

Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики

Е.А. Шатохина^{1,2}, С.Б. Поткин¹, П.Г. Мальков², Л.С. Круглова¹, А.С. Полонская¹

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

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Евгения Афанасьевна Шатохина e.a.shatokhina@gmail.com

Введение. Мультикиназные ингибиторы ангиогенеза в настоящее время считаются одними из самых эффективных препаратов для таргетной противоопухолевой терапии, но их использование достаточно часто сопровождается развитием специфических кожных токсических реакций, в том числе ладонно-подошвенной кожной реакции (ЛПКР). Ее тяжесть в части случаев достигает II–III степени, что требует снижения дозы препаратов или их отмены.

Цель исследования — изучить клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики ЛПКР у пациентов, получавших мультикиназные ингибиторы, а также оценить влияние ЛПКР на качество жизни.

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов с ЛПКР, получавших сорафениб или леватиниб. Оценивались клинические проявления ЛПКР, степень ее тяжести, проводилось ультразвуковое и патоморфологическое исследование. Определялся дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index).

Результаты. ЛПКР III степени тяжести, возникшая на фоне терапии мультикиназными ингибиторами, зарегистрирована у 5 (10,86 %) пациентов, II степени — у 25 (54,35 %), I степени — у 16 (34,79 %). Дерматологический индекс качества жизни варьировал в зависимости от степени тяжести ЛПКР, но его среднее значение составило $24,5 \pm 2,4$ балла. При патоморфологическом исследовании пораженных тканей выявлены неравномерная пролиферация клеток эпидермиса с формированием гипертрофических псориазоподобных акантотических выростов, слабо выраженная вакуолизация кератиноцитов, немногочисленные фигуры апоптоза, дис- и гиперкератоз, дилатация микрососудов сосочкового слоя дермы. При ультразвуковом исследовании на измененных участках в сосочковом и сетчатом слое отмечено усиление васкуляризации, которое нарастало с повышением степени ЛПКР. Более выраженное усиление васкуляризации наблюдалось в проекции разрозненных гипохрогенных участков на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы и на визуализируемых аналогичных участках на границе дермы и подкожно-жировой клетчатки.

Заключение. Прием мультикиназных ингибиторов приводит к выраженным изменениям не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме и подкожно-жировой клетчатке, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. Это свидетельствует о необходимости поиска патогенетически обоснованных методов лечения ЛПКР и разработки практических рекомендаций по проведению оптимальной поддерживающей терапии у пациентов с ЛПКР на фоне приема мультикиназных ингибиторов.

Ключевые слова: кожная токсичность, таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, леватиниб, ладонно-подошвенная кожная реакция, ультразвуковое исследование кожи, качество жизни

Для цитирования: Шатохина Е.А., Поткин С.Б., П.Г. Мальков и др. Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназными ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):30–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-30-37



Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics

E.A. Shatokhina^{1,2}, S.B. Potkin¹, P.G. Malkov², L.S. Kruglova¹, A.S. Polonskaya¹

¹Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; Bld. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Background. Multikinase inhibitors of angiogenesis are currently the most effective group of drugs in target therapy for cancer. They are associated with a high prevalence of a specific cutaneous adverse reaction, which manifests as a hand-foot skin reaction (HFSR). This side effect is quite prominent in the majority of patients, usually graded as II–III degree, which leads to the dose reduction and even discontinuation of the drug.

The study objective is to evaluate clinical, histological and ultrasound characteristics of a HFSR associated with MKI treatment, and to assess the influence of a HFSR on patient's quality of life.

Materials and methods. The study included 46 patients with HFSR, who were previously treated with sorafenib or lenvatinib. Clinical characteristics of HFSR, including severity grading, were evaluated. We also performed ultrasound and histological examinations and assess the Dermatology Life Quality Index.

Results. Grade III HFSR was in 5 (10.86 %) patients, grade II — in 25 (54.35 %), and grade I — in 16 (34.79 %). Dermatology Life Quality Index depended on the HFSR severity, with the mean value 24.5 ± 2.4 . Pathomorphological examination revealed irregular epidermal proliferation with hypertrophic psoriasiform acanthosis, minimal keratinocyte vacuolization, few apoptotic figures, dyskeratosis, hyperkeratosis and microvessel dilation in the papillary dermis. Ultrasound examination showed increased vascularization in papillary and reticular dermis in affected skin areas, which was more prominent in patients with severe degrees of HFSR. The pronounced enhancement of vascularization was detected in fragmented hypoechogenic sites along the border of papillary and reticular dermis and in similar sites along the border of dermis and hypodermis.

