

Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)

Е.А. Шатохина^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-0238-6563, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Л.С. Круглова¹, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

А.С. Полонская¹, ORCID: 0000-0001-6888-4760, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Медицинский научно-образовательный центр; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10

Резюме

Введение. Дерматологические нежелательные явления (дНЯ) при назначении моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) развиваются в 50–90% случаев. Доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дНЯ и положительным терапевтическим эффектом ингибиторов EGFR. Низкая эффективность стандартных методов лечения дНЯ снижает приверженность к противоопухолевой терапии, приводит к изменению ее режима или полной отмене, что отражается на результатах лечения.

Цель. Сравнить эффективность стандартной и предложенных комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к EGFR.

Материалы и методы. 44 пациента с акнеподобной сыпью I–II степени тяжести были включены в 12-недельное исследование и распределены на три однородные группы: группа 1а получала лечение по стандартной схеме, группа 1б – комбинированное лечение в непрерывном режиме, группа 1в – комбинированное лечение в интермиттирующем режиме. Во время контрольных визитов определялись дерматологический индекс качества жизни, индекс IGA, тяжесть сыпи с использованием стандартизированной шкалы NCI-CTCAE v.4.03.

Результаты. В группах 1б и 1в, где пациенты получали комбинированное лечение, положительная динамика отмечалась к концу первой недели терапии и сохранялась до конца исследования. При сравнении показателей групп 1б и 1в более выраженная динамика отмечалась в группе 1в. Пациенты группы 1а демонстрировали улучшение показателей на первой неделе терапии, на второй и третьей неделях выраженной динамики не отмечалось, на четвертой неделе было зарегистрировано ухудшение клинических параметров, в связи с чем пациентов данной группы перевели на схему лечения группы 1в с достижением быстрого положительного эффекта.

Выводы. Комбинированное лечение по интермиттирующей схеме, включающее системную терапию доксициклином и наружное лечение: гель с метронидазолом 1% и крем с гидрокортизона ацетатом 1% и фузидовой кислотой 2%, обладает наибольшей эффективностью и лучшей переносимостью.

Ключевые слова: акнеподобная сыпь, таргетная противоопухолевая терапия, дерматологические нежелательные явления, поддерживающая терапия, ингибитор EGFR

Для цитирования: 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):157–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment

Evgeniya A. Shatokhina^{1,2}✉, ORCID: 0000-0002-0238-6563, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Larisa S. Kruglova¹, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

Aleksandra S. Polonskaia¹, ORCID: 0000-0001-6888-4760, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

¹ Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Medical Center; 27, Bldg. 10, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192, Russia

Abstract

Introduction. Dermatologic adverse events (DAEs) occur in 50-90% of cases during anti-EGFR monoclonal antibody treatment. Positive correlation between the severity of acneiform rash (AR) and the effectiveness of anti-EGFR management is established. Low effectiveness of traditional treatment for AR impairs patients' compliance, leads to dose reduction or drug discontinuation, affecting treatment results.

Objective. To assess the effectiveness of traditional and proposed combined treatment for AR associated with anti-EGFR monoclonal antibody therapy.

Materials and methods. 44 patients with grade I-II acneiform rash were included in a 12-week study. Patients were divided into 3 equal groups and received different treatment: group 1a – traditional therapy, group 1b – combined continuous therapy, and group 1c – combined intermittent therapy. Assessment of clinical outcomes was performed with DLQI, IGA score, and the NCI CTCAE v. 4.03. **Results.** The severity of AR in groups 1b and 1c improved by the end of week 1, and this trend was kept until the end of the study. The improvement was more prominent in group 1c comparing to group 1b. The severity of AR in group 1a improved by the end of week 1. During weeks 2 and 3 there was no significant change. At week 4 a deterioration of the evaluated parameters was registered, and the treatment regimen in group 1a was changed according to the treatment protocols of group 1c with rapid improvement of AR.

Conclusion. Combined intermittent therapy with systemic doxycycline and topical therapy with metronidazole 1% gel and cream with hydrocortisone acetate 1% and fusidic acid 2% showed the best effectiveness and tolerability in patients with anti-EGFR monoclonal antibody-related AR.

