DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109

Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему

А.С. Полонская^{1,2}, Е.А. Шатохина^{1,2}, Л.С. Круглова¹

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

²ФГБУ «Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10

Контакты: Александра Сергеевна Полонская dr.polonskaia@gmail.com

При использовании ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) часто развиваются класс-специфические побочные эффекты в виде дерматологических нежелательных явлений. Сопроводительное лечение снижает тяжесть этих явлений и минимизирует необходимость деэскалации дозы/отмены противоопухолевого препарата, повышает приверженность пациентов проводимой противоопухолевой терапии и их качество жизни. Тесное междисциплинарное сотрудничество врачей-онкологов и дерматовенерологов является ключом к успешному ведению больных, получающих ингибиторы EGFR. В данной статье освещаются современные представления о классификации, патогенезе и клинической картине дерматологических нежелательных явлений при использовании ингибиторов EGFR, а также рассказывается об актуальных и перспективных методах профилактического и сопроводительного лечения данных явлений.

Ключевые слова: дерматологические нежелательные явления, таргетная противоопухолевая терапия, акнеподобная сыпь, паронихии, поддерживающая терапия, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста

Для цитирования: Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):97–109. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.

Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem

A.S. Polonskaia^{1,2}, E.A. Shatokhina^{1,2}, L.S. Kruglova¹

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

²Medical Scientific and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University; Bld. 10, 27 Lomonosovsky Prospekt, Moscow 119192, Russia

Contacts: Alexandra Sergeevna Polonskaia dr.polonskaia@gmail.com

Epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFR) have a high rate of class-specific dermatologic adverse events. Supportive treatment of dermatologic adverse events decreases their severity, minimizes the need for dose de-escalation/discontinuation of targeted therapy, improves commitment to anticancer treatment and patient's quality of life. Close interdisciplinary cooperation between oncologists and dermatologists is a key to the successful management of patients treated with EGFR. This article highlights current approaches to classification, concepts of pathogenesis and clinical course of EGFR-associated dermatologic adverse events, current and promising prophylactic and therapeutic strategies to manage these adverse events.

Key words: dermatologic adverse events, targeted cancer therapy, acneiform rash, paronychia, supportive care, epidermal growth factor receptor inhibitors

For citation: Polonskaia A.S., Shatokhina E.A., Kruglova L.S. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):97–109. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (International agency for research in cancer, IARC) Всемирной организации здравоохранения, отмечается стабильный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них. Так, в 2020 г. эти показатели составили более 19 млн и почти 10 млн случаев соответственно [1, 2]. Безусловно, профилактика и разработка эффективных методов лечения ЗНО являются приоритетными задачами медицины, что объясняет динамичное развитие онкологии и появление новых противоопухолевых препаратов. Таргетная противоопухолевая терапия оказывает избирательное действие на сигнальные пути, играющие ключевые роли в жизнедеятельности опухолевых клеток, угнетая их рост, размножение и распространение.

К одной из основных групп таргетных противоопухолевых препаратов относятся ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [3]. Для них характерна высокая частота развития класс-специфических побочных эффектов в виде дерматологических нежелательных явлений (дНЯ) [4–6]. Локализация высыпаний на эстетически значимых участках кожи, таких как волосистая часть головы, лицо, зона декольте, кисти, вызывает у пациентов психологический дискомфорт. Важно отметить, что дНЯ сопровождаются субъективными симптомами: зудом, жжением и покалыванием (при акнеподобной сыпи), болезненностью (при паронихиях). S.L. Voone и соавт. провели ретроспективный опрос медицинского персонала онкологических клиник (врачей-онкологов, медицинских сестер, фармакологов), который показал, что многие пациенты с дНЯ предъявляли жалобы на такие симптомы, как боль и жжение, а 32 % опрошенных специалистов назначали обезболивающие препараты для купирования болевого синдрома [7]. A.C. Rosen и соавт. провели сравнительный анализ влияния дНЯ на качество жизни онкологических пациентов. Было установлено, что таргетная противоопухолевая терапия ассоциирована с широким спектром дНЯ, которые оказывали гораздо более выраженное отрицательное влияние на качество жизни онкологических пациентов, чем дНЯ, возникающие при приеме химиотерапевтических препаратов [8]. Исследование E.A. Шатохиной и соавт. продемонстрировало, что среднее значение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, DLQI) у пациентов с акнепо-

добной сыпью до начала сопроводительного лечения составило более 25 баллов, т.е. кожный процесс оказывал чрезвычайно сильное воздействие на качество жизни пациентов [9]. В то же время была установлена взаимосвязь возникновения акнеподобной сыпи и выраженности противоопухолевого эффекта. Метаанализ F. Petrelli и соавт., включивший 24 исследования (3312 пациентов), посвященных анализу применения эрлотиниба и гефитиниба при немелкоклеточном раке легкого, показал, что у пациентов с акнеподобной сыпью отмечались уменьшение прогрессирования основного заболевания и более низкий риск смертельного исхода, чем у пациентов без высыпаний [10]. Полученные результаты позволили предположить, что акнеподобная сыпь может служить суррогатным маркером эффективности проводимого противоопухолевого лечения ингибиторами EGFR [11]. Это подчеркивает важность профилактического и сопроводительного лечения дНЯ на фоне использования ингибиторов EGFR.

Классификация дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие класс-специфические дНЯ ингибиторов EGFR: поражение сально-волосяного фолликула, изменение кожного барьера, поражение придатков кожи. По времени развития выделяют ранние, промежуточные и поздние дНЯ [6] (табл. 1).

