

Клинические рекомендации

Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации: **Российское общество клинической онкологии**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенеззаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиологиязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификациязаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	10
1.6 Клиническая картиназаболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	17
2.1 Жалобы и анамнез	17
2.2 Физикальное обследование.....	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5 Иные диагностические исследования.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	18
3.1 Подраздел 1 (например, «Консервативное лечение»).....	18
3.N Подраздел N.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.N Иное лечение	27
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	Ошибка! Закладка не определена.
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	Ошибка! Закладка не определена.

6. Организация оказания медицинской помощи	28
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)	29
Критерии оценки качества медицинской помощи	29
Список литературы.....	30
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	37
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	39
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	41
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	42
Приложение В. Информация для пациента	43
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	45

Список сокращений

ЛПС- ладонно-подошвенный синдром

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

TGF- β 1 - трансформирующий ростовой фактор бета-1

EGF - эпидермальный фактор роста

EGFR - рецептор эпидермального фактора роста

PDGF - тромбоцитарный фактор роста

Термины и определения

Дерматологические реакции – группа токсических нежелательных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии, при которых могут поражаться непосредственно кожа и ее придатки.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дерматологические реакции – группа токсических нежелательных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии, при которых могут поражаться непосредственно кожа и ее придатки.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дерматологические реакции вызывают многие таргетные противоопухолевые препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Рецептор EGFR экспрессирован на здоровых клетках кожи (кератиноцитах, клетках сальных желез, волосяных фолликулов). Ингибиторы EGFR вызывают дерматологические реакции (кожную токсичность), которые являются их неотъемлемым класс-специфичным нежелательным действием. Подавление активности различных факторов роста в коже (GF- β 1, EGF, PDGF) приводит к ингибированию роста и дифференцировки кератиноцитов и фибробластов. Это ведет к снижению продукции коллагена, фибронектина и других компонентов межклеточного матрикса, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации клеток и репарации кожи. Следствием этих явлений является фолликулит, который проявляется в виде сыпи [1].

Аномальная дифференцировка кератиноцитов из-за ингибирования EGFR приводит к ухудшению состояния рогового слоя с уменьшением содержания лорикрина, который является основным белком, удерживающим каркас эпидермиса. Происходит нарушение кислотно-щелочного баланса, нарушение гидролипидного барьера, подавление функции сальных желез, что приводит к сухости кожи (ксерозу) [2].

Поражение волосяных фолликулов характерно для большинства цитостатических препаратов, при этом подавление или замедление роста волос происходит без необратимого повреждения волосяного фолликула. При воздействии противоопухолевого цитостатического препарата происходит подавление всех клеток организма человека, находящихся в фазе митоза. Клетки волосяного фолликула являются одними из самых активно делящихся клеток человека. Подавление деления клеток волосяного фолликула противоопухолевыми цитостатиками приводит к

выпадению волос. Комбинация двух или более цитостатиков вызывает алопецию чаще, чем монотерапия [3].

Ряд препаратов могут вызывать диффузное облысение (равномерное облысение по всей волосистой части головы): ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы BRAF, интерферон-альфа, тамоксифен. Механизм развития диффузного облысения до сих пор неясен. Ингибиторы EGFR могут напротив стимулировать клетки волосяного фолликула, вызывая патологический рост волос [4].

Поражения ногтей может быть вызвано противоопухолевыми цитостатическими препаратами (таксаны, липосомальный доксорубин) за счет подавления деления клеток лунки ногтя и таргетными препаратами за счет ингибирования EGFR [5].

Механизм развития паронихии при воздействии ингибиторов EGFR сходен с механизмом развития акнеформной сыпи, при нарушении целостности кожи может происходить вторичное инфицирование, что приводит к развитию «классической» паронихии с нагноением [6].