Keywords: acneiform rash, targeted cancer therapy, dermatologic adverse events, supportive care, anti-EGFR monoclonal antibodies

For citation: 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):157–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 18,1 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,6 млн летальных исходов от ЗНО¹. По мнению ВОЗ, при сохранении существующей тенденции, заболеваемость ЗНО возрастет на 60% в течение ближайших 20 лет². На территории Российской Федерации в течение последних 10 лет отмечается постепенный рост заболеваемости ЗНО, в то время как уровень смертности сохраняется примерно на одном уровне [1]. Широкая распространенность и выраженная социальная значимость заболеваний данной группы делают исследования в области их профилактики и лечения одной из наиболее важных задач современной медицинской науки. Успехи в сдерживании уровня смертности во многом связаны с появлением новых молекулярно-ориентированных, таргетных противоопухолевых препаратов (ТПП) [1–6]. Механизм их действия заключается в избирательном воздействии на сигнальные молекулы, играющие ключевые роли в онкогенезе.

К частым побочным эффектам ТПП относится развитие дерматологических нежелательных явлений (дНЯ). Патогенетические механизмы и проявления дНЯ, ассоциированных с ТПП, значительно отличаются от таковых при дНЯ, развивающихся на фоне приема традиционных химиотерапевтических препаратов. В связи с этим разработанные ранее методы поддерживающего лечения, как правило, не дают желаемого эффекта [7–10].

При назначении препаратов из группы моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) дНЯ в виде акнеподобной сыпи развиваются в 50–90% случаев. Препараты данного класса в настоящее время занимают важную роль в лечении пациентов с колоректальным раком (цетуксимаб и панитумумаб) и

опухолями головы и шеи (цетуксимаб) [7, 11–13]. Доказано, что акнеподобная сыпь существенно снижает качество жизни пациентов, вызывая значительный эмоциональный и физический дискомфорт [14–17]. Низкая эффективность лечения акнеподобной сыпи снижает приверженность пациентов к проводимому лечению, зачастую приводит к изменению режима противоопухолевой терапии или ее полной отмене, что отражается на результатах лечения и уровне выживаемости пациентов [17]. Важно отметить, что доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности акнеподобной сыпи и терапевтическим эффектом моноклональных антител к EGFR: кожные реакции служат своеобразным маркером эффективности [10, 18–22]. Таким образом, профилактика и лечение акнеподобной сыпи, возникающей при лечении моноклональными антителами к EGFR, приобретают особое значение [23, 24].

ЦЕЛЬ

Сравнить эффективность стандартной и предложенных комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 44 пациента с акнеподобной сыпью I–II степени тяжести в возрасте от 36 до 73 лет (27 (61,4%) женщин и 17 (38,6%) мужчин). Пациенты были распределены на три однородные группы по 15, 15 и 14 человек в зависимости от проводимой терапии по поводу акнеподобной сыпи (табл. 1).

Пациентам всех групп проводилась поддерживающая терапия по следующим схемам: в группе 1а пациенты получали только наружное лечение по стандартной схеме, в группе 1б – комбинированное лечение в непрерывном режиме, в группе 1в – комбинированное лечение в интермиттирующем режиме с непрерывным использованием геля с метронидазолом 1% (табл. 2).

¹ WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>.

² Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>.

● **Таблица 1.** Характеристика групп пациентов с акнеподобной сыпью

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients with acneiform rash

	Группа 1а / Group 1a (n = 15)	Группа 1б / Group 1b (n = 15)	Группа 1в / Group 1c (n = 14)	p
Возраст (медиана, мин. – макс., лет) Age (median, min-max, years)	50 [36–61]	55 [41–71]	55 [40–73]	0,248
Пол: м (%) / male (%) ж (%) / female (%)	5 (33, 33%)	7 (46, 67%)	5 (35, 71%)	0,729
	10 (66, 67%)	8 (53, 33%)	9 (64, 29%)	
Колоректальный рак, n больных (%) Colorectal cancer, n of patients (%)	14 (93,3%)	14 (93,3%)	13 (92,86%)	0,779
Терапия панитумумабом, n больных (%) Treatment with panitumumab, n of patients (%)	12 (80%)	13 (86,7%)	11 (78,57%)	0,661
Терапия цетуксимабом, n больных (%) Treatment with cetuximab, n of patients (%)	3 (20%)	2 (13,3%)	3 (21,43%)	
I степень акнеподобной сыпи, n больных (%) Acneiform rash grade I, n of patients (%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	2 (14,29%)	0,642
II степень акнеподобной сыпи, n больных (%) Acneiform rash grade II, n of patients (%)	11 (73,33%)	11 (73,33%)	12 (85,71%)	

Наблюдение и оценка результатов проводились в течение 12 нед. с контрольными визитами на 1, 2, 3, 4, 8 и 12-й нед. При каждом визите все пациенты проходили анкетирование для оценки дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, Dermatology Life Quality Index, DLQI). Данный индекс (A.Y. Finlay, Gk. Khan, 1994) используется в дерматологии для оценки негативного влияния заболевания на разные аспекты жизнедеятельности пациента [25–27]. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов, полученных при ответах пациентов на 10 вопросов, где каждый ответ на вопрос может быть оценен от 0 до 3 баллов, таким образом, результат может варьировать от 0 до 30 баллов, при этом чем выше пока-

затель, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента (табл. 3).

