

*Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, В.В. Польшкин¹, А.А. Ильин¹, В.В. Крылов¹,
 А.К. Плугарь¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3}*

Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

В настоящее время подавляющее большинство новых противоопухолевых лекарственных средств относится к таргетным препаратам, принцип действия которых заключается в блокировании ключевой мишени передачи сигналов, как в опухолевой клетке, так и в нормальных клетках, блокада которых приводит к целому ряду побочных эффектов. Одним из самых частых нежелательных побочных эффектов таргетной терапии оказываются специфические реакции со стороны кожи и придатков кожи, наблюдаемые у 60–100% больных, получающих ингибиторы EGFR, и у 10–60%, получающих ингибиторы mTOR. Эти нежелательные явления представляют собой серьезную клиническую проблему, так как значительно ухудшают качество жизни больных и вызывают необходимость снижения дозы препарата или даже отмены терапии. В обзоре подробно описаны кожные нежелательные явления на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы и варианты их лечения.

Ключевые слова: обзор, таргетная терапия, кожная токсичность, злокачественные новообразования

В последние два десятилетия, а в особенности в последние годы, были достигнуты значительные успехи в области лекарственной терапии злокачественных новообразований. Это произошло, в первую очередь, за счет внедрения в онкологическую практику мультикиназных ингибиторов, которые, как и большинство лекарственных препаратов, могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и дерматотоксичность.

Различные виды кожных высыпаний были уже описаны как в отечественной, так и в зарубежной литературе и даже систематизированы в отдельную таблицу

Папуло-пустулезная сыпь. Папуло-пустулезная сыпь является наиболее часто встречаемой формой кожной реакции при таргетной терапии.

Таблица 1. Классификация кожной токсичности при таргетной терапии

Характер дерматотоксичности	Наименование препарата
Папуло-пустулезная сыпь	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы mTOR
Ксероз/трещины кожи	Ингибиторы EGFR
Паронихия	Ингибиторы EGFR
Трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR
Подногтевое кровоизлияние	Sunitinib
Алопеция	Ингибиторы сигнального пути Hedgehog
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы VEGF
Макулопапулезная сыпь	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Васкулит	Ингибитор активности протеасомы 26S
Ладонно-подошвенные реакции	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Дисхромии	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы VEGF
Стоматиты	Ингибиторы EGFR
	Ингибиторы mTOR
Псевдопорфирия	Ингибиторы Vcr-Abl-тирозинкиназы

Таблица 2. Таргетная терапия, вызывающая папуло-пустулезную сыпь

Анти-EGFR моноклональные антитела	Цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, пертузумаб
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR	Гефинитиб, лапатиниб, афатиниб, осимертиниб, эрлотиниб
Ингибиторы mTOR	Сиролимус, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус

По данным Ни J.C., встречается у 50–100% пациентов, получающих ингибиторы EGFR и у 10–60% пациентов, получающих ингибиторы mTOR (табл. 2) [1].

В настоящее время существуют доказательные исследования, демонстрирующие последовательную положительную корреляционную связь между выраженностью папуло-пустулезной сыпи и противоопухолевой активностью. В основе патогенеза кожных высыпаний лежит

механизм торможения экспрессии EGFR в кератоцитах росткового слоя Мальпиги, сосочках волосяных фолликулов и сальных железах, что инициирует повышение синтеза цитокинов, таких как IL-1 и TNF-а и развитие асептического воспаления. Из-за угнетения синтеза антимикробных пептидов ингибиторами EGFR активируются различные представители микрофлоры покровных тканей, в том числе *Staphylococcus aureus*, что приводит к превращению асептического воспаления в инфекционное. Существуют противоречивые сведения касательно продолжительности развития этого процесса. Так Amitay-Laish I. указывает на длительность до нескольких месяцев, в то время как Sanmartin O. определяет этот этап 2–3 неделями [2, 3].

На фоне эритемы появляются единичные или множественные папулы и пустулы, последние похожи на розацеа. Папулы представляют собой возвышающиеся пальпируемые высыпания, диаметр которых обычно не превышает 10 мм, пустулы — полостные элементы с гнойным содержимым. Локализация, как правило, в зонах наибольшего скопления сальных желез — лоб, верхняя часть передней грудной стенки и верхняя часть спины. При продолжении таргетной терапии высыпания могут распространяться на живот, поясницу, дистальные отделы конечностей (рис. 1).



