

Дерматологические реакции, обусловленные действием противоопухолевых препаратов — ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста

Е.В. Орлова, О.Ю. Олисова, Л.Ю. Севидова, Н.Г. Кочергин

Кафедра кожных и венерических болезней им В.А. Рахманова (зав. — проф. О.Ю. Олисова) ГБУО ВПО Первого МГМУ им И.М.Сеченова Минздрава России, Москва

Приведены данные литературы сведения о современных противоопухолевых препаратах, действующих как ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста, с чем связаны их неизбежные побочные реакции в виде кожной токсичности. Даны принципы терапевтических подходов к таким реакциям и приводится собственное наблюдение случая.

Ключевые слова: ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста, кожная токсичность

DERMATOLOGICAL REACTIONS CAUSED BY ANTITUMOR DRUGS — EGFR INHIBITORS

E. V. Orlova, O. Yu. Olishova, N. G. Kochergin, L. Yu. Sevidova

V.A.Rakhmanov Department of Skin and Sexually-Transmitted Diseases, I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Published data on modern antitumor drugs, acting as epidermal growth factor receptor inhibitors, are presented. Their inevitable side effects — skin toxicity — are explained by their nature. Therapeutic approaches to management of these reactions are discussed and a clinical case is presented.

Key words: epidermal growth factor receptor inhibitors, skin toxicity

Современные успехи в терапии солидных опухолей связаны с появлением таргетных препаратов (действие препарата избирательное — клетка мишень), которые имеют более благоприятный профиль безопасности в сравнении с обычными цитостатиками, однако использование таких препаратов, в частности ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) оказалось тесно связанным с появлением новых типов побочных реакций. Эти проявления обусловлены как особенностями химического строения препарата, так и тем, что все известные онкологические мишени представлены и на нормальных клетках организма хозяина, и могут также повреждаться в процессе лечения.

Современные исследования биологии опухолевых клеток доказали, что их пролиферация частично обусловлена мембранными рецепторами и факторами роста, обнаруженными в организме. Экспрессия рецепторов EGFR с высокой частотой определяется на опухолевых клетках при раке толстой кишки, легкого, головы и шеи. Лигандами EGFR наиболее часто являются ростовые факторы EGF и TGF- α , а также амфирегулин, эпирегулин, HB-EGF и β -целлюлин. Они взаимодействуют с рецептором, вызывая его деминерализацию, активацию тиразинкиназы во внутриклеточном домене с последующим аутофосфорилированием рецептора и инициацией каскадов сигнальной трансдукции, участвующих в процессе

пролиферации и опухолевой прогрессии (активация инвазии, метастазирования, включение антиапоптотических механизмов) [1, 2].

В настоящее время существует две группы препаратов, блокирующих EGFR-сигнальный путь: 1-я включает моноклональные антитела (МКА) панитумумаб и цетуксимаб, которые связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора и "занимают" место лиганда; 2-я — ингибиторы тирозинкиназы (гифитиниб, эрлотиниб), блокирующие процесс фосфорилирования в тирозинкиназном домене.

EGFR экспрессируется на поверхности (рис. 1) нормальных клеток эпидермиса и фолликулярных кератиноцитов, эпителия сальных и эккринных желез, антигенпредставляющих дендритных клеток, различных клеток соединительной ткани [3].

Он играет важную роль в нормальном развитии и физиологии клеток эпидермиса и верхних слоев волосяного фолликула.

При проведении терапии препаратами — ингибиторами EGFR-рецепторов, развивается поражение придатков кожи различного характера (рис. 2) — синдром кожной токсичности [3—6], патогенез которого до конца не изучен, однако показана статистически значимая взаимосвязь между выраженностью кожной токсичности и эффективностью проводимой противоопухолевой терапии. Степень выраженности кожной токсичности коррелировала с увеличением эффек-

Сведения об авторах:

Орлова Екатерина Вадимовна — кандидат мед. наук (kolip7@mail.ru); Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор (olisovalga@mail.ru); Севидова Людмила Юрьевна — кандидат мед. наук; Кочергин Николай Георгиевич — доктор мед. наук, профессор (nkocha@yandex.ru).