Причина ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) неизвестна. Существующие гипотезы основаны на том, что для кожи ладоней и стоп характерны температурные перепады, данные зоны имеют особое строение сосудистой сети, наличия быстро делящихся клеток эпидермиса и эккринных желез. Возможно попадание цитостатического препарата в пот, при этом происходит распределение цитостатика по поверхности кожи, и цитостатик проникает в роговой слой как внешний химический фактор. Ладони и подошвы имеют высокую плотность потовых желез, а их роговой слой примерно в 10 раз толще, чем остальная часть тела, поэтому роговой слой становится долгосрочным резервуаром для цитостатического препарат [7, 8]. Предполагается, что в ладонях и подошвах и областях постоянного трения может достигаться более высоких концентраций химиотерапевтических агентов в результате богатой капиллярной сети в утолщенном папиллярном слое [9]. ЛПС при терапии капецитабином связывают с тем, что кератиноциты в коже имеют повышенный уровень тимидинфосфорилазы, что приводит к накоплению в ней метаболитов капецитабина. Капецитабин может выделяться с потом, что делает ладони и подошвы более склонными к дерматологической токсичности из-за большого количества эккринных потовых желез [10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота дерматологических реакций при терапии ингибиторами EGFR является высокой. По данным клинических исследований, наиболее часто дерматологические реакции наблюдались при терапии цетуксимабом и панитумумабом [11].

Таблица 1. Частота возникновения акнеподобной сыпи при противоопухолевой терапии

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи	Частота возникновения акнеподобной сыпи 3-4 степени тяжести
Цетуксимаб [11]	73,1%	12,8%
Панитумумаб [12, 13]	90%	19,79%
Эрлотиниб [14]	69-75%	4,5-4,8%
Гефитиниб [15]	47%	4,2%
Афатиниб [16]	73%	4%
Сорафениб [17, 18]	34-48%	9-17%
Сунитиниб [18, 19]	19-36	6-23

Частота развития ксероза при терапии таргетными препаратами колеблется от 13 до 90 %, наиболее часто при терапии ингибиторами EGFR цетуксимабом и панитумумабом [20].

Частота изменений ногтей при назначении препаратов таксанового ряда достигает 44% [21, 22]. Частота развития осложнений со стороны ногтей при применении различных таргетных препаратов составляет 35% -67% [23].

При использовании таргетных препаратов паронихия в основном регистрируются в ответ на ингибиторы EGFR, частота составляет 17,2% [24].

Таблица 2. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами [25, 26]

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
-----------------	-------------------	----------------

Циклофосфамид	Блеомицин	Карбоплатин
Доксорубицин Эпирубицин	5-фторурацил	Цисплатин
Даунорубицин	Цитарабин	Капецитабин
Доцетаксел Паклитаксел	Гемцитабин	Кармустин
Этопозид в/в Ифосфамид	Ломустин	Флударабин
Топотекан Иринотекан	Мелфалан	6-меркаптопурин
Виндезин Винорелбин в/в	Тиофосфамид	Метотрексат
Сорафениб	Винбластин	Митоксантрон
Вемурафениб	Винкрестин	Прокарбазин
Регорафениб		Винорелбин капс.
Дабрафениб		
Кабозантиниб		
Нилотиниб		

Таблица 3. Частота возникновения ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) при противоопухолевой терапии

Препарат	Частота возникновения ЛПС	Частота ЛПС 3 степени тяжести
Регорафениб [27]	61	20
Кабозантиниб [27]	35.3%	9,5%
Доцетаксел [28]	6-37%	0-4%
Доксорубицин [29]	22-26%	-
Липосомальный доксорубицин [30, 31]	34-50%	2-5%
Капецитабин [29]	50-60%	10-17%

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии кодируются по МКБ в зависимости от конкретных проявлений.

L98.8 Другие уточненные болезни кожи и подкожной клетчатки

L85.3 Ксероз кожи

L60.1 Онихолизис

L03.0 Флегмона пальцев кисти и стопы - паронихия

L65.1 Анагенное выпадение волос

L68.8 Другой гипертрихоз

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии [32]:

1. Акнеподобная сыпь
2. Ксероз/Трещины кожи
3. Изменения ногтей
 - 3.1 Онихолизис, деформация ногтевых пластин
 - 3.2 Паронихия
4. Изменения волос
 - 4.1 Алопеция
 - 4.2 Гипертрихоз
5. Ладонно-подошвенный синдром

Степень выраженности дерматологических реакций оценивают по критериям NCI-CTCAE V.4.03 [33].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1. Акнеподобная сыпь

Акнеподобная сыпь развивается в течение 1-2 недели при назначении ингибиторов EGFR.