Рис. 1. Папулопустулярная сыпь, вызванная ингибиторами EGFR

Морфологические элементы сыпи могут напоминать розацеа или себорейный дерматит. В течение месяца с момента начала лечения, на фоне эритемы кожи появляются папулы и шелушение, преимущественно на волосистой части головы, в проекции бровей, ресниц, носогубном треугольнике и в области наружных слуховых проходов. Затем, эритематозные пятна и бляшки, покрытые сальными чешуйками и геморрагическими корками, поражают естественные складки тела, включая подмышечные, паховые области, кожу вокруг пупка, под молочными железами и аногинетальной области. По данным Osio A., у одной трети пациентов шелушение может стать значительным, чешуйки становятся толстыми, желтыми и сальными, что создает условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции (рис. 2.) [4].



Рис. 2. Папуло-пустулезная реакция вторичным инфицированием

Экспертами National Cancer Institute предложены критерии неблагоприятных событий (NCI — CTCAE), которые, по сути, представляют собой классификацию дерматотоксичности по степени тяжести (табл. 3).

Reguiaí Z. и соавт. представляют данные об эффективности профилактического применения полусинтетических антибиотиков группы тетрациклинов широкого спектра действия в сочетании с кортикостероидами у больных, получаю-

Таблица 3. Классификация дерматотоксичности (NCI – CTCAE v.4)

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение <10% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение 10–30% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение >30% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение само-обслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в АБ; жизнеугрожающие последствия

щих таргетную терапию [5]. В зависимости от тяжести кожных проявлений использование кортикостероидов может варьировать от топических до системных. Эффективность и переносимость терапии зависят не только от выбора препарата, но и его лекарственной формы. При начальных проявлениях кожных реакций рекомендуется использовать полусинтетические антибиотики группы линкозамидов, или антибиотики группы тетрациклинов в сочетании с кремами, в состав которых входят глюкокортикостероиды (преднизолон, либо гидрокортизон, предникарбат, флуметазон, метилпреднизолон, беклометазон, бетаметазон) или комбинированные препараты. Они хорошо всасываются с поверхности кожи, имеют косметические преимущества перед мазями, отличаясь от последних меньшей жирностью. Кроме того, такие кремы можно наносить на влажные и мокнущие поверхности. Пациенты с выраженными проявлениями дерматотоксичности (3–4 степень) требуют перерыва специфического лечения с последующей редукцией дозы препарата и сопроводительной терапии пероральными формами изотретиноина, преднизолона в поддерживающих дозах, в сочетании с лосьонами и гелями, которые особенно показаны для аппликаций на лицо и волосистую часть кожи головы [6].

Паронихия. Паронихия, или околоногтевой панариций, или воспаление околоногтевого валика, частый побочный эффект у пациентов, получающих таргетную терапию, может про-

явиться на любом пальце кисти или стопы. По сведениям Sanmartin O. данное нежелательное явление регистрируется в конце второго месяца терапии, а его выраженность зависит от интенсивности и продолжительности лечения (рис. 3.) [3].

Паронихия может рецидивировать на одном и том же пальце несколько раз за время терапии ингибитором EGFR. Профилактикой паронихий является выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра до начала терапии [7]. Присоединение вторичной инфекции, преимущественно *Staphylococcus aureus*, нередко требует перерыва и дополнительно — сопроводительной терапии антибактериальными препаратами и кортикостероидами местного действия, при образовании абсцесса под проксимальным и/или латеральным ногтевым валиком показано хирургическое вмешательство [8–10].

Подногтевое кровоизлияние. Капиллярные геморрагии, локализованные под ногтевой пластиной, протекают бессимптомно (рис. 4). Лечение не требуют.

Патогенез этого поражения Chanpraparth K. связал с нарушением целостности сосудов под воздействием ингибиторов EGFR. Значимым аспектом ингибиторов EGFR является тот факт, что их сигнальный каскад тесно связан с VEGF и процессами ангиогенеза посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеин-серин/треонин-киназы Akt и молекулярной мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR).



Рис. 3. Паронихия, связанная с ингибиторами EGFR



Рис. 4. Подногтевые кровоизлияния во время лечения ингибиторами EGFR

Таким образом, одним из важнейших противоопухолевых эффектов заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и неоангиогенеза [11]. Напротив, Lee W.J. выявил взаимосвязь в механизме развития субунгальных гематом с блокадой PDGFB [12].

Трихомегалия. Проявляется в избыточном росте ресниц, как побочный эффект впервые была выявлена при применении интерферона альфа. При таргетной терапии эти изменения появляются при длительном, более 6 мес, лечении (рис. 5). Как правило, лечения не требует. В практических рекомендациях по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию EGFR, указаны тримминг для коррекции усиленного роста волос и крем для удаления волос на лице (эфлорнитин гидрохлорид), а также лазерная эпиляция [13].