Для определения тяжести акнеподобной сыпи использовалась эталонная шкала тяжести различных нежелательных явлений противоопухолевой терапии, в т. ч. и кожных, NCI-CTCAE v.4.03³, которая описывает побочные эффекты, их серьезность и влияние на повседневную жизнь. Данная классификация включает пять степеней тяжести (табл. 4).

³ US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (May 28, 2009). National Institute of Health, National Cancer Institute v.4.03: June 14, 2010, p. 71. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

● **Таблица 2.** Схемы поддерживающего лечения дНЯ в группах 1а, 1б и 1в

● **Table 2.** Supportive treatment protocols for acneiform rash in groups 1a, 1b and 1c

	Наружное лечение / Topical treatment	Системное лечение / Systemic treatment	Длительность лечения / Duration of treatment
Группа 1а (n = 15) Group 1a (n = 15)	Гель с метронидазолом 1% 2 раза в день metronidazole 1% gel b.i.d.	Не проводилось No systemic treatment	12 нед. 12 weeks
	Мазь с такролимусом 0,1% 2 раза в день tacrolimus 0,1% ointment b.i.d.		
Группа 1б (n = 15) Group 1b (n = 15)	Гель с метронидазолом 1% 2 раза в день metronidazole 1% gel b.i.d.	доксциклин 100 мг 2 раза в день doxycycline 100 mg bid	6 нед. 6 weeks
	Мазь с гидрокортизона ацетатом 1% 1 раз в день hydrocortisone acetate 1% ointment q.d.		
Группа 1в (n = 14) Group 1c (n = 14)	Гель с метронидазолом 1% 1 раз в день metronidazole 1% gel q.d.	доксциклин 100 мг 2 раза в день doxycycline 100 mg bid	12 нед. 12 weeks
	Комбинированный крем с гидрокортизона ацетатом 1% и фузидовой (фузидиновой) кислотой 2% 2 раза в день Combined cream with hydrocortisone acetate 1% and fusidic acid 2% b.i.d.		

● **Таблица 3.** Интерпретация значений ДИКЖ

● **Table 3.** DLQI interpretation

Значение индекса (баллы) Scores	Интерпретация Interpretation
0–1	кожное заболевание не влияет на жизнь пациента no effect at all at patient's life
2–5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента small effect at all at patient's life
6–10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента moderate effect at all at patient's life
11–20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента very large effect at all at patient's life
21–30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента extremely large effect at all at patient's life

Как до начала дерматологического лечения, так и при каждом визите исследователем определялся индекс IGA (Investigator's Global Assessment) по пятибалльной системе (0–5), где объективные симптомы дНЯ оценивались от 0 до 5 баллов по степени выраженности: 0 – нет проявлений, 1 – минимальные, 2 – легкие, 3 – умеренные, 4 – выраженные, 5 – крайне выраженные проявления кожной реакции на противоопухолевую таргетную терапию. Пациентом определялся балл выраженности субъективных симптомов по визуально-аналоговой шкале VAS (Visual Analogue Scale) в баллах (0–5).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.5. Использо-

вались методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна – Уитни; статистическая значимость межгрупповых различий определялась критерием Краскела – Уоллиса; различие категориальных показателей – критерием хи-квадрат Пирсона; значимость изменений в группах по интервалам исследования – критерием Вилкоксона для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе (0 точка) группы были однородны по клинической картине (рис. 1–4). Через 1 нед. от начала поддерживающей терапии (1 контрольная точка) регресс кожного процесса наблюдался во всех группах, наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в группе 16, и в особенности в группе 1в: достоверные отличия получены при оценке IGA пустул (рис. 1) и анализе показателей субъективных ощущений (жжение, покалывание, гиперчувствительность кожи) по VAS при сравнении данных 1а- и 1в-групп ($p < 0,05$) (рис. 2). Показатели DLQI также достоверно отличались уже на этом этапе лечения между 16- и 1в-группами ($p < 0,05$) и между группами 1а и 1в ($p < 0,05$) (рис. 3).