Conclusion. The use of multikinase inhibitors leads to pronounced changes not only in the surface layers of the skin, but also in the dermis and subcutaneous fat, which significantly worsens the quality of life of patients. This indicates the need to search for pathogenetically based methods of treatment of HFSR and create practical guidelines for supportive treatment of patients with HFSR taking multikinase inhibitors.

Key words: skin toxicity, target therapy, multikinase inhibitors, sorafenib, lenvatinib, hand-foot skin reaction, skin ultrasound, quality of life

For citation: Shatokhina E.A., Potkin S.B., Malkov P.G. et al. Specificity of hand-foot skin reaction induced by multikinase inhibitors: clinical, histological and ultrasound characteristics. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(2):30–7. (In Russ.).

Введение

Кожная токсичность противоопухолевых препаратов — одна из важных проблем, возникающих при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. С появлением новых таргетных препаратов кожные токсические реакции приобрели специфику, обусловленную целевыми точками воздействия молекул препаратов. Все шире используемые мультикиназные ингибиторы (МКИ), такие как сорафениб, сунитиниб, акситиниб, регорафениб, и ингибиторы BRAF (дабрафениб, вемурафениб) имеют дерматологический побочный эффект, известный как ладонно-подошвенная кожная реакция (hand-foot skin reaction, ЛПКР). Этот побочный эффект наблюдается в 20–40 % случаев [1–3].

Клинические проявления ЛПКР следует отличать от проявлений более широко известного ладонно-подошвенного синдрома (hand-foot syndrome), возникающего при лечении цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами (5-фторурацилом, капецитабином, доксорубицином). Отличия этих двух состояний подтверждены гистологическими методами [4, 5]. Ладонно-подошвенный синдром и ЛПКР имеют общие клинические проявления, такие как симметричность, ладонно-подошвенная локализация, болезненность, но при первом поражении кожи носит диффузный характер, а при втором наблюдаются отдельные очаги, локализованные в точках давления. Надо отметить, что ладонно-подошвенный синдром и ЛПКР могут возникать одновременно, если цитотоксические химиотерапевтические препараты используются в сочетании с МКИ, что усугубляет кожные токсические реакции и усложняет лечение пациентов [6]. Хотя ЛПКР не требует госпитализации и не несет риск опасных для жизни последствий, ее симптомы значительно ухудшают качество жизни, поэтому данный побочный эффект

может стать причиной снижения дозы, прерывания приема и полной отмены противоопухолевых лекарственных средств [1, 7, 8]. При высокой вероятности развития ЛПКР раннее распознавание симптомов и адекватная терапия будут способствовать продолжению жизненно важной терапии без изменений [9, 10].

Результаты большинства исследований свидетельствуют об эффективности противоопухолевой терапии, отражают частоту дерматологических побочных эффектов и степень их тяжести, но не дают подробного их описания и не оценивают их влияние на качество жизни [11–15]. Изучение специфики кожных реакций на противоопухолевые препараты и выбор оптимальных методов лечения изменений со стороны кожи являются прерогативой дерматологов. Эти направления исследований развиваются в рамках поддерживающей дерматоонкологии. Междисциплинарный подход к ведению пациентов значительно облегчает задачу онкологов и, несомненно, улучшает состояние пациентов, проходящих противоопухолевое лечение [16].

Цель исследования — изучить клинические, гистологические и ультразвуковые характеристики ЛПКР у пациентов, получавших мультикиназные ингибиторы, а также оценить влияние ЛПКР на качество жизни.

Материалы и методы

В исследование включены 46 пациентов (14 (30,8 %) женщин и 32 (69,2 %) мужчины) в возрасте от 36 до 61 года (медиана 50 лет) с ЛПКР, возникшей на фоне противоопухолевого лечения МКИ: 41 пациент принимал сорафениб (29 пациентов — по поводу рака щитовидной железы, 7 — по поводу светлоклеточного рака почки, 5 — по поводу гепатоцеллюлярной карциномы), 5 пациентов — леватиниб (4 — по поводу рака почки, 1 — по поводу рака щитовидной железы). Изучены

особенности клинической картины ЛПКР, патоморфологических и ультразвуковых изменений пораженной кожи.

Степень тяжести ЛПКР устанавливали в соответствии с 4-й версией классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии (Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0), разработанной Национальным институтом рака США (National Cancer Institute) [17] и включающей классификацию ладонно-подошвенной эритродизестезии (табл. 1).