Рис. 5. Трихомегалия на фоне приема ингибиторов EGFR. Симптом «Микки-Маус»



Рис. 6. Декальвирующий фолликулит во время лечения ингибиторами EGFR

Декальвирующий фолликулит. Вторичная рубцовая алопеция, по сути являющаяся инфекционным осложнением папуло-пустулезной сыпи, вызванная *Staphylococcus aureus*. На ранних этапах заболевания обнаруживается акнеформная дилатация отверстия волосяного фолликула, сопровождающаяся фолликулярной и перифолликулярной нейтрофильной инфильтрацией. По мере прогрессирования процесса, инфильтрат становится смешанным и распространяется в прилежащие участки дермы. На поздних стадиях преобладает периаднексальный фиброз дермы. Клинически это проявляется наличием фолликулярных пустул, корочек и, в дальнейшем — образованием очагов рубцовой алопеции (рис. 6).

В клинических испытаниях ингибиторов сигнального пути Hedgehog, таких как висмодегиб и сонидегиб, алопеция была зарегистрирована у 2/3 пациентов. Как правило, она сопровождается выпадением от 30 до 70% волос. В качестве основных методов терапии используют антибактериальные препараты местного и системного действия.

Ксероз. Представляет собой нежелательную реакцию покровных тканей на таргетную терапию. Наблюдается практически у всех пациентов в различной степени выраженности. Сухость, нередко сопровождаемая зудом, отмечается на коже любой части тела (рис. 7), в особо тяжелых случаях поражается аногинетальная область с вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек [14]. В терапию первой линии при ксерозе входят смягчающие и увлажняющие средства.



Рис. 7. Ксероз при длительном применении ингибиторов EGFR

Экзема дистальных отделов пальцев кистей и стоп («экзема кончиков пальцев»). Проявляется сухостью, шелушением кожи ногтевых фаланг с образованием болезненных трещин примерно в 25% всех наблюдений. В тяжелых случаях в процесс могут вовлекаться кожные покровы межфаланговых суставов (рис. 8). Нарушение целостности дермы с образованием трещин трудно поддается лечению.



Рис. 8. Изменение кожи ногтевых фаланг, связанное с приемом ингибиторов EGFR

В комплексной терапии практикующие специалисты рекомендуют использовать антибактериальные и кортикостероидные мази, а также новые топические противовоспалительные средства — ингибиторы кальциневрина, которые селективно подавляют высвобождение воспалительных медиаторов из лимфоузлов, не влияя при этом на функцию меланоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. В случае присоединения грибковых поражений — топические антимикотики [4, 8, 9, 15, 17].

Акнеподобная сыпь. У пациентов, получающих таргетную терапию иногда папуло-пустулезную сыпь ошибочно называют акнеподобной сыпью, но истинная акнеподобная реакция протекает несколько иначе [3]. В начальной фазе происходит превращение волосяного фолликула в кисту, и за счет закупорки его устья слущенным эпителием и кожным салом, трансформация в комедон. Высыпания в основном локализуются на коже лица и груди и образуются в течение двух первых месяцев лечения (рис. 9)

[12]. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 нед не оставляя рубцов. С целью профилактики возникновения акнеподобной сыпи всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции. Также пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром: SPF>20 (защита от УФВ излучения) и PPD>1/3 SPF (защита от УФА излучения) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь. Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.). По возможности пациентам рекомендуется исключить макияж, бритьё не противопоказано, но применение электробритв не рекомендуются [7]. В качестве медикаментозной терапии могут быть использованы кератолитические и антимикробные средства, а также препараты, улучшающие трофику и регенерацию тканей.

Акнеподобным высыпаниям при использовании ингибиторов EGFR в современной литературе уделено недостаточно внимания по сравнению с другими формами дерматотоксичности [18].



Рис. 9. Акнеподобная реакция на лечение ингибитором EGFR

Макулопапулезная сыпь. В соответствии с критериями NCI — CTCAE макулопапулезная сыпь (кореподобная, морбилиформная, экзентематозная) представляет собой пятна и папулы. Выявляется по разным данным в 19–53% наблюдений (табл. 4).

