом с гидрокортизона ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % 2 раза в день, интермиттирующий режим терапии доксициклином: начиная с 3-го дня после инфузии моноклонального антитела к EGFR в течение 7 дней, далее перерыв 7 дней [14]. Поскольку сыпь имеет тенденцию к некоторой редукции через 2–3 мес, даже несмотря на продолжение противоопухолевой терапии, рекомендуемая общая длительность указанного выше курса составляет 12 нед [14, 15].

При отсутствии эффекта от наружной терапии рассматривается вопрос о назначении преднизолона, 2-й линией системной терапии является изотретиноин, также обладающий выраженным противовоспалительным действием в отношении высыпаний на коже.

В целом развитие акнеподобной сыпи на фоне терапии ингибиторами EGFR коррелирует с более благоприятным прогнозом в отношении эффективности терапии, о чем крайне важно сообщать пациентам,

Таблица 3. Алгоритм лечения акнеподобных высыпаний на фоне терапии ингибиторами EGFR [14, 16]

Table 3. Treatment algorithm for acneiform rash during therapy with EGFR inhibitors [14, 16]

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Реактивная терапия* Reactive therapy*
0	Профилактическое лечение солнцезащитными средствами с солнцезащитным фильтром ≥ 30 (например, Anthelios). Увлажняющий крем (например, Lipikar Baume AP+M, Tolerian). Разъяснение принципов бережного ухода за кожей. Prophylactic treatment with sunscreens ≥ 30 (eg, Anthelios). Moisturizer (eg, Lipikar Baume AP+M, Tolerian). Explaining the principles of gentle skin care
I	Основная терапия: продолжать противоопухолевое лечение в прежней дозе, контроль изменения степени тяжести Basic therapy: continue anticancer treatment at the same dose, control of changes in severity
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 % и гель клиндамицин 1 % 1 раз в день Dermatotropic therapy: hydrocortisone cream 2.5 % and clindamycin gel 1 % once a day
	Повторная оценка степени тяжести через 2 нед (врачом или по информации от пациента); если площадь поражения сыпью увеличивается или нет улучшения, перейти к следующему этапу Re-assessment of the severity after 2 weeks (by the doctor or according to patient information); if the area of the rash is increasing or there is no improvement, go to the next stage

Степень тяжести по CTCAE v.5.0 Severity according to CTCAE v.5.0	Реактивная терапия* Reactive therapy*
II	Основная терапия: продолжать противоопухолевое лечение в прежней дозе, контроль изменения степени тяжести Basic therapy: continue anticancer treatment at the same dose, control of changes in severity
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 %/гель с метронидазолом 1 % 1 раз в день или комбинированный крем с гидрокортизона ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % 2 раза в день и доксициклин 100 мг 2 раза в день (непрерывно или по интермиттирующей схеме: прием в течение 7 дней, затем перерыв 7 дней, длительность курса 12 нед) или миноциклин 100 мг 2 раза в день Dermatotropic therapy: cream hydrocortisone 2.5 %/gel with metronidazole 1 % once a day or a combined cream with hydrocortisone acetate 1 % and fusidic acid 2 % 2 times a day and doxycycline 100 mg 2 times a day (continuously or according to the intermittent scheme: intake for 7 days, then a pause for 7 days, course duration 12 weeks) or minocycline 100 mg 2 times a day
	Повторная оценка степени тяжести через 2 нед (врачом или по информации от пациента); если площадь поражения сыпью увеличивается или нет улучшения, перейти к следующему этапу Re-assessment of the severity after 2 weeks (by the doctor or according to patient information); if the area of the rash is increasing or there is no improvement, go to the next stage
III	Основная терапия: модификация дозы согласно инструкции по применению препарата. Бактериологическое/вирусологическое культуральное исследование при подозрении на инфекцию. Продолжить лечение кожной реакции Basic therapy: dose modification according to the instructions for use of the drug. Bacteriological/virological culture if infection is suspected. Continue treatment of the skin lesion
	Дерматотропная терапия: крем гидрокортизона 2,5 % и доксициклин 100 мг или миноциклин 100 мг 2 раза в день (в 1-й день доза составляет 200 мг) и преднизолон 0,5 мг/кг в течение 5 дней. При отсутствии эффективности других методов лечения* возможно назначение изотретиноина в низких дозах (20–30 мг в день) Dermatotropic therapy: cream hydrocortisone 2.5 % and doxycycline 100 mg or minocycline 100 mg 2 times a day (on the 1 st day the dose is 200 mg) and prednisolone 0.5 mg/kg for 5 days. If other treatments are not effective*, low doses of isotretinoin (20–30 mg per day) may be prescribed
	Повторная оценка тяжести (врачом или пациентом); при ухудшении состояния кожи или отсутствии улучшения может потребоваться перерыв или отмена основной терапии в соответствии с инструкцией по применению препарата. Лечение тетрациклином (в случае его назначения на предыдущих этапах) необходимо прекратить до начала терапии изотретиноином. Лечение изотретиноином можно продолжать в течение как минимум 2 мес после возобновления терапии ингибитором EGFR в обычной дозе Reassessment of severity (by doctor or patient); if the skin condition worsens or there is no improvement, a pause or cancellation of the basic therapy may be required in accordance with the instructions for use of the drug. Treatment with tetracycline (if prescribed at previous stages) must be discontinued before starting therapy with isotretinoin. Isotretinoin treatment can be continued for at least 2 months after resuming the usual dose of EGFR inhibitor therapy

*Пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется назначение профилактической терапии доксициклином или миноциклином в дозе 100 мг 2 раза в день и низкопотентных топических стероидов 2 раза в день в течение первых 6 нед от начала лечения.

