

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.016>



Лукьянов А.М.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого: кожная токсичность

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.08.2022

Принята: 23.09.2022

Контакты: alexlukyanau@gmail.com

Резюме

Молекулярно-таргетная терапия (МТТ) – стремительно развивающаяся область современной медицины вообще и онкологии в частности. С появлением некоторых классов биологических агентов, например таких как ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFRI – Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors), стало возможным обеспечивать пациентам более длительную выживаемость без прогрессирования, особенно при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и метастатической колоректальной карциноме. По данным Белорусского канцер-регистра, за последние 10 лет (2010–2019 гг.) среди мужского населения страны рак легкого вышел на первое место [32]. В этой связи все чаще в терапии НМРЛ стали применять МТТ. Побочные эффекты при использовании таких препаратов обычно минимальны с точки зрения частоты и тяжести. Вместе с тем применение EGFRI в большинстве случаев приводит к развитию кожной токсичности, которая при использовании традиционной химиотерапии и лучевой терапии встречается реже, а ее тяжесть значительно меньше выражена. Дерматотропные побочные эффекты после старта МТТ могут возникать в 47–100%, ксероз – в 10–49%, кожный зуд – в 8–57%, паронихии – в 3–25%, аномалии роста волос – в 0–13%, мукозиты – в 0–44% случаев [33]. При этом следует отметить, что кожная токсичность чаще возникает на фоне применения моноклональных антител, чем при назначении ингибиторов тирозинкиназы.

В статье подробно разобраны вопросы классификации кожной токсичности у пациентов, проходящих МТТ. Описаны клинические варианты наиболее часто фиксируемых побочных дерматотропных эффектов, время их развития относительно старта терапии. Приведены инструменты, с помощью которых клиницист может оценить влияние кожной токсичности на показатели качества жизни у пациентов, получающих таргеты. Отдельное внимание уделено общим вопросам ухода за кожей, а также медикаментозного сопровождения кожной токсичности у таких пациентов. Материал содержит клинические примеры из собственной практики автора.

Ключевые слова: кожная токсичность, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста

Lukyanau A.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Targeted Treatments of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Skin Toxicity

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 23.09.2022

Contacts: alexlukyanau@gmail.com

Abstract

Molecularly targeted therapy (MTT) is a rapidly developing area of oncology and modern medicine in general. With the advent of certain classes of biological agents, such as Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors (EGFRIs), it has become possible to provide patients with longer progression-free survival, especially in non-small cell lung cancer (NSCLC) and metastatic colorectal carcinoma. According to the Belarusian Cancer Registry, over the past 10 years (2010–2019), lung cancer has come out on top among the male population of the country [32]. In this regard, MTT has been increasingly used in the treatment of NSCLC. Side effects with these drugs are usually minimal in terms of frequency and severity. However, the use of EGFRi in most cases leads to the development of skin toxicity, which is less common with traditional chemotherapy and radiation therapy, and its severity is much less pronounced. Dermatotropic side effects after starting MTT can occur in 47–100%, xerosis cutis – in 10–49%, pruritus – in 8–57%, paronychia – in 3–25%, hair growth abnormalities – in 0–13%, mucositis – in 0–44% of cases [33]. It should be noted that skin toxicity occurs more often with the use of monoclonal antibodies than with the use of tyrosine kinase inhibitors.

This article deals in detail with the classification of skin toxicity in patients undergoing MTT. The clinical variants of the most frequently recorded dermatotropic side effects and the time of their development relative to the start of therapy are described. The tools are presented with which the clinician can evaluate the impact of dermal toxicity on quality of life indicators in patients receiving targeted therapy. Special attention is paid to general issues of skin care, as well as drug management of skin toxicity in such patients. The material contains clinical examples from the author's own practice.

Keywords: skin toxicity, non-small cell lung cancer, Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)

Арсенал таргетных лекарственных средств (ЛС), используемых в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), постоянно расширяется. К настоящему времени одна из наиболее активно используемых групп – ингибиторы тирозинкиназы (TKI-ингибиторы; TKI – Tyrosine Kinase Inhibitors):

EGFR-TKI-ингибиторы (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor);

ALK-TKI-ингибиторы (ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase);

ROS-1-TKI-ингибиторы (ROS proto-oncogene 1);

BRAF-ингибиторы (B-Raf-protein-inhibitors) и др.

Для многих представителей TKI-ингибиторов обнаружена связь их сывороточных концентраций с тяжестью кожных реакций и диареи (коррелируют с показателями БРВ – безрецидивной выживаемости и ОВ – общей выживаемости). В свою очередь, концентрация EGFR-TKI-ингибиторов не ассоциируется с исходом, но влияет на возникновение и тяжесть дерматотропных реакций и диареи (результат токсичности ЛС) [1].

Кожные реакции при использовании TKI-ингибиторов относятся к наиболее часто регистрируемым, применение EGFR-TKI-ингибиторов может сопровождаться целым рядом тяжелых побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек. Такая тропность, вероятно, связана с тем, что сам EGF (EGF – Epidermal Growth Factor) в нормальных условиях участвует в заживлении ран посредством стимуляции, пролиферации и миграции кератиноцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов, способствуя регенерации дермальных и эпидермальных структур. Ингибирование EGFR нарушает дифференцировку, рост и миграцию кератиноцитов, приводит к экспрессии кератиноцитами воспалительных хемокинов [2].

Рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) в основном экспрессируются в базальных кератиноцитах, наружных слоях волосяных фолликулов, эккринных потовых, сальных железах и околоногтевых тканях. Ингибирование путей EGF в коже приводит к остановке роста и миграции клеток, апоптозу, экспрессии хемокинов и аномальному созреванию и дифференцировке кератиноцитов. Клеточный каскад вызывает формирование воспалительной реакции с дерматологическими проявлениями, такими как угревая сыпь, ксероз, зуд, околоногтевое воспаление и поражение волос и ногтевых пластин [40]. Патогенез кожной токсичности при использовании TKI-ингибиторов – во многом процесс недостаточно изученный, однако уже сейчас ясно, что ключевых факторов несколько, важнейшими из которых являются наличие молекулярных биомаркеров воспаления в коже, полиморфизм генов и фармакокинетика самого ЛС. Рис. 1 содержит краткую информацию о возможных механизмах патогенеза кожной токсичности при использовании EGFR-TKI-ингибиторов.