Таблица 1. Степени тяжести ладонно-подошвенной эритродизестезии в соответствии с 4-й версией классификации нежелательных эффектов противоопухолевой терапии Национального института рака США (адаптировано из [17])

Table 1. Criteria for palmar-plantar erythrodysesthesia grading according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.0 (adapted from [17])

Степень Grade	Описание Brief definition
I	Минимальные изменения кожи или дерматит (например, эритема, отек или гиперкератоз), без боли Minimal skin changes or dermatitis (e. g., erythema, edema, hyperkeratosis) without pain
II	Изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие повседневную деятельность (при приготовлении пищи, покупке продуктов, одежды, использовании телефона и др.) Skin changes (e. g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental activities of daily living
III	Выраженные изменения кожи (например, шелушение, пузыри, кровотечение, отек или гиперкератоз), сопровождающиеся болью и ограничивающие способность к самообслуживанию (при купании, одевании, принятии пищи и др.) Debilitating skin changes (e. g., peeling, blisters, bleeding, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self-care activities of daily living

Фрагмент кожи для морфологического исследования получали путем щипковой биопсии по стандартной методике. Образцы ткани фиксировали в 10 % забуференном формалине (рН 7,4–7,6), заливали парафином, затем парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию и микрофотографирование проводили с использованием универсального биологического микроскопа Leica DM4000B/DFC495 (Leica Microsystems, Германия).

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи выполняли с помощью диагностической системы экспертного класса MyLAB Twice (Esaote, Италия) с использованием высокочастотных

датчиков. УЗИ начинали с применения стандартного линейного датчика LA533 с диапазоном частот 3–13 МГц, в дальнейшем задействовали высокочастотные линейные датчики SL3116 и LA435 с диапазонами частот соответственно 10–22 и 6–18 МГц. Мультипараметрическое УЗИ включало сканирование в В-режиме с использованием режима панорамного сканирования, режиме ультразвуковой ангиографии и оценку микрокровотока (Micro V), компрессионную эластографию.

Оценивали дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index) путем анкетирования с использованием русифицированного стандартного опросника. Суммировали оценки в баллах, полученные при ответе на 10 вопросов. Каждый ответ оценивался в 0–3 балла. При сумме 0–1 балл считали, что кожное заболевание не влияет на жизнь пациента, 2–5 баллов — оказывает незначительное влияние, 6–10 баллов — умеренное влияние, 11–20 баллов — очень сильное влияние, 21–30 баллов — чрезвычайно сильное влияние [18, 19].

Результаты

У 5 (10,86 %) пациентов возникшая на фоне терапии сорафенибом и ленватинибом ЛПКР была III степени, у 25 (54,35 %) — II степени, у 16 (34,79 %) — I степени (табл. 2). Одновременно с ЛПКР зарегистрированы и другие побочные эффекты: чаще всего ЛПКР сочеталась с сухостью кожи (у 26 % пациентов) и зудом (у 23,9 %), алопеция возникла у 19,6 % пациентов, макулопапулезная сыпь — у 10,9 % (табл. 3). Тяжесть этих кожных реакций не превышала II степени, и они значительно меньше беспокоили пациентов.

Дерматологический индекс качества жизни варьировал в зависимости от степени тяжести ЛПКР. Его среднее значение составило $24,5 \pm 2,4$ балла. При сравнении значений дерматологического индекса качества жизни при разных кожных токсических реакциях установлено, что ЛПКР оказывает самое существенное влияние на качество жизни (рис. 1).

Клинические особенности. ЛПКР, индуцированная МКИ, имеет свою специфику. Очаги появлялись в областях давления на кожу или трения о кожу, таких как пятки, проекции головок плюсневых костей и др. (эти виды воздействия были связаны с ношением обуви или ручным трудом). Повреждения представляли собой разной степени выраженности резко ограниченные, эритематозные, отечные, болезненные пузыри, которые превращались в воспаленные и болезненные мозоли.