тивности специфической терапии, общей выживаемостью онкологических больных и выживаемостью без прогрессирования болезни. Таким образом, можно предположить, что появление признаков поражения кожи является своеобразным маркером эффективности блокады EGFR-рецепторов опухоли у конкретного больного [7].

Несмотря на выраженную эффективность лечения анти-EGFR МКА, развитие синдрома кожной токсичности, недостаточная его коррекция может приводить к неоправданным задержкам и перерывам в терапии или отказу от специфической терапии опухоли.

Описано несколько групп дерматологических реакций, связанных с ингибированием EGFR [8, 9]: акнеформные высыпания, гиперпигментация, сухость кожи и слизистых оболочек, трещины с развитием экзематизации, кожный зуд, паронихии, трихомегалия и гипертрихоз.

Для оценки степени тяжести данных осложнений в настоящее время используется классификация, разработанная National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) и принятая международным европейским обществом химиотерапевтов (European Society for Medical Oncology, ESMO), подразделяющая все проявления на четыре степени тяжести (см. таблицу) [10].

Результаты многочисленных исследований говорят о том, что кожная токсичность любой степени тяжести регистрируется у почти 100% пациентов и наиболее часто представлена эритемой (100%), в сочетании с акнеформными высыпаниями (95%), сухостью кожных покровов и слизистых (79%), паронихиями (58%) и гиперпигментацией (37%).

Сроки появления тех или иных вариантов кожной токсичности так же переменны (рис. 3) [11].

Акнеформный дерматит, как правило, развивается в первые недели анти-EGFR-терапии, нередко сразу же после первого применения препарата, и исчезает после прекращения лечения. Наиболее часто высыпания локализуется на лице, верхней трети грудной клетки и спине. В редких случаях кожная сыпь может сопровождаться развитием инфекционных осложнений (рис. 4).

Сухость кожи, экзематиподобные высыпания и трещины развиваются через 1—2 мес от начала специфической терапии, вначале на месте акнеформных высыпаний появлялась выраженная сухость кожи или экзематизация,

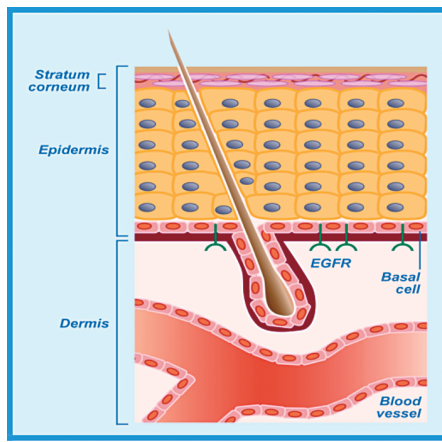


Рис. 1. Экспрессия EGFR и его роль в физиологии кожи [3].

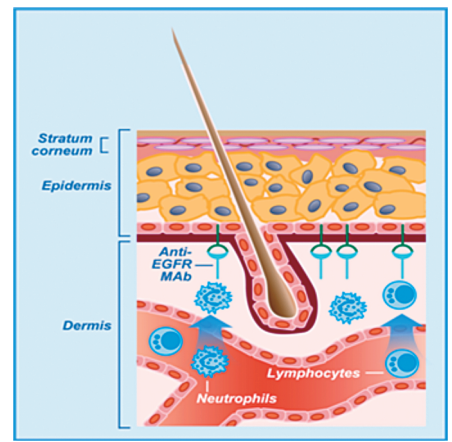


Рис. 2. Патогенез кожной токсичности при использовании анти-EGFR МКА [3].

затем на фоне сухой кожи образовывались глубокие, болезненные трещины. Чаще всего поражается кожа кистей и стоп.

Паронихии появляются через 4—8 нед терапии и клинически не отличаются от таковых при банальных инфекционных процессах: возникает воспалительная реакция в области ногтевых валиков пальцев рук и ног. Крайне редко появляется гнойное или гнойнонекротическое отделяемое (рис. 5, 6).

Все вышеперечисленные кожные реакции являются временными и очень редко угрожают жизни больного, но могут вызвать психологический и эмоциональный дискомфорт у пациента и ограничить его повседневную активность. Проведение своевременной профилактики и симптоматической коррекции описанных осложнений позволяют уменьшить степень их выраженности и сделать лечение более комфортным, что делает важным взаимодействие врача-онколога и дерматолога [12—15].