Патогенез дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Активация рецептора EGFR и его сигнальных путей играет важную роль в физиологии эпидермиса и придатков кожи, необходима для нормального течения пролиферации, дифференцировки и миграции кератиноцитов [12]. Рецепторы эпидермального фактора роста EGFR обнаруживаются в первую очередь на поверхности пролиферирующих кератиноцитов базального и шиповатого слоев эпидермиса, а также в кератиноциях эпонихия, в области наружного корневого влагалища волоса, клетках сальных желез, мышечных клетках сосудов кожи мелкого калибра и протоках эккринных потовых желез [13, 14]. В здоровой коже EGFR стимулирует рост эпидермиса, ингибирует процессы дифференцировки, способствует ускорению

Таблица 1. Классификация дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Table 1. Classification of epidermal growth factor receptor inhibitors dermatologic adverse events

Критерий Criteria	Вид дерматологических нежелательных явлений Type of dermatologic adverse events	Дерматологические нежелательные явления Dermatologic adverse events
Время возникновения Time of occurrence	Ранние (возникают в течение 1-го месяца лечения) Early (occur during the first month of treatment)	Акнеподобная сыпь Acneiform rash
	Промежуточные (возникают в течение 1–3 мес от начала лечения) Intermediate (occur within 1–3 months of treatment)	Ксероз, трещины, зуд, паронихии Xerosis, fissures, pruritus, paronychia
	Поздние (возникают в течение 2 мес и более от начала лечения) Late (occur within 2 or more months of treatment)	Пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия Pyogenic granuloma, hypertrichosis, trichomegaly
Клинические проявления Clinical presentation	Поражение сально-волосяного фолликула Lesions associated with pilo-sebaceous follicle	Акнеподобная сыпь Acneiform rash
	Изменение кожного барьера Skin barrier alteration	Ксероз, трещины, зуд Xerosis, fissures, pruritus
	Поражения кожных придатков Skin appendages lesions	Паронихия, пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия Paronychia, pyogenic granuloma, hypertrichosis, trichomegaly

процессов регенерации, стимулирует миграцию кератиноцитов (α_2 -интегрин) и вазоконстрикцию [12].

Акнеподобная сыпь (папулопустулезная экзантема). Ингибирование EGFR-зависимых сигнальных путей в базальных и супрабазальных кератиноцитах приводит к нарушению процессов дифференцировки и миграции эпидермальных клеток: происходит замедление пролиферации, индуцируется апоптоз кератиноцитов [5]. Повышается уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже (интерлейкина 1, фактора некроза опухоли α , CCL2, CCL5, CCL18, CCL3, CCL27, и CXCL14) [12, 15, 16]. В результате выброса цитокинов в асептических условиях формируется воспалительный инфильтрат, состоящий из Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса, макрофагов, тучных клеток и гранулоцитов, который клинически соответствует пустулезным акнеподобным высыпаниям. Дополнительным звеном в патогенезе акнеподобной сыпи, вероятно, является фолликулярный кератоз, формирующийся на фоне нарушения роста и дифференцировки кератиноцитов. Обструкция волосяного фолликула и его разрушение сопровождаются активным притоком нейтрофилов в травмированную зону [12, 17–19]. Ингибирование экспрессии β -дефензина-3, кателицидина LL37, рибонуклеазы 7, являющихся важными компонентами врожденной антимикробной защиты кожи, сниженная экспрессия белка плотных контактов клаудина-1 обуславливают высокий риск вторичного инфицирования. При отсутствии сопроводительного лечения оно осложняет кожный процесс в 90 % случаев [16, 20]. Исследование Р.А. Gerber и соавт. продемонстрировало значительное увеличение плотности *Demodex fol-*

liculorum в биоптатах кожи пациентов с акнеподобной сыпью [21], вероятно, в связи со снижением уровня противомикробных компонентов кожи и усилением васкуляризации в области высыпаний. Это указывает на сходство папулопустулезной экзантемы с розацеа [21].

Ксероз кожи и кожный зуд. Ингибирование EGFR базальных кератиноцитов приводит к преждевременной дифференцировке клеток базального слоя эпидермиса, что подтверждается экспрессией маркеров терминальной дифференцировки STAT3 и KRT1. Истончение пула эпидермальных стволовых клеток на фоне активации процессов апоптоза под воздействием ингибиторов EGFR приводит к истончению эпидермиса и формированию атрофии. Кроме того, отмечается уменьшение синтеза лорикрина — белка, расположенного в клеточной оболочке, который играет ключевую роль в поддержании целостности кожного барьера [22]. Изменение архитектоники рогового слоя вызывает нарушение барьерной функции кожи и увеличение трансэпидермальной потери воды [12, 18, 23]. Зуд кожи, возникающий на фоне ксероза, также может поддерживаться увеличением числа тучных клеток в коже во время лечения ингибиторами EGFR [24].

Паронихии и пиогенная гранулема. Обращает на себя внимание сходство паронихий, возникающих в ходе терапии ингибиторами EGFR с паронихиями, развивающимися на фоне системной терапии ретиноидами. Это может быть связано с однонаправленным влиянием ретиноидов и ингибиторов EGFR на пролиферацию и дифференцировку эпидермиса [23]. Истончение рогового слоя в области околоногтевого валика способствует развитию онихокриптоза — врастания ногтевой

пластины в область ногтевого валика, что в совокупности со сниженным регенераторным потенциалом приводит к формированию воспалительного процесса по типу реакции на инородное тело [5].