Первые симптомы ЛПКР, соответствовавшие I–II степени тяжести, — болезненность, дизестезия, непереносимость контакта с горячими поверхностями или водой — обычно появлялись в течение 2–6 нед от начала лечения МКИ. Через несколько недель после появления первых симптомов возникали плоские пузыри

Таблица 2. Распределение пациентов, проходивших терапию мультикиназными ингибиторами, в зависимости от степени тяжести ладонно-подошвенной кожной реакции ($n = 46$)

Table 2. Distribution of patients treated with multikinase inhibitors, depending on the severity of the hand-foot skin reaction ($n = 46$)

Диагноз Diagnosis	Препарат Drug name	Число пациентов с ладонно-подошвенной кожной реакцией, абс. Number of patients with hand-foot skin reaction, abs.		
		I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	III степени тяжести grade III
Рак щитовидной железы Thyroid gland cancer	Сорафениб Sorafenib	11	18	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	1	—
Рак почки Renal cancer	Сорафениб Sorafenib	5	2	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	4	—
Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular carcinoma	Сорафениб Sorafenib	—	—	5
Итого Total		16	25	5

Таблица 3. Распределение пациентов с ладонно-подошвенной кожной реакцией на фоне терапии мультикиназными ингибиторами в зависимости от наличия других дерматологических побочных эффектов ($n = 46$)

Table 3. Distribution of patients with hand-foot skin reaction, depending on the presence of other dermatological adverse reactions of multikinase inhibitors ($n = 46$)

Диагноз Diagnosis	Препарат Drug name	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.					
		с эритемой, макулопапулезной сыпью II степени тяжести with erythema, maculopapular rash, grade II	с сухостью кожи with xerosis		с зудом with itching		с алопе- цией I степени тяжести with alopecia, grade I
			I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	I степени тяжести grade I	II степени тяжести grade II	
Рак щитовидной железы Thyroid gland cancer	Сорафениб Sorafenib	—	3	5	2	5	9
	Ленватиниб Lenvatinib	—	—	—	—	—	—
Рак почки Renal cancer	Сорафениб Sorafenib	—	—	2	—	2	—
	Ленватиниб Lenvatinib	—	—	2	—	2	—
Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular carcinoma	Сорафениб Sorafenib	5	—	—	—	—	—
Итого Total		5	3	9	2	9	9

с плотной верхней частью, имеющие четкие границы, локализованные в местах давления и/или трения и окаймленные узкой полоской эритемы, усиливалась болезненность, что сопровождалось уменьшением объ-

ема движений, снижением функциональной нагрузки до ограничения способности к самообслуживанию (III степень тяжести), затем развивался гиперкератоз, наблюдалось утолщение кожи и шелушение (рис. 2).



Рис. 1. Дерматологический индекс качества жизни пациентов с побочными эффектами мультикиназных ингибиторов

Fig. 1. Dermatology Life Quality Index in patients with dermatological adverse reactions of multikinase inhibitors



Рис. 2. Ладонно-подошвенная кожная реакция I (а), II (б) и III (в) степени тяжести

Fig. 2. Hand-foot skin reaction, grade I (a), II (б) and III (в)

Патоморфологические особенности. При ЛПКР II степени тяжести выявлена неравномерная пролиферация клеток эпидермиса с формированием гипертрофических псориазоподобных акантотических выростов, слабо выраженная вакуолизация кератиноцитов, немногочисленные фигуры апоптоза, дис- и гиперкератоз, дилатация микрососудов сосочкового слоя дермы (рис. 3). Следует отметить, что биопсия фрагментов кожи ладонно-подошвенных областей сопряжена с трудностями, обусловленными плохим заживлением, так как МКИ подавляют процессы репарации кожи, особенно в этих областях.

Ультразвуковые особенности. При мультипараметрическом УЗИ кожи с применением высокочастотных датчиков установлено, что у пациентов с ЛПКР дифференцировка слоев измененных участков кожи сохранена. При I степени ЛПКР на пораженных участках кожи визуализирована анэхогенная полоска (скопление серозной жидкости) толщиной от 0,20 до 0,56 мм на границе эпидермиса и сосочкового слоя дермы, причем эта полоска регистрировалась на всей измененной поверхности кожи. При нарастании степени ЛПКР отмечалось утолщение эпидермального слоя, более выраженное по краям измененных участков кожи.