Все побочные дерматологические реакции при назначении таргетной терапии в общем и TKI-ингибиторов в частности условно можно разделить на 2 группы:

1. Угрожающие жизни пациента или тяжелые длительные реакции, требующие отмены терапии (буллезный эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная экссудативная эритема, анафилаксия).
2. Среднетяжелые кожные реакции, которые не требуют отмены терапии, но подлежат лекарственной и иной коррекции [3].

Первая группа кожных реакций относится к редким, вторая группа встречается практически у всех пациентов, и лидером среди ее представителей являются акнеформные высыпания. На рис. 2 и 3 представлены клинические случаи розацеаподобных (папуло-пустулезных) высыпаний у пациентов, находящихся на таргетной терапии по поводу НМРЛ; для сравнения приведены клинические примеры розацеа / розовых угрей (папуло-пустулезная форма) и периорального дерматита со вторичной стероидной атрофией кожи (результат многолетнего самолечения фторированными топическими кортикостероидами – ТКС). Обращает на себя внимание полная имитация хронического розацеаподобного воспалительного процесса у пациентов с дерматотропными токсическими реакциями, получающих таргетную терапию по поводу НМРЛ, на коже лица.



Рис. 1. Терапия EGFR-TKI-ингибиторами: патогенез кожной токсичности [7, 17–27]
Fig. 1. EGFR-TKI inhibitor therapy: pathogenesis of cutaneous toxicity [7, 17–27]

На рис. 2, А, В – пациентка (42 года), находящаяся на терапии атезолизумабом (группа ингибиторов иммунных контрольных точек) по поводу периферического рака верхней доли левого легкого с mts в лимфатические узлы средостения с обеих сторон (сT2bN3M0, IIIB стадия).

Status localis:

патологический процесс располагается в себорейных зонах, преимущественно на коже лица и груди, на спине – незначительное количество сыпи;

первичные морфологические элементы – пустула, а также воспалительная папула, возникающие на эритематозном фоне;

на коже лица патологический процесс имитирует клинику розацеа (папуло-пустулезный вариант), салосекретция усилена.

Результаты расчета индексов DLQI и Skindex-29 показали, что кожные проявления в значительной степени оказывают влияние на повседневную жизнь пациентки (снижение показателей индексов по сравнению с нормальными до 70%).

Кожная токсичность для акнеформных высыпаний у данной пациентки оценена как G2 (папуло-пустулезная сыпь занимает 10% по BSA; выраженные субъективные жалобы; значительное изменение показателей DLQI и Skindex-29).

Пациентке назначена системная терапия антибактериальными препаратами (доксициклин), топическая терапия (0,75% крем метронидазола).

На рис. 2, С – пациентка (39 лет) с розацеа.

Status localis:

патологический процесс носит локализованный характер, располагается на коже лица и представлен папуло-пустулезными элементами на эритематозно-измененном фоне, салосекретция усилена;

обращает на себя внимание «интактная» носогубная зона, свободная от высыпаний и эритемы.

Диагноз: L71. Розацеа, папуло-пустулезная форма.

Программа лечения стандартная: длительная терапия субтерапевтическими дозами системного доксициклина, топическая терапия 0,75% кремом метронидазола.



Рис. 2. Собственные наблюдения профессора Лукьянова А.М.
Fig. 2. Own observations by Professor Lukyanau A.M.

На рис. 3, А, В – пациентка (47 лет), находящаяся на терапии эрлотинибом по поводу рака левого нижнедолевого бронха (pT2aN2M0, III стадия).

Status localis:

патологический процесс располагается в себорейных зонах, преимущественно на коже лица и груди, на спине – незначительное количество сыпи;

первичный морфологический элемент – воспалительная папула, возникающая на эритематозном фоне, есть единичные мелкие пустулезные элементы;

носогубный треугольник «интактный»;

на коже лица патологический процесс имитирует клинику периорального дерматита.

Результаты расчета индексов DLQI и Skindex-29 показали, что кожные проявления в значительной степени оказывают влияние на повседневную жизнь пациентки (снижение показателей индексов по сравнению с нормальными до 50%).

Кожная токсичность для акнеформных высыпаний у данной пациентки оценена как G2 (сыпь занимает до 10% по BSA; выраженные субъективные жалобы; снижение показателей DLQI и Skindex-29).

Пациентке назначена топическая терапия (0,75% крем метронидазола).

На рис. 3, С – пациентка (50 лет) с периоральным дерматитом.

Status localis:

патологический процесс располагается на коже лица в периоральной зоне и представлен преимущественно мелкими узелковыми элементами на эритематозно-измененном фоне, местами элементы стремятся к слиянию и образуют гранулематозный характер изменений на коже;

кожа периоральной области истончена, местами атрофична, о чем свидетельствуют хорошо контурирующие дермальные сосуды, сниженное количество выводных протоков сальных желез, над верхней губой – светлая полоска «интактной» кожи.

Пациентка длительное время злоупотребляла нанесением фторированных ТКС.

Диагноз: L71.0. Периоральный дерматит. Вторичная стероидная атрофия кожи. Программа лечения стандартная: полная отмена ТКС, краткосрочная топическая терапия топическими ингибиторами кальциневрина (ТКС) с последующим переходом на длительное лечение топическим 0,75% кремом метронидазола.

При возникновении симптомов кожной токсичности в подобных случаях рекомендуется использовать мультимодальный подход, чтобы снизить отрицательное воздействие ЛС основной терапии на качество жизни пациента, а значит, в конечном итоге повысить ее эффективность. Принцип мультимодальности подразумевает участие в сопровождении пациента не только врача-онколога, но и врача-дерматолога, а в некоторых случаях и врача – клинического фармаколога. Междисциплинарное взаимодействие заинтересованных специалистов позволяет значительно снизить количество пациентов с высокой степенью кожной токсичности [4].

CTCAE v4.03 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03) – повсеместно используемая система классификации кожной токсичности. Группа по изучению проблем побочных реакций Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC – The Multinational Association of Supportive Care in Cancer) разработала новую систему классификации, которая специально предложена для вызванных EGFRi dAE кожных реакций и соответствует принципам



Рис. 3. Собственные наблюдения профессора Лукьянова А.М.
Fig. 3. Own observations by Professor Lukyanau A.M.