Для акнеподобной сыпи характерны следующие признаки:

- раннее появление (как правило, в течение первых 2 недели лечения ингибиторами EGFR);

– максимальная интенсивность между 1-й и 4-й неделями лечения ингибиторами EGFR;

– тенденция к спонтанному улучшению при отмене ингибиторов EGFR и к обострению после каждой их инфузии [20, 34, 35]. Обострению могут предшествовать эритема и дизестезия в течение нескольких дней [36].

Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, в полости которых содержится гной). Характерной особенностью и отличием от акне является отсутствие комедонов. Обычно акнеподобная сыпь появляется на коже средней трети лица, волосистой части головы и верхней части груди и спины. При отсутствии терапии выраженность высыпаний может усиливаться, появляется отек кожи, эритема (может наблюдаться с момента первых высыпаний), зуд и болезненность. Ладони и подошвы никогда не вовлекаются в процесс [37].

Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса [34]. Импетигинизация – классическое осложнение акнеподобной сыпи, которое иногда трудно дифференцировать клинически от тяжелого течения фолликулита. Чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus spp*. Клинически данное осложнение можно заподозрить при изменении течения заболевания: элементы сыпи становятся полиморфными, появляются «медовые» корочки, эскориации из-за зуда, папулы, пустулы. Однако необходимо отметить, что тяжелые, системные кожные инфекции, индуцированные *Staphylococcus aureus*, достаточно редко осложняют акнеподобную сыпь, ассоциированную с терапией ингибиторами EGFR [38].

Обычно после 2-4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4-6 недель, не оставляя рубцов [20, 34, 35].

Зуд, вызванный эритемой и отеком при акнеформных высыпаниях в раннем периоде терапии кожных реакций, индуцированных EGFR, может быть различной степени интенсивности. Зуд приводит к значительному ограничению качества жизни. Нарушения сна, ограниченная способность концентрироваться часто встречаются у пациентов с зудом. Акнеформная сыпь и зуд связаны с наибольшим ограничением качества жизни пациентов.

Таблица 4. Степени выраженности акнеподобной сыпи NCI-CTCAE V.4.03 [33]

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

1.6.2. Ксероз - это сухость кожи, обусловленная замедленными процессами слущивания поверхностных клеток эпителия, что приводит к образованию блестящих белых чешуек на коже. Кожа выглядит шершавой, а не гладкой. Пациента беспокоит зуд, порой очень интенсивный. Наблюдается шелушение кожи от незначительного до сильного. Возникают трещины кожи, часто на кистях, иногда кровоточащие и болезненные. Как правило развивается примерно через 30-60 дней или более от начала терапии ингибиторами EGFR, изменения кожи могут быть как на участках кожи с акнеподобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи [2, 39].

Таблица 5. Степени выраженности ксероза NCI-CTCAE V.4.03 [33]

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Поражение тела <10%, не сопровождается эритемой или кожным зудом	Поражение тела 10-30%; сопровождается эритемой или кожным зудом, ограничение активности	Поражение тела > 30%; сопровождается кожным зудом, ограничение самообслуживания

1.6.3 Изменение ногтей

1.6.3.1. Онихолизис – отделение ногтя от ногтевого ложа, сопровождающееся болезненностью и легкой травматизацией. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR изменения ногтей обычно развиваются после двух и более месяцев терапии [39, 40].

Также могут развиваться различные виды деформации ногтевых пластин, так для терапии таксанами характерно появление борозд или волн на ногтях, может развиваться

изменение цвета ногтей (потемнение или осветление), повышенная ломкость ногтей, изменение формы или текстуры ногтей [41].

1.6.3.2. Паронихия – воспаление околоногтевого валика. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальном ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами, как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек. При терапии ингибиторами EGFR паронихии могут развиваться одновременно на нескольких, пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии EGFR - асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем [42, 43].

Таблица 6. Степени выраженности поражения ногтей NCI-CTCAE V.4.03 [33]

	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Онихолизис	Бессимптомное отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя	Симптоматическое отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя; ограничение активности	
Деформация ногтевой пластинки	Бессимптомно. Только клинические или диагностические наблюдения		
Паронихия*	Отек ногтевого валика или эритема; разрушение кутикулы	Отек ногтевой складки или эритема с болью; отделение ногтевой пластины; ограничение самообслуживания; показано локальное вмешательство, пероральная терапия (например, антибиотик, противогрибковый, противовирусный препарат)	Показано хирургическое вмешательство или внутривенное введение антибиотиков; ограничение самообслуживания.