Через 2 нед. терапии (2-я контрольная точка) в группах 16 и 1в сохранялась положительная динамика (рис. 1–4), в то время как в группе 1а показатели клинических проявлений и DLQI остались приблизительно на том же уровне (рис. 3), а показатели выраженности субъективных симптомов даже несколько ухудшились (рис. 2). Значительные улучшения в группах 16 и 1в с достоверными

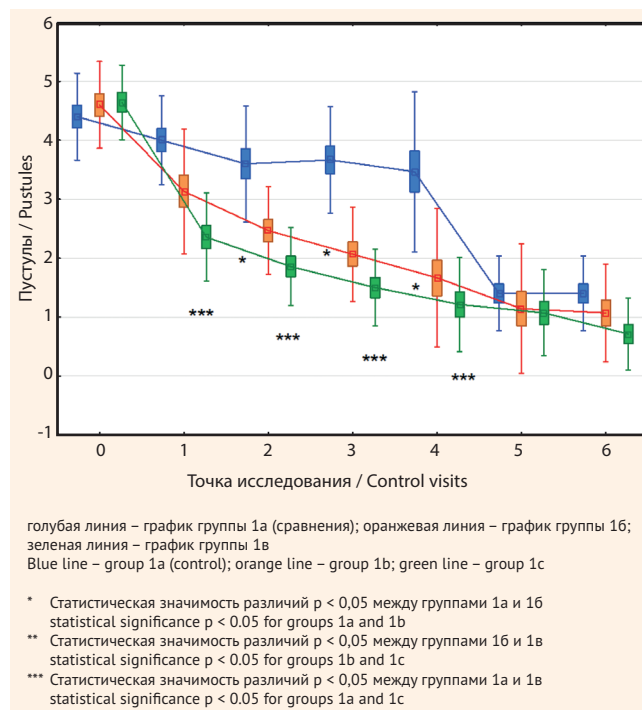
● **Таблица 4.** Классификация акнеподобной сыпи в соответствии с версией NCI-CTCAE v.4.03

● **Table 4.** Classification of acneiform rash according to the NCI CTCAE v.4.03

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести Grades				
	I	II	III	IV	V
Акнеподобная сыпь Acneiform rash	Папулы и/или пустулы, покрывающие < 10% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью. Papules and/or pustules covering < 10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Папулы и/или пустулы, покрывающие 10–30% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью; оказывает психосоциальное воздействие; ограничивает повседневную активность. Papules and/or pustules covering 10–30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL	Папулы и/или пустулы, покрывающие > 30% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью; ограничение самообслуживания; осложнение местной вторичной инфекцией, необходимы оральные антибиотики. Papules and/or pustules covering > 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % BSA, который связан или не связан с симптомами зуда или чувствительностью, осложнение системной инфекцией, использование в/в антибиотиков; угрожающие жизни последствия. Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; lifethreatening consequences	Летальный исход Death

● **Рисунок 1.** Динамика IGA пустул при акнеподобной сыпи (0–5 баллов)

● **Figure 1.** Pustule IGA change (scores 0–5)



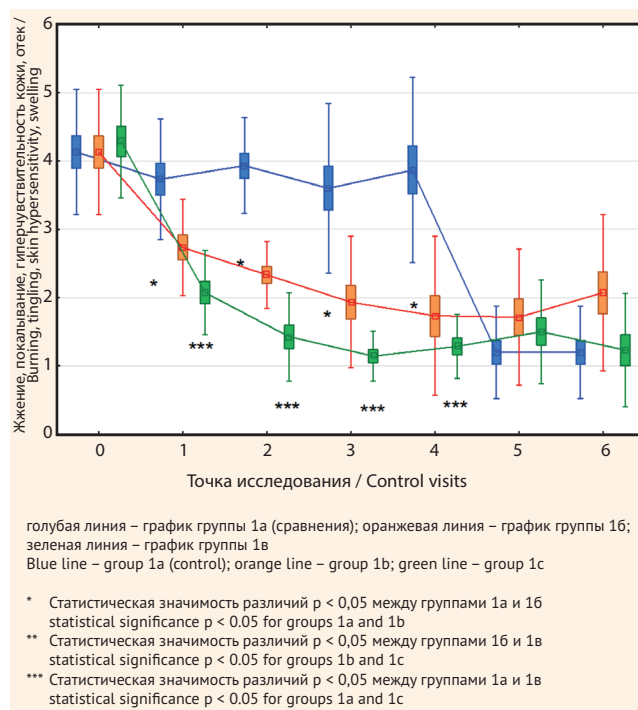
отличиями от показателей 1а группы наблюдались по IGA пустул (рис. 1) и по VAS субъективных ощущений (жжение, покалывание, гиперчувствительность кожи, рис. 2). DLQI имел разные значения во всех 3 группах ($p < 0,05$): наиболее выраженное снижение индекса отмечалось в группе 1в, в группе 1б DLQI характеризовался менее выраженной положительной динамикой, а в группе 1а сохранялись высокие значения DLQI, соответствующие уровню «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» (рис. 3).