классификации СТCAE. Важной особенностью градации MASCC является принцип учета показателей дерматологического качества жизни (ДКЖ) пациента (индексы DLQI и Skindex-29) [5, 6].

DLQI, предложенный в 1994 г., был первым инструментом оценки ДКЖ в дерматологии [28]. Показатель до настоящего времени считается одним из самых надежных, валидирован на многие языки, в том числе и на русский. DLQI представляет собой

анкету, содержащую 10 вопросов, включающих оценочные показатели от 0 до 3 баллов с максимальной суммой 30 баллов (ДКЖ пациента обратно пропорционально сумме баллов). Индекс позволяет детализировать 6 параметров ДКЖ: симптомы и ощущения (вопросы 1, 2), ежедневную деятельность (вопросы 3, 4), отдых (вопросы 5, 6), работу и/или учебу (вопрос 7), межличностные отношения (вопросы 8, 9), лечение (вопрос 10). Результаты анкетирования обычно оцениваются следующим образом:

- 1–10 баллов – легкая степень снижения ДКЖ;
- 11–20 баллов – средняя степень снижения ДКЖ;
- 21–30 баллов – тяжелая степень снижения ДКЖ.

Опросник Skindex-29 структурно состоит из 29 вопросов, имеет 3 раздела: симптомы, эмоции и функции [30]. Оценку физических симптомов проводят по 7 пунктам: болезненность, жжение или покалывание, зуд, неприятные ощущения при контакте с водой, раздражение кожи, чувствительность, кровоточивость. Эмоциональная сфера характеризуется такими 10 пунктами, как обеспокоенность состоянием кожи, чувство угнетенности, чувство стыда, беспокойство о том, что от кожного процесса могут остаться рубцы, переживание об ухудшении состояния кожи, тревожное настроение, смущение, чувство униженности, раздражение по поводу состояния кожи, неприятие себя. Раздел «Функции» включает в себя 12 пунктов: качество сна, работу и хобби, социальную активность, сексуальную жизнь, одиночество, утомленность, нежелание выходить из дома, ограничение близости с другими людьми, затруднение в осуществлении повседневной деятельности, сложности в проявлении чувств, препятствие созданию отношений с окружающими, ограничение тесного общения с родственниками. Ответы на вопросы оцениваются по условной 5-балльной шкале, представленной следующими цифровыми значениями, наиболее подходящими для пациента в настоящее время: 0 – никогда, 25 – редко, 50 – иногда, 75 – часто, 100 – всегда. Чем больше набранных баллов по каждому из разделов, тем ниже психологическое качество жизни пациента. Общая оценка по разделам вычисляется как среднее арифметическое по количеству вопросов [31].

Обычно DLQI и Skindex-29 используют в самом начале развития кожной токсичности, а также как объективный динамический инструмент, демонстрирующий эффективность/неэффективность профилактического и медикаментозного сопровождения пациента при проведении МТТ.

Клиническая оценка тяжести проявлений кожной токсичности при использовании таргетной терапии основана на трехуровневой системе градации: G1, G2, G3. Основные характеристики G1, G2, G3 для папуло-пустулезной сыпи, ксероза и кожного зуда (наиболее частых симптомов дерматотропных реакций) у пациентов, получающих EGFR-TKI-ингибиторы, перечислены в табл. 1.

Кожная токсичность, связанная с МТТ, способна вызывать значительные экономические издержки, а также снижать качество жизни пациента [34]. Следовательно, важно разработать стратегию, включающую в себя профилактическое лечение, реактивное лечение, снижение дозы и прекращение приема ЛС, для борьбы с дерматотропными реакциями. Безусловно, лечение локальных побочных реакций не должно ставить под угрозу противораковую эффективность МТТ. В настоящее время все подобные рекомендации основаны на экспертном мнении или консенсусе, что недостаточно для проведения крупных рандомизированных клинических испытаний [35–40].

Таблица 1

СТСАЕ v4.03: градация кожной токсичности для акнеформных высыпаний (папуло-пустулезная сыпь), ксероза кожи, кожного зуда; адаптировано с изменениями из [7]

Table 1

СТСАЕ v4.03: skin toxicity grading for acneiform rashes (papulopustular rash), skin xerosis, pruritus; adapted from [7]

Степень тяжести	Акнеформная сыпь	Ксероз кожи	Кожный зуд
G1	- папулы и/или пустулы занимают <10% BSA¹ - субъективных жалоб нет	- площадь ксероза <10% BSA¹ - эритема и зуд отсутствуют	- умеренная интенсивность зуда - зуд ограничен определенной областью (локальный) - требуется назначение топической терапии
G2	- папулы и/или пустулы занимают 10–30% BSA¹ - клиника высыпаний может сопровождаться зудом, болью - могут проявляться неблагоприятные психосоциальные реакции и эффекты	- площадь ксероза занимает 10–30% BSA¹ - присутствуют эритема и зуд - снижена дневная активность	- присутствует сильный локальный и/или периодически генерализованный зуд - есть признаки лихенификации - зуд нарушает дневную активность пациента - требуется назначение системной терапии
G3	- папулы и/или пустулы занимают >30% BSA¹ - клиника высыпаний может сопровождаться зудом, болью - могут проявляться неблагоприятные психосоциальные реакции и эффекты - может присоединяться вторичная инфекция (ограничивающая самообслуживание), требующая системной терапии антибиотиками	- площадь ксероза занимает >30% BSA¹ - клиника всегда сопровождается сильным зудом - резко ограничено самообслуживание	- сильный локальный и/или перманентный генерализованный зуд - пациент не способен обслуживать себя сам - зуд сопровождается нарушением сна - требуется назначение системной терапии ГКС² или иммунодепрессантами

Примечание: BSA¹ – BSA (Body Surface Area) – площадь вовлеченной в патологический процесс кожи; ГКС² – системные глюкокортикостероиды.

Программа коррекции кожной токсичности на первом этапе предполагает обучение пациента, которое имеет основополагающее значение в достижении результата. Онколог или дерматолог должен дать пациенту необходимые инструкции, в каких случаях необходимо обращаться за помощью, а также рекомендации по базовому, адекватному уходу за кожей. В результате пациент должен:

- уметь на ранней стадии распознавать начало нежелательных кожных реакций;
- знать о высоких рисках вторичного инфицирования кожи;
- избегать травматизации и нахождения на солнце;
- носить удобную и свободную обувь и одежду;
- правильно ухаживать за ногтевыми пластинами [7].