* Хирургическая классификация паронихии приведена в клинических рекомендациях по хирургическому лечению паронихии.

1.6.4 Изменения волос

1.6.4.1 Алопеция - выпадение волос возможно при применении различных противоопухолевых препаратов. Алопеция при противоопухолевой терапии происходит в стадии анагена, проявляясь острым выпадением волос, находящихся в фазе роста, на волосистой части головы обычно через 2-3 недели после начала терапии. Помимо волос на голове могут быть затронуты волосы на лице и лобке, для этих зон повреждение обычно менее выражено и наступает через 4-6 недель от начала терапии. Ряд пациентов могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении и боль. Отрастание волос обычно происходит в течение нескольких недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут отличаться по цвету (светлее или темнее) и структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными [3].

Таблица 7. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами [3, 26]

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
Циклофосфамид	Блеомицин	Карбоплатин
Доксорубицин Эпирубицин	5-фторурацил	Цисплатин
Даунорубицин	Цитарабин	Капецитабин
Доцетаксел Паклитаксел	Гемцитабин	Кармустин
Этопозид в/в Ифосфамид	Ломустин	Флударабин
Топотекан Иринотекан	Мелфалан	6-меркаптопурин
Виндезин Винорелбин в/в	Тиофосфамид	Метотрексат
Сорафениб	Винбластин	Митоксантрон
Вемурафениб	Винкрестин	Прокарбазин
Регорафениб		Винорелбин капс.
Дабрафениб		
Кабозантиниб		
Нилотиниб		

1.6.4.2 Гипертрихоз - избыточный рост волос на любых участках тела, и **трихомегалия** появляются после первых 1-2 месяцев терапии ингибиторами EFGR, и эти

симптомы не ослабевают с течением времени; вместо этого они имеют тенденцию сохраняться в течение всего периода терапии. Характерным является рост длинных ресниц с неправильным направлением роста [4].

Таблица 8. Степени выраженности поражения волос NCI-CTCAE V.4.03 [33]

	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Алопеция	Выпадение волос <50% от нормы для этого человека, которое не очевидно издавна, но только при ближайшем рассмотрении; может потребоваться другая прическа, чтобы покрыть выпадение волос, но она не требует парика или кусочка волос для маскировки	Выпадение волос \geq 50% нормально для этого человека, что легко заметно для других; парик или кусок волос необходим, если пациент желает полностью замаскировать выпадение волос; связано с психосоциальным воздействием	
Гипертрихоз	Увеличение длины, толщины или плотности волос, которое пациент либо способен замаскировать периодическим бритьем или удалением волос, либо недостаточно обеспокоен чрезмерным ростом, чтобы использовать любую форму удаления волос	Увеличение длины, толщины или густоты волос, по крайней мере, на обычных открытых участках тела, что требует частого бритья или использования эпиляции для маскировки; оказывает психосоциальное воздействие.	

1.6.5. Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) - токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов [17].

Таблица 9. Особенности клинической картины ЛПС в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Мультикиназные ингибиторы и BRAF-ингибиторы
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические Проявления	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none"> • Вентральная поверхность • Локальное поражение • Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации - феномен Кебнера*: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

* Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

Таблица 8. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE V.4.03 [33]

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность.	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность.

	Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба).
--	--	---

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз дерматологической реакции устанавливается на основании анамнеза (химиотерапия, таргетная терапия) и клинических проявлений.

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется для оценки общего состояния пациента и выявления противопоказаний к системной терапии: общий (клинический) анализ крови развернутый (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, тромбокрит, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов) [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется для оценки общего состояния пациента и выявления противопоказаний к системной терапии: анализ крови биохимический общетерапевтический: глюкоза, креатинин, билирубин общий, мочевины [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется для оценки общего состояния пациента и выявления противопоказаний к системной терапии: общий (клинический) анализ мочи (цвет, прозрачность, относительная плотность, реакция рН, глюкоза, белок, билирубин, уробилиноиды, реакция на кровь, кетоновые тела, нитраты, эпителий плоский, эпителий переходный, эпителий почечный, лейкоциты, эритроциты, цилиндры гиалиновые, цилиндры зернистые, цилиндры восковидные, цилиндры эпителиальные, цилиндры лейкоцитарные, цилиндры эритроцитарные, цилиндры пигментные, слизь, соли, бактерии) [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяются.