В типичных случаях через 4–6 нед после начала лечения на конечностях появляются красные пятна и папулы, которые распространяются

по направлению к центру, поражая кожные покровы груди, живота и спины. Однако нередко туловище поражается первым, и высыпания распространяются от центра к периферии (рис. 10). Выраженность сыпи зависит от дозы препарата и имеет тенденцию исчезать без лечения в течение 1,5–2 мес, несмотря на продолжение специфического лечения.

Таблица 4. Количество пациентов с макулопапулезной сыпью при таргетной терапии ингибиторами мультитикиназы

Ингибитор мультитикиназы	Количество пациентов, %
Иматиниб	20–30
Сорафениб	20–50
Сунитиниб	10–20
Регорафениб	20–30
Пазопаниб	5–10



Рис. 10. Высыпания распространяются от периферии к центру

Ладонно-подошвенные кожные реакции. Кожную ладонно-подошвенную реакцию, связанную с применением мультитикиназов ингибиторов, необходимо дифференцировать с ладонно-подошвенным синдромом при традиционной химиотерапии, известного также как ладонно-подошвенная эритродизестезия. Chanpraphan K. показывает разницу между этими патологическими состояниями (табл. 5.) [11].



Рис. 11. Нарастающая эритема и отечность при ладонно-подошвенной кожной реакции

Ладонно-подошвенные кожные реакции встречаются у 30% пациентов, получающих таргетную терапию. Начальные симптомы проявляются в течение первых 2–6 нед лечения. Реакция на коже кистей и стоп локализуется преимущественно в зонах, которые подвержены наибольшему давлению и трению (рис. 11).

В частности, в области бугров пяточных костей, головках пястных и плюсневых костей появляются локальные зоны гиперкератоза, сопровождаемые эритемой и отеком, нередко болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности в вышеперечисленных областях, что требует перерыва в лечении и назначении сопроводительной терапии [8, 11].

В настоящее время нет четких критериев для оценки ладонно-подошвенной кожной реакции, связанной с применением ингибиторов мультитикиназы, но, по мнению ряда исследователей, можно использовать критерии NCI — CTCAE для ладонно-подошвенного синдрома (табл. 6) [19].

Заключение

Проявление кожной токсичности у пациентов, получающих таргетную терапию, является одним из часто наблюдаемых нежелательных явлений. По мнению ряда авторов, их частота превалирует

Таблица 5. Различия между ладонно-подошвенной эритродизэстезией при традиционной химиотерапии и терапии мультитикиназными ингибиторами

	Ладонно-подошвенный синдромом при традиционной химиотерапии	Ладонно-подошвенная реакция, связанная с применением мультитикиназных ингибиторов
Препараты	Капецитабин	Сорафениб
	5-фторурацил	Сунитиниб
	Доксорубицин	Вандетаниб
	Таксаны	Регорафениб Вемурафениб
Клинические проявления	Диффузная, симметричная эритема и отек. Изредка трещины и волдыри	Локализованный гиперкератоз, эритема
Гистологическая картина	Характерна вакуолизация нижних слоев эпидермиса, морфологические признаки атрофического дерматита, некроз кератоцитов	Вакуольная дистрофия клеток дермы. Гиперкератоз и акантоз
Патогенез	Эпидермальная цитотоксичность. Повреждение эккринных желез при выведении лекарств	Нарушение системы репарации ДНК путем ингибирования PDGFr

Таблица 6. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI–CTCAE V.4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отёк, гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому)	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, приём лекарств), физической активности (ходьба)

над проявлением дерматотоксичности у пациентов, получающих цитотоксические препараты [3, 19]. И хотя в целом эти осложнения достаточно хорошо переносятся, кожная токсичность существенно сказывается на качестве жизни пациента и часто требует снижения дозы препарата или прекращения лечения. В настоящее время мы располагаем несколькими рекомендациями по профилактике и лечению большинства из описанных в статье осложнений, но стандарта в их коррекции нет до сих пор.

ЛИТЕРАТУРА

- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management // J Am Acad Dermatol. 2007;56:317–326.
- Amitay-Laish I, David M, Stemmer SM. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions // Oncologist. 2010;15:1002–1008.
- Sanmartin O. Skin Manifestations of Targeted Antineoplastic Therapy // Curr. Probl. Dermatol. Basel, Karger. 2018;53:93–104. doi:10.1159/000479198
- 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;161:515–521.
- Reguiñal Z, Bachet JB, Bachmeyer C et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French

interdisciplinary therapeutic algorithm // Support Care Cancer. 2012;20:1395–1404.