Пиогенные гранулемы являются осложнением паронихии и, возможно, связаны с нарушением процессов регенерации на фоне терапии ингибиторами EGFR. R. Bragado и соавт. установили, что в очагах пиогенной гранулемы отмечается повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [25]. В то же время исследование P. Perrotte и соавт. показало, что ингибиторы EGFR угнетают экспрессию VEGF и ангиогенез в области опухолевых клеток [26]. Однако до настоящего времени не было проведено исследований, которые бы оценили влияние EGFR на активность экспрессии VEGF в периферических тканях, в частности в коже поскольку ретиноиды способны как угнетать, так и стимулировать экспрессию VEGF при разных условиях, аналогичные характеристики могут быть присущи ингибиторам EGFR и обуславливать развитие пиогенных гранул [23].

Гипертрихоз, трихомегалия. Изменения со стороны волос на фоне терапии ингибиторами EGFR связаны с регуляторным влиянием EGFR и его лигандов на биологические ритмы волосяного фолликула. Считается, что активация EGFR является сигналом, необходимым для перехода волоса из стадии анагена в стадию катагена. В работах R. Murillas и соавт. и D.W. Threadgill и соавт. показано, что у трансгенных мышей с инактивированным EGFR волосяные фолликулы не переходили в фазу катагена и патологически сохранялись в фазе анагена. Также наблюдалась преждевременная кератинизация внутренней стержневой оболочки волосяного фолликула. В результате определенным образом менялась структура волос, в том числе усов: они становились длинными, утолщенными и вьющимися [27, 28]. Аналогичные изменения волос в области волосистой части головы и лица наблюдаются у пациентов, получающих ингибиторы EGFR.

Клиническая картина дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

Акнеподобная сыпь. Является самым ранним и частым проявлением кожной токсичности ингибиторов EGFR [4, 5, 18, 23, 29]. Клиническая картина характеризуется формированием папул и пустул в течение первых 2–4 нед таргетной терапии, у некоторых пациентов — уже после первого введения ингибитора EGFR. Наиболее часто акнеподобные элементы локализуются в зонах, богатых сальным железам, что соответствует локализации вульгарных акне: волосистая часть головы, лицо (в области лба, носа, подбородка), задняя поверхность шеи, грудь, спина (чаще в ее верхней трети) (рис. 1) [23, 30]. Высыпания могут носить распро-

страненный характер и охватывать практически весь кожный покров, за исключением кожи ладоней и подошв [23, 30, 31].

Клиническое течение акнеподобной сыпи характеризуется волнообразной динамикой. T.J. Lynch и соавт. выделяют 4 фазы развития акнеподобной сыпи:

- 1-я фаза (1-я неделя) — появление дизестезии, сопровождающейся эритемой и отеком;
- 2-я фаза (1–3-я недели) — формирование эритематозных папул и пустул;
- 3-я фаза (3–4-я недели) — формирование корочек в области пустулезных элементов;
- 4-я фаза (в 1-й месяц и позднее) — персистирующая эритема, телеангиэктазии, ксероз кожи [31].

Кроме того, у пациентов, получающих моноклональные антитела к EGFR, в формировании папулопустулезных элементов также отмечается волнообразная динамика. Исследование Е.А. Шатохиной и соавт. показало, что при лечении панитумумабом высыпания манифестируют на 2–3-й день после инфузии препарата, далее вплоть до 7–8-го дня отмечается нарастание кожной симптоматики. Начиная с 8–9-го дня активность процесса постепенно снижается. Повторное введение панитумумаба сопровождается появлением новых элементов акнеподобной сыпи с аналогичным клиническим течением и постепенным нарастанием степени тяжести данного дНЯ (рис. 1) [32].

Частота развития акнеподобной сыпи при назначении различных ингибиторов EGFR представлена в табл. 2.

В соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных реакций Национального института рака CTCAE-NCI v5.0 акнеподобная сыпь достигает I–II степени тяжести у 80 % пациентов [18, 23, 31]. Лучевая терапия, инсоляция, выраженный ксероз усугубляют проявления данной патологии [33, 34]. При назначении некоторых ингибиторов EGFR степень тяжести акнеподобной сыпи может зависеть от возраста пациента. Исследования P. Wheatley-Price и соавт и F. Bigot и соавт. показали более высокий риск развития акнеподобной сыпи III степени и выше у пациентов старше 70 лет при лечении немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом [35, 36]. В то же время, по данным A. Jatoi и соавт., при назначении цетуксимаба пациентам с метастатическим колоректальным раком сыпь III степени и выше отмечалась у лиц мужского пола моложе 70 лет [37].

Ксероз кожи и кожный зуд. Ксероз — сухость кожи, сопровождающаяся шелушением [23], — появляется в течение 1-го месяца лечения ингибиторами EGFR у 20–50 % пациентов [23, 38], а через 6 мес лечения развивается у 100 % больных (рис. 2) [18].

Предшествующая терапия цитостатическими препаратами, пожилой возраст и атопический дерматит в анамнезе являются факторами, predisposing

Рис. 1. Акнеподобная сыпь (папулопустулезная экзантема), возникшая на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста: а — на фоне терапии цетуксимабом, в области груди; б — на фоне терапии панитумумабом, на лице

Fig. 1. Acneiform rash (papulopustular exanthema) that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor: а — during cetuximab therapy, in the chest area; б — during panitumumab therapy, on the face

Таблица 2. Частота развития акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста

Table 2. Frequency of acneiform rash during treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста Epidermal growth factor receptor inhibitors	Частота акнеподобной сыпи, % Acneiform rash frequency, %
Моноклональные антитела к EGFR: Anti-EGFR monoclonal antibodies:	
цетуксимаб cetuximab	70–90
панитумумаб panitumumab	79–90
нецитумумаб necitumumab	15–65
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR: EGFR tyrosine kinase inhibitors:	
гекитиниб gefitinib	37–66
эрлотиниб erlotinib	73–80
лапатиниб lapatinib	28–45
вандетаниб vandetanib	46
афатиниб afatinib	89–90
осимертиниб osimertinib	34–41
нератиниб neratinib	18
дакомитиниб dacomitinib	68–100

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.