В 3-й контрольной точке (3 нед. поддерживающей терапии) явная положительная динамика сохранялась в группах 1б и 1в (рис. 1–4), при этом показатели пациентов из группы 1в демонстрировали наиболее выраженную положительную динамику по IGA пустул (рис. 1) и по VAS субъективных ощущений ($p < 0,05$) (рис. 2). Клинические параметры в группе 1а, где пациенты использовали стандартные методы терапии, через 3 нед. терапии не имели существенных изменений и сохраняли свою выраженность, что отражалось на показателе DLQI, демонстрируя «чрезвычайно сильное влияние на качество жизни» онкологических больных этой группы. Среднее значение DLQI в группе 1б соответствовало уровню «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента», в группе 1в DLQI достиг наиболее низких значений, а его среднее значение вошло в диапазон показателей, когда «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» ($p < 0,05$) (рис. 3).

В 4-й контрольной точке (4 нед. терапии акнеподобной сыпи) кожный процесс в группах 1б и 1в активно

● **Рисунок 2.** Динамика оценки субъективных ощущений при акнеподобной сыпи (VAS, 0–5 баллов)

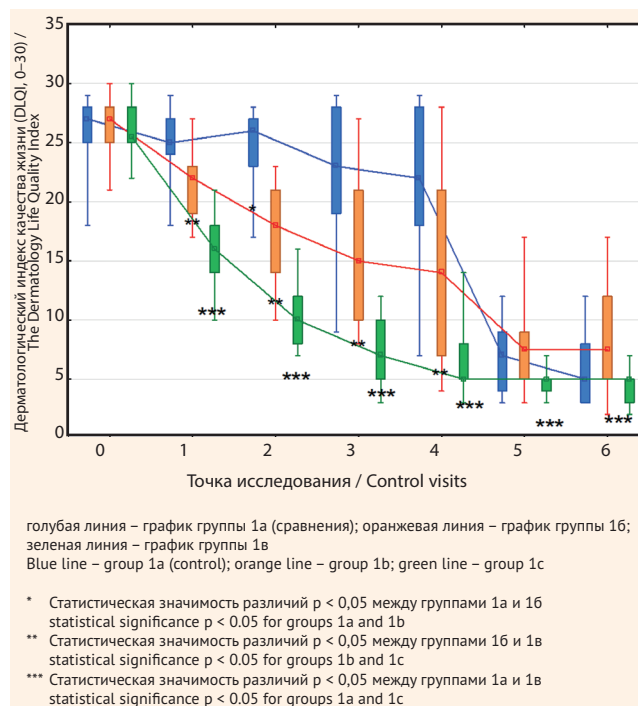
● **Figure 2.** Visual analogue score (VAS) of subjective perception changes (scores 0–5)



разрешался в отличие от группы 1а, где зафиксировано ухудшение состояния кожи по многим параметрам. Достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены при сравнении данных групп 1а и 1в при оценке папул, пустул, жжения,

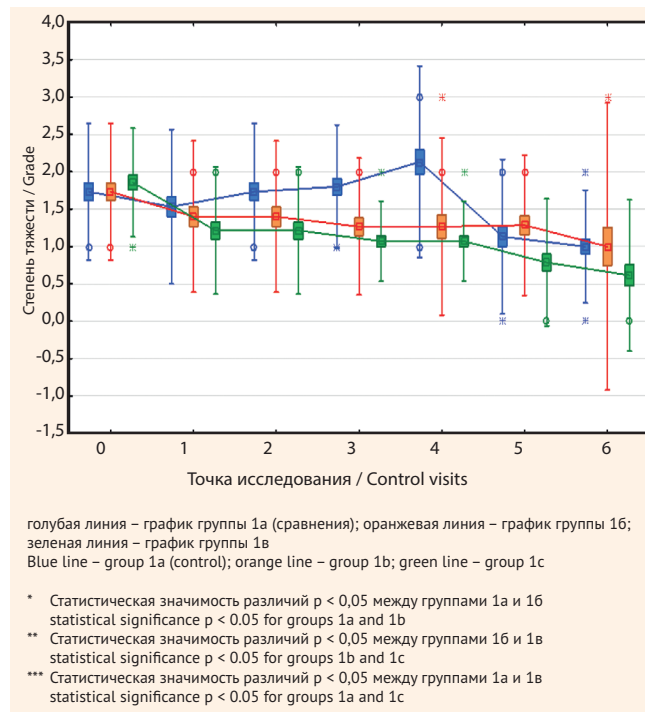
● **Рисунок 3.** Динамика DLQI при акнеподобной сыпи (0–30 баллов)