- Califano R, Tariq N, Compton S et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK // Drugs 2015;75:1335–1348.
- 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. 2019;9(3s2):628–638 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer drug therapy // Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2019;9(3s2):628–638 (In Russ.)].
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane // J. Am. Acad. Dermatol. 2015;72:203–218:219–220.
- Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events // Oncology (Williston Park). 2006;20(5 suppl. 2):5–13.
- Shi VJ, Levy LL, Choi JN. Cutaneous manifestations of nontargeted and targeted chemotherapies // Semin. Oncol. 2016;43:419–425.
- Chanprapaph K, Rutnin S, Vachiramon V. Multikinase inhibitor-induced handfoot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management // Am. J. Clin. Dermatol. 2016;17:387–402.
- Lee WJ, Lee JL, Chang SE et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // Br J Dermatol. 2009;161:1045–1051.

13. Севрюков Ф. С., Бородавина Е. В., Исаев П. А. и др. Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):44–9 [Sevryukov F. S., Borodavina E. V., Isaev P. A. et al. Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):44–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-44-49.
14. Снеговой А.В., Болотина Л.В., Горбунова В.А. и др. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию EGFR // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. 2016:433. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433 [Snegovoi AV, Bolotina LV, Gorbunova VA et al. Practical recommendations for correction of dermatological reactions in patients receiving EGFR therapy // Practical Guidelines. 2016:433(In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433
15. Guerra JR, Suelves AM, Bella A, Lolo D. Hand, foot and scrotal blisters in a patient with cancer receiving oral chemotherapy // BMJ Case Rep. 2014;2014:pii:bcr2013202822.
16. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management // J Am Acad Dermatol. 2007;56:317–326.
17. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy // J. Am. Acad. Dermatol. 2014;71:217.e1–e217.e11;quiz 227–228.
18. Hsiao YW, Lin YC, Hui RC, Yang CH. Fulminant acneiform eruptions after administration of dovitinib in a patient with renal cell carcinoma // J Clin Oncol. 2011;29:e340–e341.
19. Sanmartin O. Skin Manifestations of Targeted Antineoplastic Therapy. Curr. Probl. Derma Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs

and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy // J. Am. Acad. Dermatol. 2014;71:217.e1–e217.e11;quiz 227–228.

Поступила в редакцию 06.04.2022 г.

*E.V. Borodavina¹, P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹,
A.A. Ilin¹, V.V. Krylov¹, A.K. Plugar¹, S.A. Ivanov^{1,3},
A.D. Kaprin^{2,3}*

Cutaneous toxicity of the targeted therapy of malignant neoplasms

- ¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation
² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation
³ The People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Nowadays an overwhelming majority of new antitumoral drugs belong to targeted agents. The principle of action of such targeted agents consists in blocking the key signalling target both in a tumour and in normal cells. This results in a wide range of adverse events (AE). One of the most frequent AE of targeted therapy are skin and its appendages reactions observed in 60–100% of patients being treated with EGFR inhibitors and in 10–60% of those treated with mTOR inhibitors. Such AE constitute a serious clinical problem as they considerably worsen the patients' quality of life and necessitate to reduce the dose of the drug or even discontinue the therapy. The review contains detailed descriptions of cutaneous AE which occur in the course of tyrosine kinase inhibitors, as well as a treatment options for their therapy.

Key words: review, targeted therapy, dermatological toxicity, malignant neoplasms

Сведения об авторах

Бородавина Екатерина Владимировна, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, smysmymrik2007@yandex.ru

Исаев Павел Анатольевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, isaev@mrrc.obninsk.ru

Полькин Вячеслав Викторович, канд. мед. наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, polkin83@mail.ru

Ильин Алексей Амурович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, ilyin@mrrc.obninsk.ru

Крылов Валерий Васильевич, заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, krylov.mrrc@mail.ru

Плугарь Алиса Кареновна, ординатор отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, fedina.a.k@yandex.ru

Иванов Сергей Анатольевич, директор МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, ул. Королева, 4, kaprin@mail.ru

Borodavina Ekaterina, researcher, Section of radiosurgical treatment with open radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, smysymrik2007@yandex.ru

Isaev Pavel, leading researcher, Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, isaev@mrrc.obninsk.ru

Pol'kin Vyacheslav, director of department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, polkin83@mail.ru

Ilyin Aleksey, leading researcher, Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, ilyin@mrrc.obninsk.ru

Krylov Valery, director of department of radiosurgical treatment with open radionuclides, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, krylov.mrrc@mail.ru

Plugar Alisa, clinical resident Section of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, fedina.a.k@yandex.ru

Ivanov Sergey, director of A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, oncurolog@gmail.com

Kaprin Andrey, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia, kaprin@mail.ru