Рис. 2. Ксероз кожи, развившийся на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом

Fig. 2. Xerosis of the skin that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab

к более тяжелому течению данного ДНЯ [23, 39]. При-соединение вторичной инфекции (*Staphylococcus aureus*) при ксерозе характеризуется развитием экссудативно-го кожного процесса с формированием корочек жел-того цвета. Реже отмечаются вирусные инфекции кожи [23]. Вследствие ксероза у более чем одной трети

Рис. 3. Трещины кожи пальцев рук, возникшие на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом
Fig. 3. Skin fissures of the fingers that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab

пациентов отмечаются трещины кожи [39]. Наиболее частая локализация — дистальные фаланги пальцев рук и ног, область межфаланговых суставов пальцев рук, ладони и подошвы (рис. 3). Как правило, трещины имеют умеренную степень тяжести, однако зачастую сопровождаются болезненностью и присоединением вторичной инфекции, что требует проведения активного восстановительного лечения.

Систематический обзор и метаанализ, проведенные С. J. Ensslin и соавт., показали высокий риск развития кожного зуда у пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию. При этом наиболее часто (в 22,7 % случаев) зуд тяжелой степени был связан с назначением ингибиторов EGFR — гефитиниба, цетуксимаба, панитумумаба и эрлотиниба [40].

Паронихии и пиогенная гранулема. Паронихии развиваются, как правило, через 3 мес от начала терапии ингибиторами EGFR [3, 5, 23, 38]. Клиническая картина характеризуется острыми воспалительными изменениями околоногтевых валиков пальцев кистей и стоп: отмечаются гиперемия, локальная гипертермия, отечность, возможно формирование серозного отделяемого [30, 38] (рис. 4).

У большей части пациентов паронихии сопровождаются выраженной болезненностью, что приводит к функциональному ограничению и снижению качества жизни. В 25 % случаев отмечается присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции: формируется гнойное отделяемое, появляется пульсирующая и «распирающая» боль в области пораженно-

Рис. 4. Паронихии, возникшие на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста: а — на фоне терапии цетуксимабом; б — на фоне терапии панитумумабом

Fig. 4. Paronychia that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: a — during therapy with cetuximab; б — during therapy with panitumumab

го околоногтевого валика [23, 30]. Данные изменения являются показанием к проведению бактериологического и микологического исследований [5]. Традиционно степень тяжести паронихий оценивается в соответствии с CTCAE-NCI v5.0. В 2019 г. Р.Н. Но и соавт. предложили новую 4-балльную шкалу, с помощью которой можно оценить степень покраснения, отека, наличие отделяемого и формирования грануляционной ткани при лекарственно-индуцированных паронихиях [20].

Пиогенная гранулема клинически представляет собой доброкачественную сосудистую пролиферацию в области боковых складок ногтей [25, 30] и характеризуется формированием экссудативной грануляционной ткани, легко кровоточащей при контакте [38] (рис. 5). В отличие от паронихий, пиогенные гранулемы требуют лечения и после отмены ингибиторов EGFR [41].

Гипертрихоз, трихомегалия. Гипертрихоз и трихомегалия являются класс-специфическими изменениями волос на фоне терапии ингибиторами EGFR. Гипертрихоз представляет собой избыточный рост волос на любом участке тела (рис. 6).

Трихомегалия является наиболее частой формой гипертрихоза и представляет собой чрезмерный рост ресниц с изменением их структуры: ресницы значительно удлиняются, утолщаются, становятся жесткими и вьющимися (рис. 7) [23, 30, 38]. Осложнениями данной патологии являются конъюнктивит и кератоконъюнктивит, связанные как с механическим раздражением, так и с формирующейся ксерофтальмией [42, 43]. Возможно усиление роста волос на лице: в области верхней губы, подбородка, щек и носа [23, 30, 38].

Рис. 5. Пиогенная гранулема, развившаяся на фоне терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста цетуксимабом и панитумумабом

Fig. 5. Pyogenic granuloma developed during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors cetuximab and panitumumab

Рис. 6. Гипертрихоз в области кожи носа, верхней и нижней губы, подбородка на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста панитумумабом

Fig. 6. Hypertrichosis of the skin of nose, upper and lower lips, chin that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor panitumumab

Рис. 7. Трихомегалия ресниц на фоне терапии ингибитором рецептора эпидермального фактора роста панитумумабом

Fig. 7. Trichomegaly of eyelashes that occurred during therapy with epidermal growth factor receptor panitumumab

Профилактика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

До начала противоопухолевого лечения ингибиторами EGFR пациентам должны быть даны рекомендации по базовому уходу за кожей (табл. 3).

С учетом высокой частоты развития акнеподобной сыпи и ксероза всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, следует проводить профилактическое лечение дНЯ, начиная с 1-го дня противоопухолевой терапии. В соответствии с рекомендациями Российского общества клинических онкологов RUSSCO (2020), больным рекомендовано использование увлажняющих кремов 1 раз в сутки (утром) ежедневно, 1 %-ной гидрокортизоновой мази для кожи лица, рук, ног, шеи, спины и груди. На открытые участки тела перед выходом на улицу в холодное время года (осень — весна) следует наносить солнцезащитное средство с фильтром (SPF >20, PPD >1/3 SPF). Системная профилактическая терапия включает применение доксициклина в дозе 100 мг 1 раз в сутки [29].