Рис. 3. Изменение проявления кожной токсичности в зависимости от длительности анти-EGFR-терапии [11].

Определение степени токсичности по классификации NCI-CTC [10]

Симптом	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Сухая кожа	Площадь поражения тела менее 10%, не ассоциируется с эритемой или кожным зудом	Площадь поражения тела 10—30%, ассоциируется с эритемой или кожным зудом; ограничение активности по шкале оценки способности к самообслуживанию	Площадь поражения тела более 30%, ассоциируется с кожным зудом; ограничение элементарных навыков самообслуживания	—
Паронихия	Отек ногтевого валика или эритема, повреждение кутикулы	Показана местная терапия; рекомендовано назначение пероральных лекарственных препаратов (антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты); отек ногтевого валика или эритема с болью; ассоциируется с расслоением и отслойкой ногтевой пластины; ограничение активности по шкале оценки способности к самообслуживанию	Показано хирургическое вмешательство или внутривенно антибиотикотерапия; ограничение элементарных навыков самообслуживания	—
Кожный зуд	Слабо-выраженный или локализованный, показана местная терапия	Выраженный или распространенный; периодический; кожные поражения в связи с расчесыванием (т.е. отек, появление папул, царапин, лихенизация, мокнутие/образование корочек); показано назначение пероральных лекарственных препаратов; ограничение активности по шкале оценки способности к самообслуживанию	Выраженный или распространенный; постоянный; ограничение элементарных навыков самообслуживания или нарушение сна; показано назначение кортикостероидов или пероральной иммуносупрессивной терапии	—
Акнеформная сыпь	Папулы и/или пустулы, площадь поражения тела менее 10%, может ассоциироваться или не ассоциироваться с кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела 10—30%; может ассоциироваться или не ассоциироваться с кожным зудом или болезненностью; ассоциируется с психологическим воздействием; ограничение активности по шкале оценки способности к самообслуживанию	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела более 30%; может ассоциироваться или нет с кожным зудом или болезненностью; ограничение элементарных навыков самообслуживания; ассоциируется с суперинфекцией в месте поражения, требующей назначения пероральных антибиотиков	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела не ограничена; может ассоциироваться или нет с кожным зудом или болезненностью; ассоциируется с развитием распространенной суперинфекции, требующей назначения внутривенно антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

В международной практике пока не разработаны четкие стандарты ведения и коррекции данных пациентов, однако на основании результатов нескольких зарубежных исследований международным сообществом химиотерапевтов и онкологов были сформулированы определенные рекомендации для врачей и пациентов, сталкивающихся с проблемой кожной токсичности.

Перед началом лечения важно предупредить пациента о простых мерах профилактики: избегать травм, инсоляции, грубых моющих и чистящих средств, по возможности исключить макияж; использовать мягкие моющие средства, увлажнители и солнцезащитные кремы [16]. Для предотвращения паронихий необходимо избегать травм кутику-



Рис. 4. Больной В. Акнеформные высыпания на 10-е сутки после начала анти-EGFR-терапии.



Рис. 5. Больная П. Паронихии появившиеся через 1 месяц от начала анти-EGFR-терапии.

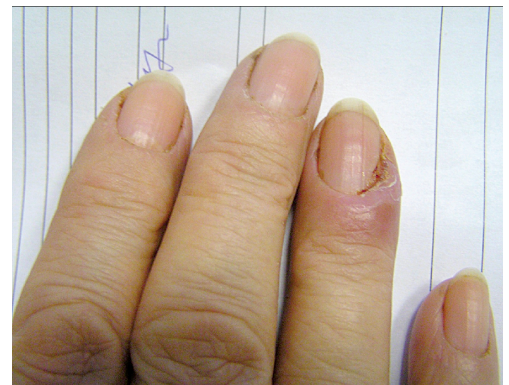


Рис. 6. Больная З. Паронихии возникшие на 6-й неделе анти-EGFR-терапии.