● **Figure 3.** DLQI changes (scores 0–30)



● **Рисунок 4.** Динамика степени тяжести акнеподобной сыпи (CTCAE NCI v.4.03)

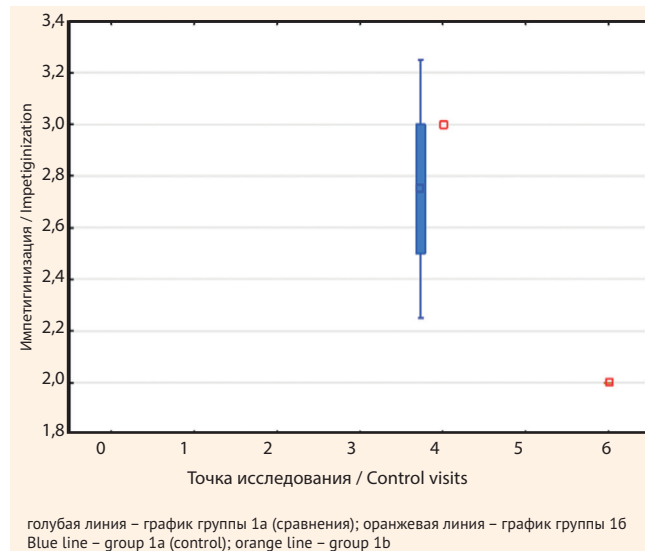
● **Figure 4.** Acneiform rash changes (CTCAE NCI v.4.03)



покалывания, гиперчувствительности кожи (рис. 1–4). При сравнении групп 1а и 1б также отмечались выраженные отличия по показателям, характеризующим пустулы и субъективные ощущения пациентов ($p < 0,05$). Клинические показатели оказывали влияние на показатели DLQI в этой точке: индекс характеризовался положительной динамикой в группах 1б и 1в и ее отсутствием в группе 1а. На данном этапе у 4 пациентов группы

● **Рисунок 5.** Появление импетигинизации при акнеподобной сыпи (IGA, 0–5 баллов)

● **Figure 5.** Impetiginization of acneiform rash (IGA, scores 0–5)



1а и у 1 пациента группы 1б (рис. 5) было зарегистрировано присоединение вторичной инфекции (импетигинизация), в связи с чем тяжесть дНЯ у данных пациентов по CTCAE NCI v.4.03 стала соответствовать III степени (рис. 5), что является показанием к прерыванию полихимиотерапии с использованием ингибиторов EGFR. Учитывая выраженную эффективность лечения акнеподобной сыпи в группе 1в, на фоне которого отмечался быстрый регресс высыпаний и улучшение самочувствия уже через неделю от начала терапии, пациентам из группы 1а было начато лечение по схеме группы 1в без изменения схемы противоопухолевой терапии с включением ингибиторов EGFR. В группе 1б пациент, у которого зарегистрирована импетигинизация, выбыл из исследования в связи с несоблюдением режима приема доксициклина. Данному пациенту был назначен системный антибактериальный препарат для купирования осложненной формы акнеподобной сыпи.

В 5-й контрольной точке (8 нед. терапии акнеподобной сыпи, 4 нед. терапии по схеме группы 1в в группе 1а), как и ожидалось, показатели группы 1а достигли средних значений группы 1в. Проявления акнеподобной сыпи в виде папул и пустул практически разрешились, субъективные ощущения пациентов были минимальны, DLQI во всех группах соответствовал уровню «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента». Большинство показателей в этой точке были сравнимы между собой без достоверных различий (рис. 1–4).

В 6-й контрольной точке (12 нед. терапии, 8 нед. терапии по схеме группы 1в в группе 1а) во всех группах сохранились минимальные значения по основным клиническим проявлениям и субъективным симптомам (рис. 1–4). Некоторое ухудшение субъективных ощущений в группе 1б связано с возникновением вторичного инфицирования акнеподобной сыпи (импетигинизации) у 1-го пациента. Это не отразилось на наличии достоверных различий средних величин между группами, но если рассматривать общие направления графиков, то можно отметить усиление эритемы в группе 1б, отсутствие положительной динамики по показателю DLQI и увеличение квадратичного отклонения по показателям субъективных ощущений, степени тяжести и DLQI у пациентов этой группы, что говорит о более выраженном разбросе первичных показателей (рис. 3).