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии ESMO (2020), в протоколы профилактического лечения включен доксициклин моногидрат (в дозе 100 мг 2 раза в сутки) или миноциклин (в дозе 100 мг 1 раз в сутки). В случае непереносимости указанных препаратов рекомендовано назначение цефалоспоринов 1-го поколения, в частности цефадроксила (в дозе 500 мг 2 раза в сутки) или триметоприма/сульфаметоксазола (в дозе 160/800 мг 2 раза в сутки). При этом назначение топических глюкокортикостероидных препаратов (тГКС) слабой потенции на кожу лица, груди и спины (гидрокортизон 2,5 %, аклометазон 0,05 % — 2 раза в сутки) не рассматривается как обязательное и остается на выбор лечащего врача, поскольку их эффективность в качестве

Таблица 3. Рекомендации по базовому уходу за кожей для пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста [4, 5, 29]

Table 3. Recommendations for basic skin care for patients receiving targeted antitumor therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors [4, 5, 29]

Мера ухода за кожей Skin care principle	Комментарии Comments
Использование липидовосполняющих средств, не содержащих отдушек и спиртов Use over the counter moisturizers without perfume and alcohols	Ежедневно 2 раза в сутки Daily 2 times a day
Использование солнцезащитных средств с SPF30+, ношение головных уборов и одежды, максимально закрывающих кожу от воздействия солнечных лучей Use sunscreen with an SPF30+, wear hats, clothes that cover most of your skin	Ежедневно при умеренном и высоком ультрафиолетовых индексах. Обновлять солнцезащитное средство каждые 3–5 ч Daily, if UV-index is medium/high. Re-apply sunscreen every 3–5 hours
Водные процедуры Water procedures	Продолжительность процедуры должна составлять не более 10 мин. Желательно, чтобы температура воды была не выше 36–37 °C The duration of the procedure should be no more than 10 minutes. It is desirable that the water temperature is no higher than 36–37 °C
Очищение кожи Skin cleansing	Использовать мягкие средства (дерматологические мыла, дерматокосметические гели/масла для душа для сухой кожи, не содержащие спирт, отдушки и красители) Use soft cleansers (dermatologic soaps, shower gels/shower oil for dry skin, without alcohol, fragrance and coloring additives)
Защита кожи рук Hand protection	Обязательно защищать кожу рук перчатками при выполнении бытовых работ. Wear gloves performing household duties. Избегать травматизации околоногтевых валиков/ногтевых пластин, не проводить обрезной маникюр/педикюр, осуществлять деликатный уход за околоногтевыми валиками и ногтевыми пластинами пальцев кистей и стоп, своевременно корректировать длину ногтевых пластин. Avoid traumatization of periungual skin/nail plate, do not trim cuticle, delicate care for nailfolds and nail plates, trim nails regularly. Допускается использование декоративного лака, но не гель-лаков, рекомендуется исключить наращивание ногтей Nail polish is allowed, except for gel polish. Avoid nail extensions
Защита кожи стоп Foot protection	Носить удобную обувь, желательно на полразмера больше Footwear should be comfortable, preferably a half size up than usual shoes

профилактических препаратов остается сомнительной [5].

Важно отметить, что профилактическое лечение дНЯ позволяет уменьшить интенсивность кожных токсических реакций и снизить частоту реакций III степени тяжести и выше, но не предотвращает их развитие [4, 5, 29].

Лечение дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

При развитии дНЯ на фоне профилактических мер рекомендовано назначение полноценного сопроводительного лечения в соответствии с их клинической формой и степенью тяжести.

Акнеподобная сыпь. При проведении сопроводительного лечения акнеподобной сыпи наибольшую

эффективность показывают комплексные схемы, включающие системное и наружное лечение [7].

Системная терапия предполагает использование антибактериальных препаратов группы тетрациклинов — доксицилина моногидрата (в дозе 100 мг 2 раза в сутки), миноциклина гидрохлорида (в дозе 100 мг 1 раз в сутки). В соответствии с рекомендациями Международного общества по поддерживающей терапии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC, 2011), RUSSCO (2020) и ESMO (2021), данные препараты назначаются в непрерывном режиме. Минимальная длительность курса лечения должна составлять 6 нед [4, 5, 29]. Е.А. Шатохина разработала интермиттирующую схему системной терапии при развитии акнеподобной сыпи, возникающей на фоне терапии моноклональными антителами к EGFR: антибактериальный препарат назначается с 3-го дня таргетной

терапии на 7 дней с 7-дневным перерывом и возобновлением 7-дневных курсов начиная с 3-го дня после каждого последующего введения моноклональных антител. Данная схема показала высокую эффективность и хорошую переносимость, а также позволяет снизить фармакологическую нагрузку онкологических пациентов [9]. Протоколы сопроводительного лечения MASCC (2011) и ESMO (2021) также включают низкие дозы системных ретиноидов (изотретиноина в дозе 20–30 мг/сут). Однако назначение данных препаратов может усугубить течение ксероза кожи, паронихий и пиогенных гранулем. Одномоментное применение тетрациклиновых антибактериальных препаратов и изотретиноина повышает риск развития отека головного мозга [4, 5].

В рекомендациях ESMO (2021) и RUSSCO (2020) при развитии акнеподобной сыпи III степени системное лечение данного дНЯ также включает назначение короткого курса системных глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) на фоне отмены ингибитора EGFR: преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут на 7 дней с последующей деэскалацией дозы на протяжении 4–6 нед (ESMO, 2021), бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,053 г бетаметазона динатрия фосфата) внутримышечно на 2-е и 3-и сутки после введения таргетного препарата (RUSSCO, 2020) [5, 29]. Однако в рекомендациях ESMO подчеркивается, что на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность схемы лечения системными ГКС [5].