Рис. 7. Больной К. Колоректальный рак IV стадии, множественные метастазы печени и брыжейки.
 а — на 3-и сутки после первой инъекции панитумумаба;
 б — на 8-е сутки после первого введения панитумумаба.

лы, исключить обрезной маникюр и использование искусственных ногтей пластин, необходимо носить свободную удобную обувь, избегать взаимодействия раздражителей и химических веществ, горячих ванн для конечностей, пользоваться в быту хлопчато-бумажными перчатками и увлажняющими кремами [17, 18].

При развитии тяжелых проявлений, расцениваемых пациентом как "непереносимая дерматологическая реакция", следует временно приостановить проведение анти-EGFR-терапии. После уменьшения выраженности дерматологической реакции введение препарата возобновляют в дозе, равной 50% от исходной.

В случае развития акнеформного дерматита рекомендуется проведение следующих мероприятий:

- местные средства с антибиотиками (розамет крем, далацин гель, базирон гель или зинерит лосьон) при наличии легкой степени поражения;
- при умеренной и тяжелой степени поражения дополнительно внутрь назначается доксициклин;
- при инфицированных и гнойных осложнениях применяют левомеколь;
- для более активного подавления воспалительного процесса используются солевые компрессы;
- при появлении зуда используют пероральные антигистаминные препараты;
- местные кортикостероиды, используют как правило, кратковременно и в особенно тяжелых случаях (при длительном применении могут усилить сухость кожи);
- интенсивное местное лечение может подсушивать кожу, поэтому если угревая сыпь бледнеет, целесообразно перейти на увлажняющие кремы;
- при выраженном пиодермических процессах показана системная антибиотикотерапия.

При паронихиях рекомендовано:

- раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или кремов с антибиотиками;
- мази, содержащие антисептические, противогрибковые и кортикостероидные препараты (тридерм);
- нитрат серебра — в случае нагноения;
- пероральные тетрациклины (доксициклин);
- нестероидные противовоспалительные препараты;

- во всех случаях применения системной антибиотикотерапии необходимо согласование с химиотерапевтом.

При изменениях со стороны волос может быть рекомендован тримминг для коррекции усиленного роста волос (трихомегалия) или крем для удаления волос на лице, а также лазерная эпиляция.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной С., 57 лет, с диагнозом колоректального рака IV стадии, множественных метастаз печени и брыжейки. По поводу основного процесса пациента получала несколько стандартных курсов химиотерапии. В связи с ухудшением состояния химиотерапевтами было принято решение перейти на четвертую линию терапии, состоящей из приема панитумумаба 200 мг внутривенно 1 раз в 14 дней. На 3-и сутки после первого введения панитумумаба появились симптомы кожной токсичности в виде выраженного зуда в области кожи лица, верхней трети живота (рис. 7, а) и заднебоковых поверхностях голени. Спустя несколько часов в местах локализации зуда стала появляться эритема и папуло-пустулезные элементы, что сопровождалось болезненными ощущениями. Пустулы самостоятельно вскрывались с выделением беловатого гнойного секрета и последующим образованием эрозий и множественных корочек. Больного направили на консультацию в клинику кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. После сбора анамнеза и осмотра больного был выставлен диагноз синдрома кожной токсичности на фоне приема анти-EGFR препаратов 3-й степени тяжести. Тяжесть процесса определялась при помощи международной классификации NCA-СТС (см. таблицу).

Для коррекции данного состояния рекомендовано следующее лечение: эриус по 1 таблетке 1—2 раза в день; на кожу лица примочки раствора мирамистина 2 раза в день, 4 дня, эритромициновая мазь 2 раза в день 14 дней; на остальные участки эритромициновая мазь 2 раза в день, крем элоком 1 раз в день вечером.

Рекомендован также щадящий режим ухода за кожей (использование нейтральных гелей для мытья, исключение мочалки, жесткого полотенца, обрезного маникюра и педикюра).

На фоне проводимой терапии воспалительные явления регрессировали на 60% к 8-му дню (см. рис. 7, б).

Дальнейшая разработка профилактической и сочетанной терапии с целью минимизирования побочных дерматологических осложнений высокоэффективной противоопухолевой терапии представляется перспективным направлением ее совершенствования и позволит эффективно ее применять без выраженного ухудшения качества жизни больного.