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

*It is recommended to prescribe following prophylactic therapy to patients receiving therapy with EGFR inhibitors: doxycycline or minocycline at a dose of 100 mg bid and low-potency topical steroids 2 times a day during the first 6 weeks of treatment.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.



Рис. 3. Пациент с акнеподобными высыпаниями на фоне терапии эрлотинибом до начала (а) и через 1 нед (б) дерматотропного лечения: доксициклин 100 мг 2 раза в день, крем гидрокортизона, натамицина и неомицина, раствор мирамистина, увлажняющий бальзам Lipikar Baume AP+M 2 раза в день

Fig. 3. A patient with acneiform rash during therapy with erlotinib before (a) and after 1 week (b) of dermatotropic treatment: doxycycline 100 mg 2 times a day, cream with hydrocortisone, natamycin and neomycin, miramistin solution, Lipikar Baume AP+M moisturizing balm 2 times a day

поскольку с учетом видимой локализации высыпаний следует помнить о возможности развития тревожно-депрессивных нозогенных реакций. Часто они формируются еще при диагностике первичной опухоли, однако при появлении высыпаний могут актуализироваться за счет тревоги о будущем и подавленности с пессимистическим видением перспектив выздоровления. В таких ситуациях при наличии показаний возможно назначение фабомотизола либо средств с комбинированным противотревожным и противозудным эффектом (алимемазина, гидроксизина).

Заключение

Таким образом, дерматологические нежелательные явления требуют особого внимания при ведении пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. В то же время следует отметить, что при своевременном назначении профилактики и терапии в значительной части случаев отмечается достаточно быстрое улучшение состояния кожи (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chanprapaph K., Vachiramon V., Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol Res Pract* 2014;2014:734249. DOI: 10.1155/2014/734249.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803–12. DOI: 10.1038/nrc1970.
- Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. 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. DOI: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
- Pérez-Soler R., Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *Clin Oncol* 2005;23(22):5235–46. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.6916.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38(4):441–6. DOI: 10.1038/ng1767.
- Guttman-Yassky E., Mita, A., De Jonge M. et al. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Eur J Cancer* 2010;46(11):2010–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.028.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2):88–101. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer therapy. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2020;10(3s2):88–101. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42.
- Agero A.L., Dusz S.W., Benvenuto-Andrade C. et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):657–70. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.010.
- Nardone B., Nicholson K., Newman M. et al. Istopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4452–60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0421.
- Круглова Л.С., Королева И.А., Шатохина Е.А. Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR. Медицинский алфавит 2020;(24):42–6. [Kruglova L.S., Korolyova I.A., Shatokhina E.A. Prevention and therapy of acne-like rash in cancer patients receiving therapy with EGFR receptor inhibitors. *Meditinskiiy alfavit* = Medical Alphabet 2020;(24):42–6. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-24-42-46.
- Mahé Y.F., Martin R., Aubert L. et al. Induction of the skin endogenous protective mitochondrial MnSOD by *Vitreoscilla filiformis* extract. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(4):277–87. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2006.00333.x.
- Mahe Y.F., Perez M.J., Tacheau C. et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:191–6. DOI: 10.2147/CCID.S47324.
- Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B. et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1351–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7828.
- Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Медицинский совет 2020;(20):157–64. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaia A.S. Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment. *Meditinskiiy alfavit* = Medical Alphabet 2020;(20):157–64. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-157-64.

Meditsinskiy sovet = Medical Council 2020;(20):157–64. (In Russ.)).
DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

15. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С., Носикова П.Г. Акнеподобная сыпь — дерматологическое нежела-

тельное явление терапии моноклональными антителами к EGFR. Фарматека 2020;27(8). [Shatokhina E.A., Kruglova E.S., Polonskaya A.S., Nosikova P.G. Acne-like rash is a dermatological adverse event of anti-EGFR monoclonal antibody

therapy. Farmateka = Pharmateca 2020;27(8). (In Russ.)).
DOI: 10.18565/pharmateca.2020.8.56-60.

16. Lacouture M.E. Dermatologic principles and practice in oncology. conditions of the skin, hair, and nails in cancer patients. Wiley Blackwell, 2018. 430 p.

Вклад авторов

А.В. Миченко, И.Б. Кононенко: написание статьи, описание пациента;
Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, А.С. Полонская, Д.В. Романов: написание статьи.

Authors' contributions

A.V. Michenko, I.B. Kononenko: article writing, case report;
L.S. Kruglova, E.A. Shatokhina, A.S. Polonskaya, D.V. Romanov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Миченко / A.V. Michenko: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>
Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>
И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>
А.С. Полонская / A.S. Polonskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>
Д.В. Романов / D.V. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.