Наружная терапия включает назначение тГКС слабой/средней силы, топических антибактериальных (эритромицин, клиндамицин, мупироцин, бацитрацин и неомицин) и противомикробных (метронидазол) препаратов [4, 5, 29]. Высокую эффективность показывает схема наружного лечения, включающая гель с метронидазолом 1 % и комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1 % и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2 % [9]. К альтернативным препаратам при лечении акнеподобной сыпи относятся топические ингибиторы кальциневрина — пимекролимус и такролимус. Однако в протоколах сопроводительной терапии данного дНЯ (последние рекомендации ESMO, 2021) подобные препараты отсутствуют [4, 5, 29]. Согласно нашему опыту, топические ингибиторы кальциневрина оказывают менее выраженный эффект, чем тГКС. При их использовании могут развиваться нежелательные явления в виде покраснения и жжения, что может усугубить субъективные ощущения пациентов. Топические ретиноиды и препараты, содержащие бензоилпероксид, не рекомендуется применять в связи с их обезвоживающим и раздражающим эффектом [44, 45].

Ксероз кожи, трещины. В основе лечения ксероза легкой или средней степени тяжести лежит использование увлажняющих кремов и мазей без ароматизато-

ров, спиртов и других потенциальных раздражителей. Рекомендуется отдавать предпочтение препаратам с жирной основой, допускается наличие в составе мочевины и коллоидной овсянки [23, 45]. Жирные лекарственные формы стоит с осторожностью использовать на коже лица, груди, участках с повышенным оволосением из-за риска закупорки устья сально-волосяных фолликулов с формированием фолликулита [23]. При развитии экзематозных реакций показано назначение тГКС слабой/средней силы короткими курсами [23, 45].

При лечении трещин назначаются жирные увлажняющие кремы, в том числе на основе оксида цинка. Использование антисептических растворов снижает риск присоединения вторичной инфекции. Цианоакрилатные препараты, гидроколлоидные повязки позволяют герметизировать трещины, что способствует облегчению боли, ускорению заживления и предотвращению инфицирования [23, 41]. При выраженной болезненности, длительном существовании трещин хороший терапевтический эффект наблюдается при назначении комбинированной мази, содержащей офлоксацин 1 %, метилурацил 4 % и лидокаин 3 %.

Кожный зуд. При развитии зуда на фоне терапии ингибиторами EGFR важно провести тщательный сбор анамнеза, осмотр и оценку степени тяжести дНЯ. Поскольку кожный зуд часто ассоциирован с другими кожными токсическими реакциями, их коррекция в большинстве случаев приводит к его уменьшению/полному прекращению. Необходимо обращать внимание пациентов на важность базового увлажнения кожи при зуде. В клинических рекомендациях MASCC (2011) и ESMO (2021) также рекомендовано использовать тГКС средней/высокой потенции, лосьоны и кремы, содержащие мочевину и полидоканол [4, 5]. Наиболее часто для облегчения симптомов зуда назначают антигистаминные препараты. В качестве стартовой системной терапии зуда, которая имеет наибольшую выраженность в дневное время, рекомендуется использовать антигистаминные препараты 2-го поколения и их метаболиты (цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин). Для пациентов, страдающих зудом в ночное время, подойдут антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, гидроксизин) [4, 5].

В то же время препараты 1-го поколения должны назначаться с осторожностью, особенно пожилым пациентам: невысокая селективность действия, способность проникать через гематоэнцефалический барьер могут привести к развитию таких побочных эффектов, как выраженный седативный эффект, сухость во рту, обструкция дыхательных путей, увеличение частоты сердечных сокращений, нарушение зрения, задержка мочи, констипация. Противосудорожные препараты — агонисты гамма-аминомасляной кислоты (прегабалин, габапентин) — снимают симптомы зуда у большинства пациентов. В частности, было высказано

предположение, что механизм противозудного действия прегабалина связан с центральным действием препарата на μ -опиоидные рецепторы и снижением высвобождения кальцитонин-генрегулирующего пептида в области периферических нейронов [46]. Противозлептические средства следует назначать только при отсутствии эффекта на фоне антигистаминных препаратов в сочетании с лечением, направленным на купирование других дНЯ. При сохранении тяжелого распространенного зуда возможно назначение системных ГКС (0,5–2 мг/кг/сут) коротким курсом [5].

Паронихии и пиогенная гранулема. Лечение паронихий и пиогенных гранулем направлено на уменьшение активности воспалительного процесса, устранение избыточной грануляционной ткани, предотвращение вторичного инфицирования. Согласно последним рекомендациям RUSSCO (2020), ESMO (2021), системная терапия включает назначение противовоспалительных доз доксициклина моногидрата, наружное лечение основывается на использовании антисептических растворов (хлоргексидина, повидона йода 2–5 %), аппликаций препаратов на основе нитрата серебра [5, 29]. При наличии гнойного отделяемого рекомендовано проведение бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам и коррекции проводимой терапии по его результатам. В лечении персистирующих паронихий и пиогенных гранулем, сопровождающихся болезненностью, присоединением вторичной бактериальной флоры, хорошо зарекомендовала себя комбинированная мазь, содержащая офлоксацин 1 %, метилурацил 4 % и лидокаин 3 %. Исследования P. Sollena и соавт. и C.F. Yen и соавт. показали высокую эффективность топических β -блокаторов при лечении паронихий и пиогенных гранулем на фоне терапии ингибиторами EGFR: геля тимолола 0,5 % 2 раза в сут под окклюзионные повязки, офтальмологического раствора бетаксолола 0,25 % 1 раз в сут [47, 48]. Предполагаемый механизм действия заключается в благоприятном влиянии ингибирования β -адренергических рецепторов на процессы регенерации [48, 49]. Однако V. Sibaud и соавт. указывают на достаточно низкую эффективность геля с тимололом 0,5 % 2 раза в сутки. По результатам ретроспективного исследования лишь у 15 % пациентов отмечалось полное разрешение высыпаний, у 46 % наблюдалось частичное улучшение кожного процесса, у 39 % положительная динамика отсутствовала. В то же время авторы отмечают благоприятный профиль безопасности препарата, что делает его перспективным для лечения паронихий и пиогенных гранулем, но требует проведения дальнейших исследований и, возможно, модификации схем назначения [50]. В опубликованной серии клинических случаев L. Panariello и соавт. проводили лечение паронихий и пиогенных гранулем на фоне ингибиторов EGFR с использованием фотодинамической терапии