В ходе проведения исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи. Важно отметить, что ни одному пациенту из трех групп не потребовалось снижения дозы моноклонального антитела к EGFR и прерывания курса противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с акнеподобной сыпью на фоне приема моноклональных антител к EGFR является актуальной междисциплинарной проблемой. Полученные данные по оценке эффективности поддерживающей

терапии данной группы больных свидетельствуют о том, что комбинированное лечение по интермиттирующей схеме, включающее системную антибактериальную терапию доксициклином и наружное лечение: гель с метронидазолом 1% и комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1% и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2%, обладает наибольшей эффективностью и лучшей переносимостью. Данная терапевтическая схема способствует

быстрому разрешению эфлоресценций, эффективному облегчению состояния пациентов, уменьшению жалоб и улучшению качества жизни, а также позволяет продолжать противоопухолевое лечение моноклональными антителами к EGFR в полном объеме.



Поступила / Received 09.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Тюляндин С.А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений. *Практическая онкология*. 2019;20(4):274–288. doi: 10.31917/2004274.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2019;9(3s2):324–364. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкав В.В., Сафина С.З., Зуков Р.А., Мажбич М.С. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):45–52. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52.
- Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш., Еникеев Р.Ф. Применение таргетной терапии в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):49–58. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58.
- Le T., Gerber D.E. Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used? *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):366. doi: 10.3390/cancers11030366.
- Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Krueger J., Sureda B.M. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345–356. doi: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
- Bouché O., Scaglia E., Reguiat Z., Singha V., Brixi-Benmansour H., Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol clin biol*. 2009;3(4):306–322. doi: 10.1016/j.gcb.2009.02.008.
- Melosky B., Burkes R., Rayson D., Alcindor T., Shear N., Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr oncol*. 2009;16(1):16–26. doi: 10.3747/co.v16i1.361.
- Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., Volkenandt M., Lordick F., Hartmann J.T. et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524–535. doi: 10.1093/annonc/mdq387.
- Segaert 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):1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279.
- Lynch T.J. Jr., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2006;12(5):610–621. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
- Guillot B., Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2006;133(12):1017–1020. doi: 10.1016/S0151-9638(06)71093-6.
- Boers-Doets C.B., Gelderblom H., Lacouture M.E., Epstein J.B., Nortier J.W.R., Kaptein A.A. Experiences with the FACT-EGFR-18 instrument in EGFR-associated mucocutaneous adverse events. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):1919–1926. doi: 10.1007/s00520-013-1752-4.
- Nardone B., Hensley J.R., Kulik L., West D.P., Mulcahy M., Rademaker A., Lacouture M.E. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11):e61–e65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135095/>.
- Teo Y.L., Chong X.J., Chue X.P., Chau N.M., Tan M.H., Kanesvaran R. et al. Role of sunitinib and SU12662 on dermatological toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients: in vitro, in vivo, and outcomes investigation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):381–388. doi: 10.1007/s00280-013-2360-1.
- Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol*. 2011;2(2):80–93. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
- Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079–1095. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6.
- Liu H.B., Wu Y., Lv T.F., Yao Y.-Y., Yuan D.-M., Song Y. 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.
- Peeters M., Siena S., Van Cutsem E., Sobrero A., Hendilisz A., Cascinu S. et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009;115(7):1544–1554. doi: 10.1002/cncr.24088.
- Racca P., Fanchini L., Caliendo V., Ritorio G., Evangelista W., Volpato R. et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: outcomes from an oncologic/dermatologic Cooperation. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7(1):48–54. doi: 10.3816/CCC.2008.n007.
- Hofheinz R.D., Segaert S., Safont M.J., Demonty G., Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:102–113. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.032.
- Kim Y.S., Ji J.H., Oh S.Y., Lee S., Huh S.J., Lee J.H. et al. A randomized controlled trial of epidermal growth factor ointment for treating epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin toxicities. *Oncologist*. 2020;25(1):e186–e193. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0221.
- Andrews E.D., Garg N., Patel A.B. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor- and mitogen-activated protein kinase inhibitor-induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):998–1000. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.003.
- Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии. *Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов, Москва, 19–22 июня 2001 г. Часть 1. М.*; 2001.
- Finlay A.Y. Quality of life in dermatology: after 125 years, time for more rigorous reporting. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):4–6. doi: 10.1111/bjd.12737.
- 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):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality)*. Moscow: FSBI NMRR of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Tyulyandin S.A. Targeted therapy: twenty years of success and failure. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2019;20(4):274–288. (In Russ.) doi: 10.31917/2004274.
- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A. et al. Practical recommendations on medicamentous treatment of colon cancer and cancer of rectosigmoid junction. *Zlokahestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2019;9(3s2):324–364. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Tsimafeyev I.V., Varlamov I.S., Petkau V.V., Safina S.Z., Zukov R.A. et al. Life expectancy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results of the RENSUR3 multicenter registry study. *Zlokahestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(2):45–52. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52.