Важным для мультидисциплинарного подхода к коррекции кожной токсичности является понимание сроков ее возможного развития от момента старта терапии МТТ

(рис. 4). В табл. 2 собраны обобщающие данные по динамике развития побочных кожных реакций на примере TKI-ингибиторов. Табл. 3 содержит сведения о патофизиологии ожидаемых кожных реакций, табл. 4 – информацию (рекомендации) о возможных путях их коррекции на додерматологическом этапе.

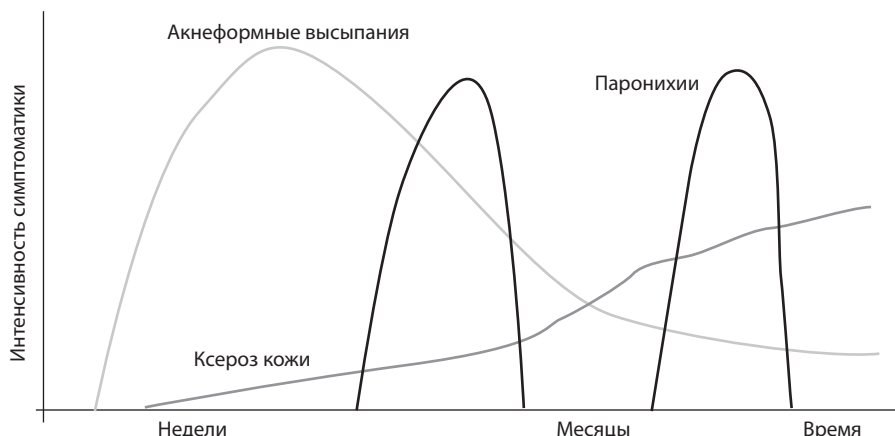


Рис. 4. Ожидаемая динамика кожных реакций (кожная токсичность) на фоне терапии EGFR-TKI-ингибиторами

Fig. 4. Expected progression of cutaneous reactions (cutaneous toxicity) against EGFR-TKI-inhibitor therapy

Таблица 2

Терапия TKI-ингибиторами: динамика развития побочных кожных реакций [13–16]

Table 2

TKI inhibitor therapy: evolution of adverse skin reactions [13–16]

Проявления кожной токсичности	Динамика
Папуло-пустулезные высыпания (100%): – лицо (97%) – грудь (75%) – спина (61%) – живот (8%) – верхняя конечность (8%) – нижняя конечность (4%)	– среднее время от старта терапии до появления сыпи – 1,5 недели – высыпания существуют до 9,4 недели
Вторичная бактериальная инфекция (21%): – верхняя конечность (64%) – нижняя конечность (52%) – живот (33%)	– среднее время от старта терапии до появления признаков – 28,6 недели
Гиперкератоз, сухость кожи (обычно сопровождается акнеформными высыпаниями): – глубокие болезненные трещины в области пяток, пальцев	– среднее время от старта терапии до появления признаков – 4–8 недель
Зуд кожи: – сопровождает клинику папуло-пустулезных высыпаний (62%) – сопровождает клинику ксероза (50%)	– может быть первым признаком как заболевания (паранеоплазия), так и кожной токсичности
Паронихии (часто сопровождают папуло-пустулезные высыпания)	– среднее время от старта терапии до появления признаков – 4–8 недель

Таблица 3

Патофизиология ожидаемых кожных реакций у пациентов, получающих МТТ (EGFR-TKI-ингибиторы); адаптировано с изменениями из [40]

Table 3

Pathophysiology of expected skin reactions in patients treated with МТТ (EGFR-TKI inhibitors); adapted from [40]

Временной период и проявления	Изменения на клеточном уровне	Реакция организма	Цель терапии	Информация для пациента
Фаза I (0–1 неделя) – эритема и отек, похожие на солнечный ожог – пациент ощущает реакцию, похожую на солнечный ожог (эритема, болезненность, небольшой отек) на лице и участках, ранее подвергавшихся воздействию солнца	Ингибирование EGFR в коже останавливает: – дифференцировку нижележащих кератиноцитов – их миграцию на поверхность кожи для замены, они остаются в нижележащих слоях	– кератиноциты, вовлеченные в процесс, могут подвергаться апоптозу – мертвые кератиноциты вызывают высвобождение хемокинов, которые привлекают нейтрофилы в эту область как часть стерильной воспалительной реакции	– сохранить целостность кожи – свести к минимуму дискомфорт – предотвратить инфекцию	Основные рекомендации для пациентов: – постоянно использовать эмоленты (профилактика сухости кожи) – избегать пребывания на солнце – использовать мягкие очищающие средства – своевременно сообщать о субъективной симптоматике болезненности (использование кремов с топическими анестетиками) – постоянный мягкий уход за ногтями, содержание их в чистоте
Фаза II (1–3 недели) – возникновение папулопустулезной сыпи – сыпь формируется в течение 7–10 дней после начала терапии и достигает пика интенсивности через 2–3 недели, а затем постепенно проходит	– стерильный воспалительный процесс ведет к дополнительной гибели кератиноцитов (апоптозу) и образованию клеточных обломков, вызывая формирование папулезной сыпи	– в коже большой дефицит здоровых кератиноцитов, она истончается, не может сохранять воду в организме, что приводит к сухости (ксерозу) и зуду	– предотвратить инфекцию – способствовать заживлению дефектов и максимальному комфорту – тщательно изучать инструкцию к ЛС для получения конкретной информации о приостановке или прекращении приема препарата при тяжелых дерматологических побочных эффектах	
Фаза III (3–5 недель) – формирование корочек в патологических очагах		– кожа становится более сухой (ксероз) – образуются телеангиоэктазии – субъективно беспокоит зуд	– снижение симптоматики шелушения – управление зудом	– кератолитики (кремы с содержанием молочной кислоты, салициловой кислоты, мочевины) используются для того, чтобы снизить интенсивность шелушения