с 5-аминолевуленовой кислотой (АЛА-ФДТ) (3 курса с частотой 1 раз в 3 нед). Полученные результаты свидетельствуют о том, что АЛА-ФДТ может рассматриваться в качестве альтернативного метода лечения паронихий и пиогенных гранулем: по окончании 3 курсов у 41 % пациентов отмечалось полное их разрешение, у 45 % – улучшение течения дНЯ. Положительного эффекта не удалось достичь лишь в 14 % случаев [51]. Несмотря на то что паронихии могут быть клинически сходны с вросшим ногтем, оперативное лечение зачастую не дает желаемого клинического эффекта и рекомендовано исключительно при паронихиях/пиогенных гранулемах II–III степени тяжести, сопровождающихся критическими субъективными ощущениями [5, 23].

Гипертрихоз, трихомегалия. На сегодняшний день отсутствуют терапевтические препараты, способные корректировать дНЯ, касающиеся волос. Избыточные волосы подлежат щадящей эпиляции. При трихомегалии ресницы укорачиваются каждые 2–4 нед. Появление дискомфорта в глазах является показанием к проведению консультации врача-офтальмолога [4, 5, 23].

Заключение

Несмотря на более чем 15-летний опыт назначения таргетных противоопухолевых препаратов группы ингибиторов EGFR и высокую частоту развития ассоциированных с ними дНЯ, коррекция данных побочных эффектов остается актуальной междисциплинарной проблемой. Развитие кожных токсических реакций не только снижает качество жизни онкологических пациентов, но и может отрицательно влиять на режим противоопухолевой терапии, что было продемонстрировано в исследовании S.L. Woone и соавт.: в связи с возникновением дНЯ 32 % медицинских специалистов вынуждены были полностью прекратить лечение ингибиторами EGFR, а 60 % – снизить дозу таргетных препаратов на 10–50 % [7]. При этом, по данным опроса, лишь 8 % врачей направляли своих пациентов на консультацию к дерматовенерологам. Сопроводительное лечение не только улучшает качество жизни больных, их приверженность проводимой противоопухолевой терапии, но и снижает тяжесть развивающихся дНЯ, минимизирует необходимость деэскалации дозы/отмены таргетного препарата. Таким образом, тесное междисциплинарное сотрудничество онкологов и дерматовенерологов является ключом к успешному ведению пациентов, получающих ингибиторы EGFR.

В основе большинства разработанных схем восстановительного лечения кожных токсических реакций лежит назначение пероральных антибактериальных препаратов и тГКС. Непрерывный прием антибактериальных препаратов повышает общую фармакологическую нагрузку и риск развития антибиотикорезистентности у онкологических пациентов, а длительное использование тГКС потенциально может привести к возникновению

как местных, так и системных побочных эффектов. Разработанные схемы интермиттирующей системной терапии акнеподобной сыпи позволяют уменьшить длительность применения антибактериальных препаратов и не уступают стандартным непрерывным схемам [29, 35].

В то же время поиск эффективных схем наружного лечения, не предполагающих использования тГКС, и разработка оптимизированных схем комплексной терапии кожных токсических реакций, несомненно, остаются важной научной и практической задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0.
2. International Agency for Research on Cancer – Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0.
3. Seebacher N.A., Stacy A.E., Porter G.M. et al. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):156. DOI: 10.1186/s13046-019-1094-2.
4. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079–95.
5. Lacouture M.E., Sibaud V., Gerber P.A. et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32(2):157–70. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
6. Peuvrel L., Bachmeyer C., Reguiat Z. et al. Semiology of skin toxicity associated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Support Care Cancer* 2012;20(5):909–21. DOI: 10.1007/s00520-012-1404-0.
7. Boone S.L., Rademaker A., Liu D. et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72(3–4):152–9. DOI: 10.1159/000112795.
8. Rosen A.C., Case E.C., Dusza S.W. et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(4):327–33. DOI: 10.1007/s40257-013-0021-0.
9. 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. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(20):157–64. (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.
10. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. et al. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012;78(1):8–15. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.06.009.
11. Liu H.B., Wu Y., Lv T.F. et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e55128. DOI: 10.1371/journal.pone.0055128.
12. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803–12. DOI: 10.1038/nrc1970.
13. Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E. et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol* 1990;94(6):742–8. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12874601.
14. Nanney L.B., Magid M., Stoscheck C.M., King L.E. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984;83(5):385–93. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12264708.
15. Han S.S., Lee M., Park G.H. et al. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. *Br J Dermatol* 2010;162(2):371–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09536.x.
16. Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holcmann M. et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013;5(199):199ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005886.
17. Busam K.J., Capodici P., Motzer R. et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1169–76. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x.
18. Galimont-Collen A.F., Vos L.E., Lavrijssen A.P. et al. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.016.
19. Nardone B., Nicholson K., Newman M. et al. Histopathologic 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.
20. Ho P.H., Lin I.C., Yang X. et al. Using a novel scoring system for paronychia related to oncologic treatments (SPOT) for assessing paronychia severity and its correlation with pain index and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2019;33:204–12. DOI: 10.1111/jdv.15121.
21. Gerber P.A., Kukova G., Bühren B.A., Homey B. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011;222(2):144–7. DOI: 10.1159/000323001.
22. Miettinen P.J., Berger J.E., Meneses J. et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 1995;376(6538):337–41. DOI: 10.1038/376337a0.
23. Segaut S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor

- inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16(9):1425–33. DOI: 10.1093/annonc/mdi279.
24. Gerber P.A., Buhren B.A., Cevikbas F. et al. Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(1):163–5. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.023.
25. Bragado R., Bello E., Requena L. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. *Acta Derm Venereol* 1999;79:422–5. DOI: 10.1080/000155599750009834.
26. Perrotte P., Matsumoto T., Inoue K. et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999;5(2):257–65.
27. Murillas R., Larcher F., Conti C.J. et al. Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure. *EMBO J* 1995;14(21):5216–23.
28. Threadgill D.W., Dlugosz A.A., Hansen L.A. et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995;269(5221):230–4. DOI: 10.1126/science.7618084.
29. 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: практические рекомендации RUSSCO #3s2 2020;10(42):88–101. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations on the management of dermatologic adverse events in patients, treated with targeted anticancer drugs. *Zlokachestvennyye opuholi. prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO #3s2* 2020;10(42):88–101. (In Russ.)]. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-42.pdf>.
30. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6(7):491–500. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70243-6.
31. Lynch T.J., Kim E.S., Eaby B. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12(5):610–21. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
32. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С., Носикова П.Г. Акнеподобная сыпь — дерматологическое нежелательное явление терапии моноклональными антителами к EGFR. *Фарматека* 2020;27(8):56–60. DOI: 10.18565pharmateca.2020.8.56-60.
33. Shatokhina E.A., Kруглова L.S., Polonskaia A.S., Nosikova P.G. Acneiform rash — dermatologic adverse event in the therapy with anti-EGFR monoclonal antibodies. *Pharmateca = Pharmateca* 2020;27(8):56–60. (In Russ.)]. DOI: 10.18565pharmateca.2020.8.56-60.
34. Bonner J.A., Ang K. More on severe cutaneous reaction with radiotherapy and cetuximab. *N Engl J Med* 2007;357(18):1872–3. DOI: 10.1056/NEJMc076359.
35. Bernier J., Bonner J., Vermorken J.B. et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19(1):142–9. DOI: 10.1093/annonc/mdm400.
36. Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L. et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2350–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2280.
37. Bigot F., Boudou-Rouquette P., Arrondeau J. et al. Erlotinib pharmacokinetics: a critical parameter influencing acute toxicity in elderly patients over 75 years-old. *Invest New Drugs* 2017;35(2):242–6. DOI: 10.1007/s10637-016-0400-5.
38. Jatoti A., Green E.M., Rowland K.M. et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology* 2009;77(2):120–3. DOI: 10.1159/000229751.
39. Osio A., Mateus C., Soria J.C. et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009;161(3):515–21. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x.
40. Tsimboulis S., Merikas I., Karapanagiotou E.M. et al. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer* 2009;10(2):106–11. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.013.
41. Ensslin C.J., Rosen A.C., Wu S., Lacouture M.E. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):708–20. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.038.
42. Hu J.C., Sadeghi P., Pinter-Brown L.C. et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):317–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.09.005.
43. Melichar B., Nemcová I. Eye complications of cetuximab therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16(5):439–43. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00763.x.
44. Lacouture M.E., Lai S.E. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155(4):852–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07452.x.
45. 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.
46. Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062.
47. Porzio G., Aielli F., Verna L. et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(5):397–8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.07.006.
48. Sollena P., Mannino M., Tassone F. et al. Efficacy of topical beta-blockers in the management of EGFR-inhibitor induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions: case series and review of the literature. *Drugs Context* 2019;8:212613. DOI: 10.7573/dic.212613.
49. Yen C.F., Hsu C.K., Yang H.S. et al. Treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced severe paronychia with pyogenic granuloma-like lesions with topical betaxolol: an open-label observation study. *Int J Dermatol* 2020;59(3):326–32. DOI: 10.1111/ijd.14730.
50. Denda M., Fuziwar S., Inoue K. Beta2-adrenergic receptor antagonist accelerates skin barrier recovery and reduces epidermal hyperplasia induced by barrier disruption. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):142–8. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12310.x.
51. Sibaud V., Casassa E., D'Andrea M. Are topical beta-blockers really effective “in real life” for targeted therapy-induced paronychia. *Support Care Cancer* 2019;27(7):2341–3. DOI: 10.1007/s00520-019-04690-8.
52. Panariello L., Donnarumma M., Cinelli E., Fabbrocini G. Case series showing the efficacy of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for epidermal growth factor receptor inhibitor-induced paronychia and pyogenic granuloma-like lesions. *Br J Dermatol* 2019;180(3):676–7. DOI: 10.1111/bjd.17270.

Вклад авторов

А.С. Полонская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Е.А. Шатохина: написание текста статьи, редактирование статьи;

Л.С. Круглова: научное редактирование.

Authors' contributions

A.S. Polonskaia: reviewing publications on the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

E.A. Shatokhina: article writing and editing;

L.S. Kruglova: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Полонская / A.S. Polonskaia: <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

Е.А. Шатохина / E.A. Shatokhina: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Л.С. Круглова / L.S. Kruglova: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

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.

Статья поступила: 01.11.2021. **Принята к публикации:** 22.11.2021.

Article submitted: 01.11.2021. **Accepted for publication:** 22.11.2021.