5. Isyagulova A.Z., Khasanov R.Sh., Enikeev R.F. Targeted therapy for gastro-intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(4):49–58. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58.
6. Le T., Gerber D.E. Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used? *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):366. doi: 10.3390/cancers11030366.
7. Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Krueger J., Sureda B.M. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345–356. doi: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
8. Bouché O., Scaglia E., Reguiat Z., Singha V., Brixi-Benmansour H., Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol clin biol*. 2009;3(4):306–322. doi: 10.1016/j.gcb.2009.02.008.
9. Melosky B., Burkes R., Rayson D., Alcindor T., Shear N., Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr oncol*. 2009;16(1):16–26. doi: 10.3747/co.v16i1.361.
10. Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., Volkenandt M., Lordick F., Hartmann J.T. et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524–535. doi: 10.1093/annonc/mdq387.
11. Segae 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):1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279.
12. Lynch T.J. Jr., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2006;12(5):610–621. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
13. Guillot B., Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2006;133(12):1017–1020. doi: 10.1016/S0151-9638(06)71093-6.
14. Boers-Doets C.B., Gelderblom H., Lacouture M.E., Epstein J.B., Nortier J.W.R., Kaptein A.A. Experiences with the FACT-EGFRI-18 instrument in EGFR-associated mucocutaneous adverse events. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):1919–1926. doi: 10.1007/s00520-013-1752-4.
15. Nardone B., Hensley J.R., Kulik L., West D.P., Mulcahy M., Rademaker A., Lacouture M.E. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11):e61–e65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135095/>.
16. Teo Y.L., Chong X.J., Chue X.P., Chau N.M., Tan M.H., Kanesvaran R. et al. Role of sunitinib and SU12662 on dermatological toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients: in vitro, in vivo, and outcomes investigation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):381–388. doi: 10.1007/s00280-013-2360-1.
17. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol*. 2011;2(2):80–93. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
18. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079–1095. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6.
19. Liu H.B., Wu Y., Lv T.F., Yao Y.-w., Xiao Y.-Y., Yuan D.-M., Song Y. 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.
20. Peeters M., Siena S., Van Cutsem E., Sobrero A., Hendlitz A., Cascinu S. et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009;115(7):1544–1554. doi: 10.1002/cncr.24088.
21. Racca P., Fanchini L., Caliendo V., Ritoro G., Evangelista W., Volpato R. et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: outcomes from an oncologic/dermatologic Cooperation. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7(1):48–54. doi: 10.3816/CCC.2008.n.007.
22. Hofheinz R.D., Segae S., Safont M.J., Demonty G., Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:102–113. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.032.
23. Kim Y.S., Ji J.H., Oh S.Y., Lee S., Huh S.J., Lee J.H. et al. A randomized controlled trial of epidermal growth factor ointment for treating epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin toxicities. *Oncologist*. 2020;25(1):e186–e193. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0221.
24. Andrews E.D., Garg N., Patel A.B. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor- and mitogen-activated protein kinase inhibitor-induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):998–1000. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.003.
25. Kochergin N.G., Kochergin S.N. Indices of the scale of symptoms and quality of life in dermatology. In: *Materials of the VIII All-Russian Congress of Dermatovenerologists*. Moscow, June 19–22, 2001. Part 1. Moscow, 2001. (In Russ.).
26. Finlay A.Y. Quality of life in dermatology: after 125 years, time for more rigorous reporting. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):4–6. doi: 10.1111/bjd.12737.
27. 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):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

Информация об авторах:

Шатохина Евгения Афанасьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; врач-дерматовенеролог клинико-диагностического отделения Медицинского научно-образовательного центра; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: kruglovals@mail.ru

Полонская Александра Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Information about the authors:

Evgeniya A. Shatokhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Dermatovenerologist, Clinical Diagnostic Department, Medical Research and Educational Center; 27/10, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192, Russia; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Larisa S. Kruglova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: kruglovals@mail.ru

Aleksandra S. Polonskaia, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: dr.polonskaia@gmail.com