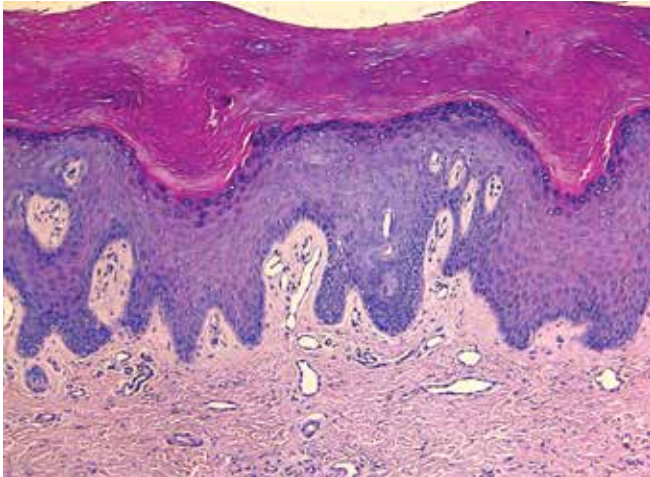


Рис. 3. Патоморфологические изменения при ладонно-подошвенной кожной реакции II степени тяжести. Окраска гематоксилином и эозином
Fig. 3. Pathomorphological changes in II grade hand-foot skin reaction. Staining with hematoxylin and eosin

Выявлено снижение эхогенности дермального слоя кожи в проекции пораженных участков (по сравнению с неизмененными участками кожи), что отражает инфильтративные и воспалительные изменения ткани. При I степени ЛПКР отмечалось его умеренное утолщение, тогда как по мере нарастания степени тяжести толщина дермального слоя кожи неравномерно увеличивалась в 2 и более раза. Примерно на границе сосочкового и сетчатого слоя дермы (использование высокочастотных датчиков не позволяет четко дифференцировать границы дермальных слоев кожи) наблюдались разрозненные участки сниженной эхогенности (участки отека и инфильтрации) в виде прерывистых, иногда округлых включений без четких контуров, без тенденции к слиянию. Не было отмечено взаимосвязи протяженности и толщины данных участков с их расположением в пораженных областях (рис. 4).

При использовании режима цветового доплеровского картирования, энергетического картирования и оценке микрокровотока в режиме Micro V выявлено усиление васкуляризации на измененных участках в сосочковом и сетчатом слое, которое нарастало с повышением степени ЛПКР. В режиме оценки микрокровотока (Micro V) дополнительно удалось выявить более выраженное усиление васкуляризации в проекции вышеописанных разрозненных гипоехогенных участков на границе сосочкового и сетчатого слоев дермы и визуализируемых при III степени аналогичных участков на границе дермы и подкожно-жировой клетчатки (рис. 5).

Следует отметить, что симптомы ЛПКР могут ослабевать в процессе лечения МКИ, в связи с чем именно в первые 12 нед терапии пациенты нуждаются в особом тщательном наблюдении для профилактики и лечения ЛПКР.

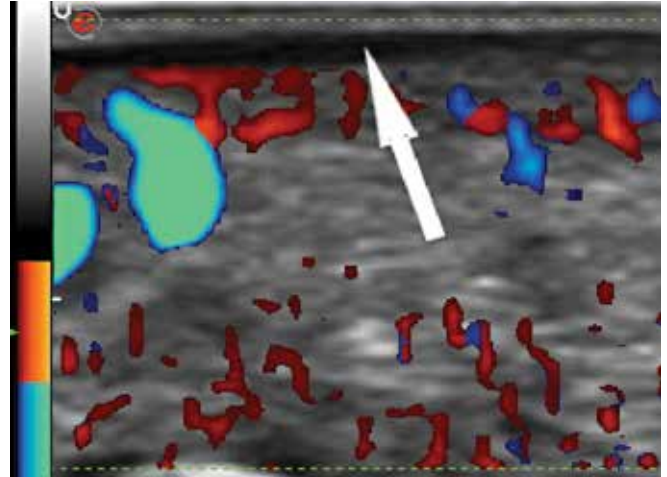


Рис. 4. Ультразвуковое исследование очагов ладонно-подошвенной кожной реакции I степени высокочастотным датчиком. Скопление серозной жидкости в виде анэхогенной полоски (обозначено стрелкой). Усиление васкуляризации в режиме цветового доплеровского картирования
Fig. 4. Ultrasound examination of I degree hand-foot skin reaction with high-frequency sensor. Accumulation of serous liquid visualized as an anechogenic stripe (arrow). Hypervascularization visualized with a color doppler scan