REFERENCES [ЛИТЕРАТУРА]

1. Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 1999; 82(3): 241—50.
2. Weiner L.M. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J. Immunother.* 2006; 29(1): 1—9.
3. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6(10): 803—12.
4. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. Randomized, phase III study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *Eur. J. Cancer.* 2009; 7(Suppl. 3): abstr.10LBA.
5. Peeters M., Price T., Hotko Y. Randomized, phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur. J. Cancer.* 2009; 7(Suppl. 3): abstr. 14LBA.
6. Peeters M., Van Cutsem E., Siena S. et al. A phase 3, multicenter, randomized controlled trial of panitumumab plus best supportive care (BSC) vs BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. In: Program and abstracts of the 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. April 1—5 2006, Washington DC; Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: abstr. CP-1.
7. Mitchell E.P., Perez-Soler R., Van Cutsem E., Lacouture M.E. Clinical presentation and pathophysiology of EGFR dermatologic toxicities. *Oncology (Williston Park).* 2007; 21(11, Suppl. 5): 4—9.
8. Pilon M., Mailhot M., Comtois A. Evaluation of a protocol algorithm for the treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors-induced dermatologic side effects (Epiderm study). In: Presented at: 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. May 30—June 3, 2008; Chicago, IL. abstr. 20755.
9. Ocvirk J., Rebersek M. Managing cutaneous side effects with K1 vitamine creme reduces cutaneous toxicities induced by cetuximab. In: Presented at 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. May 30—June 3, 2008; Chicago, IL. abstr. 20750.
10. Activities of Daily Living. NCI-CTCAE V4.0. <http://ctep.cancer.gov>.
11. Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist.* 2006; 11(9): 1010—7.
12. Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearner H., Iannotti N., et al. Skin oxicity 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.
13. Elez E., Macarulla T., Tabernero J. Handling side-effects of targeted therapies: safety of targeted therapies in solid tumours. *Ann. Oncol.* 2008; 19(Suppl.7): vii146—52. doi: 10.1093/annonc/mdn476.
14. Bosch J., Abella L., Viudez A., Chopitea A., Rodriguez J., Rodriguez J., et al. Clinical impact on time to progression (TTP) of acneiform skin lesions in cetuximab-based regimens in colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(15, Suppl.): abstr. 15096.
15. O'Callaghan C.J., Tu D., Karapetis C.S., Au H.J., Moore M.J., Zalberg J.R., et al. The relationship between the development of rash and clinical and quality of life outcomes in colorectal cancer patients treated with cetuximab in NCIC CTG CO.17. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(15, Suppl.): abstr. 4130.
16. Humblet Y., Peeters M., Siena S., Hendlisz A., Neyns B., Sobrero A., et al. Association of skin toxicity severity with clinical outcomes and health-related quality of life with panitumumab. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (18, Suppl.): abstr. 4038.
17. Berlin J., Van Cutsem E., Peeters M., Hecht J.R., Ruiz R., Wolf M., et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(18, Suppl.): abstr. 4134.
18. Douillard J.Y., Cassidy J., Jassem J., Rivera F., Kocáková I., Rogowski W., et al. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting Proceedings. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15, Suppl., Pt 1): abstr. 3528. www.ejconline.com

Поступила 04.11.13

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.5-085.357:577.175.62

Тактика ведения пациентов со стероидочувствительными дерматозами

О. Ю. Олисова, Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Представлена характеристика стероидчувствительных дерматозов. Освещены современные данные о механизмах действия и классификации наружных глюкокортикостероидов. Приведены данные положительного клинического опыта применения бетаметазона дипропионата — Бетлибен® ("Ядран", Хорватия) при лечении стероидочувствительных дерматозов у детей и взрослых.

Ключевые слова: стероидчувствительные дерматозы, глюкокортикостероиды, механизм действия, классификация, бетаметазон дипропионата 0,05%, Бетлибен

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Белоусова Татьяна Алексеевна — кандидат мед. наук, доцент (belka-1147@mail.ru); Горячкина Мария Владимировна — кандидат мед. наук (ultra1147@mail.ru).