Окончание таблицы 3

Фаза IV (5–8 неделя) – постоянная сухость кожи – эритема – изменения придатков кожи (волосы, ногти)	Блокада EGFR волосяных фолликулов и ногтевого ложа приводит: – к изменению волос (истончение волос, алопеция на голове) – усиленному росту волос на веках (трихомегалия) – усиленному росту волос на лице (гипертрихоз)	– текстура волос может меняться (изменение текстуры и прочности) – паронихии могут формироваться на околоногтевых валиках с корками, быть чрезвычайно болезненными – могут развиваться болезненные трещины кожи на пальцах	– важно оценить статус ресниц: если длинные, они могут загигаться и раздражать конъюнктиву; при необходимости – консультация офтальмолога
--	--	--	---

Таблица 4

Общие рекомендации по профилактике кожных реакций у пациентов на терапии EGFR-TKI-ингибиторами; адаптировано с изменениями из [36]

Table 4

General guidelines for the prevention of skin reactions in patients treated with EGFR-TKI inhibitors; adapted from [36]

Персональная гигиена	– использовать мягкие мыла и гели для тела (составы с нейтральным pH5) – душ необходимо принимать только с теплой водой – использовать очень мягкие шампуни для волос – использовать только чистые, мягкие, с гладкой поверхностью полотенца из-за потенциального риска заражения кожи вторичной инфекцией – кожу после приема душа следует высушивать полотенцем промокательными движениями, не растирая ее – нательное белье должно быть изготовлено из мягкого тонкого хлопка, без содержания синтетики – бритье должно быть максимально безопасным – своевременно делать маникюр/педикюр, ногтевая пластина не должна выступать над мягкими тканями (короткое подстригание) – кутикулы обрезать не разрешается, потому что эта процедура увеличивает риск инфицирования ногтевого ложа
Защита от UV-излучения	– солнцезащитный крем следует наносить ежедневно на открытые участки кожи независимо от сезона – рекомендуются гипоаллергенные солнцезащитные кремы с высоким SPF (не менее SPF30, без PAPA, защита от UVA/UVB), желательна широкого спектра, содержащие оксид цинка или диоксид титана – пациентам следует рекомендовать избегать пребывания на солнце – рекомендуется носить одежду (рубашка/блуза/платье с длинным рукавом, брюки / длинное платье) для защиты от солнца и головной убор с широкими полями
Увлажнение кожи	– использование эмолентов (увлажняющая терапия) должно быть начато сразу после старта терапии EGFR-TKI-ингибиторами – гипоаллергенные увлажняющие кремы, мази и смягчающие средства следует использовать 1 раз в день для сохранения рельефа кожи, предотвращения и уменьшения ее сухости
Профилактика паронихий	– необходимо ограничить контакты рук с водой – следует избегать трения и давления на ногтевой валик, а также ковыряния или манипулирования ногтем – рекомендуется местное нанесение вазелина вокруг ногтей из-за его оживляющего и разглаживающего эффекта на кожу: вазелин предотвращает испарение влаги, образуя пленку на поверхности

Окончание таблицы 4

Нежелательные опции	– следует избегать нанесения жирных кремов в качестве базового ухода (чистый вазелин), поскольку они провоцируют развитие фолликулитов из-за своих окклюзивных свойств – любые косметологические манипуляции с кожей на весь период МТТ запрещены, поскольку они повышают риски развития инфекционных осложнений – горячая сушка волос феном нежелательна – ношение узкой, плохо вентилируемой обуви нежелательно
---------------------	--

Второй этап предполагает назначение дерматотропных ЛС пациентам, у которых имеются признаки кожной токсичности G1–G3 (табл. 5).

В коррекции акнеформных высыпаний следует избегать применения таких про-тоугревых топических средств, как ретиноиды, альфа-гидроксикислоты, бензоил пероксид. Они способствуют раздражению кожи, ее высушиванию, еще больше утяжеляя дерматотропные эффекты МТТ EGFR-TKI-ингибиторами. Системные ретиноиды также не рекомендуются к использованию из-за своего выраженного подсушивающего действия, способности резко снижать образование себума; все это может потенци-ровать тяжелые формы ксероза, изнуряющий перманентный зуд кожи. Топические кортикостероиды (ТКС) не должны применяться при высыпаниях, имитирующих кли-нику периорального дерматита без одобрения дерматологом, поскольку при непра-вильном использовании этой группы ЛС могут возникать нежелательные побочные эффекты (атрофия кожи, стероидная угревая сыпь и др.). Отдельным пациентам с

Таблица 5

**Основные классы/группы дерматотропных ЛС, используемых в качестве лечебного
сопровождения для купирования кожной токсичности у лиц, находящихся на МТТ**

Table 5

**Main classes/groups of dermatotropic drugs used as treatment adjuvant for management of cutaneous
toxicity in individuals on MMT**

Кожная токсичность (ведущий признак)	Лечебные подходы в коррекции кожной токсичности
Акнеформные высыпания (папуло-пустулезная сыпь)	– САБ (доксциклин, клиндамицин, миноциклин) – СР (изотретиноин, ацитретин) – ТАБ (раствор клиндамицина, метронидазол крем, эритромицин крем)
Ксероз кожи	– эмоленты – ТКС (III, IV классы)
Кожный зуд	– АГП – ГКС – эмоленты – ТКС
Вторичные кожные инфекции	– важность бактериального посева с определением чувстви-тельности к САБ (особенно при локализации процесса вокруг носа, абсцессах, пустулизации на теле) – САБ, действующие на стафилококковую флору (цефалексин, ди-кловксациллин) – при условии роста метициллинрезистентных штаммов <i>S. aureus</i> – сульфаметоксазол/триметоприм, линезолид

Примечание: САБ – системные антибактериальные лекарственные средства; СР – системные ретиноиды; ТАБ – топиче-ские антибактериальные средства; ТКС – топические кортикостероиды; АГП – антигистаминные препараты.

анти-EGFR-индуцированной угревой сыпью может помочь местный адапален (синтетический ретиноид со значительно более низкой частотой раздражающих побочных эффектов по сравнению с третиноином и очень низкой скоростью системной абсорбции) после местного нанесения. Однако адапален у них следует использовать только под строгим наблюдением дерматолога.