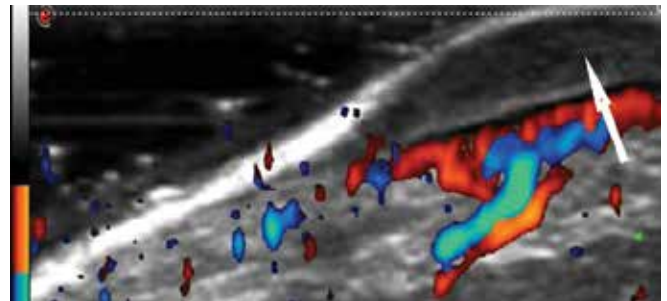


Рис. 5. Ультразвуковое исследование очагов ладонно-подошвенной кожной реакции III степени высокочастотным датчиком. Утолщение дермального слоя кожи (обозначено стрелкой). При цветовом доплеровском картировании определяется гипervаскуляризация
Fig. 5. Ultrasound examination of III degree hand-foot skin reaction with high-frequency sensor. Thickening of dermal layer of the skin (arrow). Hypervascularization visualized with a color doppler scan

Заключение

Полученные данные о структуре и выраженности побочных эффектов МКИ, а также результаты оценки качества жизни пациентов с ЛПКР свидетельствуют о том, что ЛПКР является самой распространенной кожной токсической реакцией при терапии МКИ, значительно ухудшающей качество жизни пациентов. Клинические, гистологические и ультразвуковые данные при ЛПКР указывают на то, что выраженные изменения происходят не только в поверхностных слоях кожи, но и в дерме, подкожно-жировой клетчатке. Все это диктует необходимость поиска патогенетически обоснованных методов лечения ЛПКР с целью разработки практических рекомендаций по оптимальной поддерживающей терапии пациентов с кожными токсическими реакциями, развившимися на фоне терапии МКИ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Anderson R., Jatoi A., Robert C. et al. 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.
- Lacouture M.E., Reilly L.M., Gerami P., Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19(11):1955–61. DOI: 10.1093/annonc/mdn389.
- Vincenzi B., Santini D., Russo A. et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010;15(1):85–92. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0143.
- Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Anti-neoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):225–34. DOI: 10.2165/00128071-200001040-00004.
- Scheithauer W., Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004;18(9):1161–8, 1173.
- Lacouture M.E., Wu S., Robert C. 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. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0131.
- Haley A.C., Calahan C., Gandhi M. et al. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer* 2011;19(4):545–54. DOI: 10.1007/s00520-010-0851-8.
- McLellan B., Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24(4):396–400. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01435.x.
- Janusch M., Fischer M., Marsch W.Ch. et al. The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2006;16(5):494–9.
- Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шушов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома – токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами. *Эндокринная хирургия* 2018;12(3):140–9. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Shukhov O.A. Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of the hand-foot syndrome – skin toxicity of antitumor target therapy with multikinase inhibitors. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2018;12(3):140–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/serg9704.
- Lacouture M.E., Laabs S.M., Koehler M. et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):485–93. DOI: 10.1007/s10549-008-0020-7.
- La Vine D.B., Coleman T.A., Davis C.H. et al. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(3):217–20. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181a650a6.
- Younus J., Verma S., Franek J. et al. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence. *Curr Oncol* 2010;17(4):4–10. DOI: 10.3747/co.v17i4.560.
- Baselga J., Segalla J.G., Roché H. et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1484–91. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7771.
- Beardsley E.K., Hotte S.J., North S. et al. A phase II study of sorafenib in combination with bicalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer. *Invest New Drugs* 2012;30(4):1652–9. DOI: 10.1007/s10637-011-9722-5.
- 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* 2019;9(3s2):628–38. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological complications of anticancer drug therapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2019;9(3s2):628–38. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-628-638.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Dermatology Quality of Life Index (DLQI). Available at: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi>.
- Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

Вклад авторов

Е.А. Шатохина: разработка дизайна исследования, сбор и обработка данных, динамическое наблюдение за больными, написание текста статьи;
 С.Б. Поткин: проведение ультразвукового исследования, написание текста статьи;
 П.Г. Мальков: проведение патоморфологического исследования, написание текста статьи;
 Л.С. Круглова, А.С. Полонская: написание текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Shatokhina: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, patient management, article writing;
 S.B. Potkin: ultrasound examination, article writing;
 P.G. Malkov: morphological analysis, article writing;
 L.S. Kruglova, A.S. Polonskaya: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>
 С.Б. Поткин / S.B. Potkin: <http://orcid.org/0000-0002-6586-1640>
 П.Г. Мальков / P.G. Malkov: <http://orcid.org/0000-0001-5074-3513>
 Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
 А.С. Полонская / A.S. Polonskaya: <http://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee.
All patients gave written informed consent to participate in the study.