Из других более редких проявлений дерматотропных побочных реакций следует выделить возможное развитие изменений со стороны ногтей (чаще паронихии), волос, а также слизистых (мукозиты). В зависимости от тяжести проявлений патологии ногтевой пластины (G1–G3) могут быть использованы топические и системные антибактериальные средства, системные ретиноиды (изотретиноин, ацитретин), противогрибковые ЛС, противовирусные ЛС. Изменение волос на фоне терапии EGFR-TKI-ингибиторами может сопровождаться нарушением структуры, толщины (истончение), цвета как длинных (волосы скальпа), так и коротких волос (ресницы, брови); выпадение волос (алопеция) встречается у 1,9–4,9% пациентов; в некоторых случаях фиксируют развитие лицевого гипертрихоза [8–10]. Мукозиты чаще развиваются на слизистых оболочках полости рта, проявляются набуханием эпителия, формированием признаков ульцерации; болевые ощущения при этом обычно выражены в значительной степени, нарушают прием пищи и даже воды. Принципами лечения стоматита являются уход за полостью рта, обезболивание, поддержание функции полости рта, контроль осложнений со стороны слизистой полости рта и улучшение качества жизни. Подходы к профилактике включают частую чистку зубов мягкой щеткой, отказ от употребления алкоголя и табачных изделий [11, 12].

Табл. 6 содержит подробную сводную информацию по лечебным интервенциям в зависимости от вида и тяжести кожной токсичности у пациентов, находящихся на терапии EGFR-TKI-ингибиторами.

Таблица 6

Кожная токсичность EGFR-TKI-ингибиторов и лечебные интервенции; адаптировано с изменениями из [36, 41–44]

Table 6

Cutaneous toxicity of EGFR-TKI inhibitors and treatment interventions; adapted with modifications from [36, 41–44]

Тяжесть кожной токсичности (G1–G3)	Вмешательства и терапия EGFR-TKI-ингибиторами	Лечебные интервенции
Акнеформные высыпания		
Легкая степень (G1-токсичность)		
- обычно локализованные высыпания - симптоматика минимальная - ежедневная активность не изменена - признаков вторичного инфицирования нет	- терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена - мониторинг тяжести кожной реакции должен быть продолжен²	- ТАБ (эритромицин 1% крем, метронидазол 0,75% крем; клиндамицин 2% крем или 1% раствор/лосьон) - очаговые поражения – предпочтительны крема - множественные распространенные поражения – предпочтительны растворы/лосьоны
Средняя степень (G2-токсичность)		
Повторная оценка тяжести кожных реакций проводится спустя 2 недели или при любом ухудшении состояния локального статуса		
Рассмотреть возможность консультации дерматолога (зависит от клинического опыта онколога)		

Продолжение таблицы 6

– обычно легкие симптомы – минимальное влияние на показатели ежедневной активности – нет признаков вторичного инфицирования	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена – мониторинг тяжести кожной реакции должен быть продолжен²	– использование эмолентов с учетом типа кожи – топическая терапия как при легкой степени тяжести + короткие курсы ТКС (III класс активности по Европейской классификации) + САБ – доксициклин 100 мг 2 раза в сутки или – миноциклин 100 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень (G3-токсичность) Повторная оценка тяжести кожных реакций проводится спустя 2 недели Консультация дерматолога обязательна!		
– тяжелая симптоматика (зуд, высокая чувствительность) – значительное влияние на показатели ежедневной активности – высокая вероятность вторичного инфицирования	– редукция дозы EGFR-TKI-ингибитора согласно инструкции ЛС! – мониторинг тяжести кожной реакции должен быть продолжен²	– использование эмолентов с учетом типа кожи – топическая и системная терапия как при средней степени тяжести – консультация дерматолога – рассмотрение вопроса назначения системного изотретиноина (взаимодействие: избегать комбинации с системными тетрациклинами из-за угрозы повышения внутричерепного давления) или системных стероидов
Угрожающее жизни состояние Повторная оценка тяжести кожных реакций проводится спустя 2 недели Консультация дерматолога обязательна!		
	– прерывание дозы или полное прекращение приема ингибитора EGFR в соответствии с инструкцией по применению!	– лечебные интервенции как при тяжелой степени кожной токсичности – консультация дерматолога обязательна! – индивидуальный план лечения – системные кортикостероиды
Зуд		
Легкая степень		
	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена	– полидоканол¹, крем для местного применения – АГП (дифенгидрамин, диметинден, цетиризин, лево-цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, клемастин)
Средняя степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G2-токсичности		
	– продолжить терапию EGFR-TKI-ингибиторами – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для зуда легкой степени – АГП (цетиризин, диметинден, лоратадин, фексофенадин, клемастин) – ТКС (II, III классы активности по Европейской классификации)

Продолжение таблицы 6

Тяжелая степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G3-токсичности		
	– уменьшение дозы EGFR-TKI-ингибиторов в соответствии с инструкцией – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для зуда средней степени
Ксероз		
Легкая степень		
	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена	– гель/масло для душа без мыла – избегать использования спиртовых растворов и мыла – эмоленты на основе мочевины или глицерина – при выраженном воспалении – ТКС (II, III классы активности по Европейской классификации)
Средняя степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G2-токсичности		
	– продолжить терапию EGFR-TKI-ингибиторами – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для ксероза легкой степени – при выраженном воспалении – ТКС (II, III классы активности по Европейской классификации)
Тяжелая степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G3-токсичности		
	– уменьшение дозы EGFR-TKI-ингибиторов в соответствии с инструкцией – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для ксероза средней степени – при развитии клиники ксеротического (астеототического) дерматита: ТКС III, IV классов активности по Европейской классификации – рассмотреть вопрос о назначении САБ
Трещины		
Легкая степень		
	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена	– пропиленгликоль 50% в воде в течение 30 мин под окклюзию ежедневно (вечером) с последующим наложением гидроколлоидных повязок или антисептические ванночки (например, лечебные ванночки с перманганатом калия, конечная концентрация 1:10000, или повидон-йодные ванночки) – местное применение растворов нитрата серебра

Продолжение таблицы 6

Средняя степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G2-токсичности		
	– продолжить терапию EGFR-TKI-ингибиторами – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для трещин легкой степени тяжести – рассмотреть вопрос о назначении САБ
Тяжелая степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G3-токсичности		
	– уменьшение дозы EGFR-TKI-ингибиторов в соответствии с инструкцией – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для трещин средней степени тяжести
Токсические эффекты со стороны ногтевых пластин и околоногтевых валиков		
Профилактика		
	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена	– минимизация травм и давления на ногтевые пластины – обучение правильной стрижке ногтей – базовый уход кремами на нежирной основе
Легкая степень		
	– терапия EGFR-TKI-ингибиторами должна быть продолжена	– см. профилактику токсических эффектов со стороны ногтевых пластин и околоногтевых валиков – антисептические ванночки для рук (например, повидон-йод в разведении 1:10 или с перманганатом калия в разведении 1:10000)
Средняя степень Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G2-токсичности		
	– продолжить терапию EGFR-TKI-ингибиторами – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для ногтей и околоногтевых валиков легкой степени тяжести – раствор нитрата серебра для стимуляции грануляционной ткани – повидон-йодная мазь – САБ (если нет вторичного инфицирования, предпочтительны тетрациклины, в противном случае – системные хинолоны)
Тяжелая степень, рефрактерное к проводимой терапии состояние Повторная оценка статуса спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для G3-токсичности		

Окончание таблицы 6

	– уменьшение дозы EGFR-TKI-ингибиторов в соответствии с инструкцией – мониторинг тяжести кожной токсичности²	– см. интервенции для ногтей и околоногтевых валиков средней степени тяжести – САБ по результатам посевов и чувствительности – рассмотреть вариант хирургического лечения
Угрожающее жизни состояние Повторная оценка тяжести кожных реакций проводится спустя 2 недели При ухудшении или отсутствии улучшения: см. рекомендации для кожной токсичности, связанной с угрожающим жизни состоянием		
	– прерывание дозы или полное прекращение приема ингибитора EGFR в соответствии с инструкцией по применению!	– см. интервенции для ногтей и околоногтевых валиков тяжелой степени тяжести – САБ внутривенно в соответствии с результатами посевов и чувствительности – индивидуальный план лечения!

Примечание: ТАБ – топические антибиотики; ТКС – топические кортикостероиды; АГП – антигистаминные препараты; САБ – системные антибактериальные препараты; ¹ – регистрация на территории Республики Беларусь отсутствует; ² – оценка проводится в том числе с использованием индексов DLQI и Skindex-29.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие кожных реакций на фоне молекулярно-таргетной терапии НМРЛ (в том числе EGFR-TKI-ингибиторами) является предсказуемым и вполне управляемым эффектом. Проактивный/профилактический мультимодальный подход помогает ограничить частоту и тяжесть кожной токсичности, улучшить переносимость терапии пациентами, повысить качество их жизни, оптимизировать клинические преимущества таргетных препаратов за счет минимизации необходимости снижения их дозы или досрочного прекращения лечения.

Рекомендации по уходу за кожей должны быть даны каждому пациенту, который начинает таргетную терапию по поводу НМРЛ.

Лечебные интервенции следует начинать сразу после появления кожных токсических реакций G1, G2 степени тяжести. Как правило, рекомендуют сочетать основной уход за кожей (с учетом типа кожи) и специальную терапию (должна быть адаптирована к клинике и степени тяжести кожной реакции).

Из топических лекарственных средств высокую эффективность при раннем появлении кожных реакций демонстрируют местные антибиотики, такие как клиндамицин, эритромицин, метронидазол.

Системное лечение следует рассмотреть, если на фоне таргетной терапии возникает кожная реакция G2 и выше. Пероральные тетрациклины, такие как доксициклин или миноциклин, рекомендуются для лечения дерматотропных реакций (G2 и выше), индуцированных EGFR-TKI-ингибиторами.

Все пациенты с тяжелыми проявлениями кожной токсичности, все атипичные реакции должны быть проконсультированы дерматологом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fiala O, Hosek P, Pesek M, Finek J, Racek J, Stehlik P, Sorejs O, Minarik M, Benesova L, Celer A, Nemcova I, Kucera R, Topolcan O. Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res.* 2017 Nov;37(11):6469–6476. doi: 10.21873/anticancerres
2. Wells A. EGF receptor. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999 Jun;31(6):637–43. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00015-1
3. Shah RR, Shah DR. Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology. *Drug Saf.* 2019 Feb;42(2):181–198. doi: 10.1007/s40264-018-0772-x
4. Fujitomi K, Fukumine Y, Hatakenaka K, Fujita S, Katakami N. Team Management of Skin Rash Associated with Use of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2018 Oct – Dec;5(4):430–434. doi: 10.4103/apjon.apjon_33_18
5. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, Lacouture ME. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):1025–39. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.010
6. Lacouture ME, Maitland ML, Segal S, Setser A, Baran R, Fox LP, Epstein JB, Barasch A, Einhorn L, Wagner L, West DP, Rapoport BL, Kris MG, Basch E, Eaby B, Kurtin S, Olsen EA, Chen A, Dancsey JE, Trotti A. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer.* 2010 Apr;18(4):509–22. doi: 10.1007/s00520-009-0744-x
7. Peng Y, Li Q, Zhang J, Shen W, Zhang X, Sun C, Cui H. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends.* 2019 Jan 22;12(6):537–552. doi: 10.5582/bst.2018.01246
8. Scagliotti GV, Shuster D, Orlov S, von Pawel J, Shepherd FA, Ross JS, Wang Q, Schwartz B, Akerley W. Tivantinib in Combination with Erlotinib versus Erlotinib Alone for EGFR-Mutant NSCLC: An Exploratory Analysis of the Phase 3 MARQUEE Study. *J Thorac Oncol.* 2018 Jun;13(6):849–854. doi: 10.1016/j.jtho.2017.12.009
9. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. *Support Care Cancer.* 2013 Apr;21(4):1167–74. doi: 10.1007/s00520-012-1645-y
10. Zheng H, Zhang H, Zhang T, Wang Q, Hu F, Li B. Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016 Sep;12(3):1287–1292. doi: 10.3892/etm.2016.3460.
11. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, Quinn B, Epstein JB, Blijlevens NM, Waltimo T, Passweg JR, Correa ME, Dahllöf G, Garming-Legert KU, Logan RM, Potting CM, Shapira MY, Soga Y, Stringer J, Stokman MA, Vokurka S, Wallhult E, Yarom N, Jensen SB. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015 Jan;23(1):223–36. doi: 10.1007/s00520-014-2378-x
12. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014 May 15;120(10):1453–61. doi: 10.1002/ncr.28592.
13. Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor-induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer.* 2016 Sep;24(9):3943–50. doi: 10.1007/s00520-016-3231-1
14. Clabbers JMK, Boers-Doets CB, Gelderblom H, Stijnen T, Lacouture ME, van der Hoeven KJM, Kaptein AA. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Support Care Cancer.* 2016 Feb;24(2):513–521. doi: 10.1007/s00520-015-2781-y
15. Wu J, Lacouture ME. Pruritus Associated with Targeted Anticancer Therapies and Their Management. *Dermatol Clin.* 2018 Jul;36(3):315–324. doi: 10.1016/j.det.2018.02.010
16. Fischer A, Rosen AC, Ensslin CJ, Wu S, Lacouture ME. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatol Ther.* 2013 Mar – Apr;26(2):135–48. doi: 10.1111/dth.12027
17. Pastore S, Lulli D, Girolomoni G. Epidermal growth factor receptor signalling in keratinocyte biology: implications for skin toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Arch Toxicol.* 2014 Jun;88(6):1189–203. doi: 10.1007/s00204-014-1244-4
18. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006 Oct;6(10):803–12. doi: 10.1038/nrc1970
19. Paul T, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Steffens M, Scholl C, Hichert V, Seufferlein T, Stingl JC. Cytokine regulation by epidermal growth factor receptor inhibitors and epidermal growth factor receptor inhibitor associated skin toxicity in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2014 Jul;50(11):1855–63. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.026
20. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G, Pastore S. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol.* 2003 Jul;163(1):303–12. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63654-1
21. Nanney LB, Stoscheck CM, King LE Jr, Underwood RA, Holbrook KA. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol.* 1990 Jun;94(6):742–8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874601
22. Abdullah SE, Haigentz M Jr, Piperdi B. Dermatologic Toxicities from Monoclonal Antibodies and Tyrosine Kinase Inhibitors against EGFR: Pathophysiology and Management. *Chemother Res Pract.* 2012;351210. doi: 10.1155/2012/351210
23. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids.* 2014 Jul;46(7):1727–50. doi: 10.1007/s00726-014-1736-9
24. Hichert V, Scholl C, Steffens M, Paul T, Schumann C, Rüdiger S, Boeck S, Heinemann V, Kächele V, Seufferlein T, Stingl J. Predictive blood plasma biomarkers for EGFR inhibitor-induced skin rash. *Oncotarget.* 2017 May 23;8(21):35193–35204. doi: 10.18632/oncotarget.17060
25. Kimura K, Takayanagi R, Fukushima T, Yamada Y. Theoretical method for evaluation of therapeutic effects and adverse effects of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in clinical treatment. *Med Oncol.* 2017 Sep 8;34(10):178. doi: 10.1007/s12032-017-1036-9
26. Fiala O, Hosek P, Pesek M, Finek J, Racek J, Stehlik P, Sorejs O, Minarik M, Benesova L, Celer A, Nemcova I, Kucera R, Topolcan O. Serum Concentration of Erlotinib and its Correlation with Outcome and Toxicity in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res.* 2017 Nov;37(11):6469–6476. doi: 10.21873/anticancerres.12102
27. Azan A, Caspers PJ, Bakker Schut TC, Roy S, Boutros C, Mateus C, Routier E, Besse B, Planchard D, Seck A, Kamsu Kom N, Tomasik G, Koljenović S, Noordhoek Hegt V, Texier M, Lanoy E, Eggermont AM, Paci A, Robert C, Puppels GJ, Mir LM. A Novel Spectroscopically Determined Pharmacodynamic Biomarker for Skin Toxicity in Cancer Patients Treated with Targeted Agents. *Cancer Res.* 2017 Jan 15;77(2):557–565. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1733
28. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
29. Available at: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index> (accessed 16.08.2022).

30. Chren MM. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012 Apr;30(2):231–6, xiii. doi: 10.1016/j.det.2011.11.003
31. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology*. 2002;204(1):43–9. doi: 10.1159/000051809
32. Available at: https://drive.google.com/file/d/1c-9B_y9VuF4hwO_xuLjf_gru_V9Wi0z1/view (accessed 17.08.2022).
33. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):651–660. doi: 10.1007/s00520-016-3419-4
34. Ray S, Bonthapally V, Holen KD, Gauthier G, Wu EQ, Cloutier M, Guérin A. Economic burden of dermatologic adverse drug reactions in the treatment of colorectal, non-small cell lung, and head and neck cancers with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Med Econ*. 2013;16(2):221–30. doi: 10.3111/13696998.2012.749789
35. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, Eaby-Sandy B, Murphy BA; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079–95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6
36. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, Karthaus M, Riess H, Lipp HP, Hauschild A, Trarbach T, Wollenberg A. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011 Mar;22(3):524–535. doi: 10.1093/annonc/mdq387
37. Reguiai Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M, Boucher E, Chevelle C, Colin P, Guimbaud R, Mineur L, Richard MA, Artru P, Dufour P, Gornet JM, Samalin E, Bensadoun RJ, Ychou M, André T, Dreno B, Bouché O. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer*. 2012 Jul;20(7):1395–404. doi: 10.1007/s00520-012-1451-6
38. 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 Jan;16(1):16–26. doi: 10.3747/co.v16i1.361
39. Arriola E, Reguart N, Artal A, Cobo M, García-Campelo R, Esteban E, Rodríguez MC, García-Muret MP. Management of the adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel. *Future Oncol*. 2015;11(2):267–77. doi: 10.2217/fon.14.214
40. Barton-Burke M, Ciccolini K, Mekas M, Burke S. Dermatologic Reactions to Targeted Therapy: A Focus on Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Nursing Care. *Nurs Clin North Am*. 2017 Mar;52(1):83–113. doi: 10.1016/j.cnur.2016.11.005
41. Lacouture ME, Basti S, Patel J, Benson A 3rd. The SERIES clinic: an interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. *J Support Oncol*. 2006 May;4(5):236–8
42. Lacouture ME, Cotliar J, Mitchell EP. Clinical management of EGFR dermatologic toxicities: US perspective. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Oct;21(11, suppl 5):17–21.
43. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2007 May;12(5):610–21. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-610
44. Rhee J, Oishi K, Garey J, Kim E. Management of rash and other toxicities in patients treated with epidermal growth factor receptor-targeted agents. *Clin Colorectal Cancer*. 2005 Nov;5(suppl 2):S101–6. doi: 10.3816/cc.2005.s.014