2.5 Иные диагностические исследования

Не применяется.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1. Консервативное лечение акнеподобной сыпи.

Введение в раздел

Из-за отсутствия рандомизированных исследований не может быть сделано доказательное заявление о лучшей терапии поражения кожи, связанной с ингибиторами EGFR. Возможные заявления основаны на ретроспективном анализе, отчетах о клинических наблюдениях, лечения патогенетически схожих заболеваний кожи и когортных исследованиях.

3.1.1.1 Профилактическое лечение акнеподобной сыпи и ксероза.

При назначении противоопухолевого лечения ингибиторами EGFR обязательно назначения профилактической терапии с первого дня лечения.

Таблица 9. Профилактическая медикаментозная терапия акнеподобной сыпи и сухости кожи

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	-	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1%**	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный Крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики	Доксициклин капсулы 100 мг**1	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно

¹ При назначении цетуксимаба и панитумумаба

Рекомендуется всем пациентам при назначении ингибиторов EGFR с первого дня терапии, при терапии цетуксимабом и пантумабом рекомендован прием доксициклина 100 мг в сутки внутрь весь период терапии [44, 45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.1.1.2. Терапия акнеподобной сыпи

Междисциплинарное сотрудничество онкологов и дерматологов имеет решающее значение для максимально успеха лечения. Назначения топических средств для лечения акнеподобной сыпи базируется на национальных консенсусах онкологов и дерматологов [50 - 54].

3.1.1.2.1 При акнеподобной сыпи 1-2 степени тяжести рекомендуется продолжить профилактическое лечение акнеподобной сыпи и ксероза (3.1.1.1) [44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется присоединить местную терапию:

Местные антибактериальные средства [44, 45, 46, 54]:

Метронидазол крем 1%. Наносится на кожу в зоне высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в день в течение 2-3 недель.

Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля - 10 мг клиндамицина). Наносится на кожу в зоне высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Эритромицин и ацетат цинка, порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем. Раствор наносится тонким слоем на участки кожи в зоне высыпаний 2 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Бензоила пероксид гель 2,5%. Тонкий слой геля наносится на участки кожи в зоне высыпаний 1 раз в сутки в течение 2-3 недель.

Бензоила пероксид гель 5%. Тонкий слой геля наносится на участки кожи в зоне высыпаний 1 раз в сутки в течение 2-3 недель.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3).

3.1.1.2.2 При акнеподобной сыпи 3-4 степени тяжести рекомендуется консультация дерматолога, временная отмена анти-EGFR терапии, возобновление терапии после снижения степени кожной токсичности до степени 1. Коррекция дозы анти-EGFR препарата согласно инструкции к конкретному противоопухолевому препарату.

- **Рекомендуется** продолжить прием антибиотиков тетрациклинового ряда:

Доксициклин** 100 мг два раза в сутки внутрь (при необходимости снижение дозы до 50 мг два раза в сутки при весе пациента < 70 кг) с целью уменьшения и купирования инфекционно-воспалительных проявлений гнойного поражения кожи. Прием доксициклина 100 мг два раза в сутки внутрь продолжать 2 недели, затем доза доксициклина может быть снижена до 100 мг в сутки внутрь или 50 мг в сутки внутрь и применяться длительно. [46, 47, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций _А_ (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: при развитии аллергических реакций или побочного действия со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения) возможна замена на антибактериальные препараты группы макролидов – азитромицин.

Азитромицин** 500 мг x 1 раз в сутки в течение 3 дней. Затем по 500 мг 1 раз в неделю до 9 недель (курсовая доза 6 г.). Лицам старше 65 лет, при нарушении функции

почек (КК более 40 мл/мин), умеренном нарушении функции печени коррекции дозы не требуется [47].

Уровень убедительности рекомендаций _А_ (уровень достоверности доказательств –>2)

- **Рекомендуется присоединить местную терапию:**

Антибактериальные средства для наружного применения [44, 45, 46, 54]:

Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г. Наносится на пораженный участок кожи тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца.

Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 ЕД бацитрацина в 1 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2-3 раза в сутки до 10 дней.

Мупируцин мазь 2%. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2-3 раза в сутки до 10 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _А_ (уровень достоверности доказательств – 2).

Глюкокортикостероидные топические средства, комбинированные с антибактериальными препаратами [44, 45, 46, 50-55].

Бетаметазон + фузидовая кислота, крем. Наносить на пораженные участки кожи лица тонким слоем 2 раза в день, в течение 10 дней.

Гидрокортизон + неомицин + натамицин, крем. Наносить на пораженные участки кожи лица тонким слоем 2 раза в день, в течение 10 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_)

Дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина [54, 55, 56].

Такролимус мазь 0,1%. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день в течение 2-3 недель.

Пимекролимус крем 1 %. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день в течение 2-3 недель.

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_)

3.1.2. Терапия ксероза и трещин кожи.

3.1.2.1. Профилактика ксероза.

Нанесение увлажняющего крема на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно [44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.1.2.2. Лечение трещин кожи.

Местные антисептические средства [50-54]:

Хлоргексидин раствор водный 0,05%, наносить на трещины кожи 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Противомикробное комбинированное средство [54]

Офлоксацин + диоксиметилтетрагидропиримидин + лидокаин моногидрат, мазь для наружного применения. Наносить на область болезненных и/или нагнаивающихся трещин кожи 1 раз в день, в течение 14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Другие разные средства [54]

Пантенол 5%,мазь, крем, спрей. Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку в течение 2-3 недель.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

3.1.3. Терапия изменения ногтей

3.1.3.1 Онихолизис и деформация ногтевых пластинок

Онихолизис и деформация ногтевых пластинок терапии не требуют.

3.1.3.2. Терапия паронихии

3.1.3.2.1. Терапия паронихии 1-2 степени тяжести

- **Рекомендуется** продолжить прием антибиотиков тетрациклинового ряда:

Доксициклин** 100 мг два раза в сутки внутрь (при необходимости снижение дозы до 50 мг два раза в сутки при весе пациента < 70 кг) с целью уменьшения и купирования инфекционно-воспалительных проявлений гнойного поражения кожи. Прием доксициклина 100 мг два раза в сутки внутрь продолжать 2 недели, затем доза

доксциклина может быть снижена до 100 мг сутки внутрь или 50 мг в сутки внутрь и применяться длительно [46, 47, 48, 49].

Глюкокортикостероидные топические средства, комбинированные с антибактериальными препаратами [50-54].

Гидрокортизон + неомицин + натамицин, крем. Наносить на кожу ногтевого валика тонким слоем 2 раза в день, в течение 10 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_)

Противомикробное комбинированное средство [54]

Офлоксацин + диоксиметилтетрагидропиримидин + лидокаин моногидрат, мазь для наружного применения. Наносить на кожу ногтевого валика 1 раз в день, в течение 14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_)

Местные антисептические средства [50-54]:

Хлоргексидин раствор водный 0,05%**, наносить на кожу ногтевого валика 2-3 раза в день в течение 2-3 недель.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_).

3.1.3.2.2. Терапия паронихии 3 степени тяжести

Рекомендовано временно прервать анти-EGFR терапию.

Рекомендовано направление пациента к хирургу, лечение у хирурга, по клиническим рекомендациям лечения паронихии.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_).

3.1.4 Лечение изменений волос

3.1.4.1. Консервативная терапия алопеции не проводится.

3.1.4.1. Консервативная терапия гипертрихоза не проводится.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_)

3.1.5. Лечение ладонно-подошвенного синдрома

3.1.5.1. Профилактика ладонно-подошвенного синдрома [54, 57-60].

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен

быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии.

- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4-5 и более раз в день).
- Избегать веществ, раздражающие кожу (духи, алкоголь, сильнодействующие моющие средства и др.)
- Рекомендовать пациенту до начала терапии удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом). Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку - не чаще одного раза в неделю. Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- За 3-5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию.
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключая чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедические) стельками.
- Избегать использования любых типов пластырей.
- Избегать длительно повторяющихся движений, вызывающих трение кожи, а также пребывание в одном положении в течение длительного времени.
- Давать в течение дня несколько раз возвышенное положение конечностям.
- Рекомендовать пациенту ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто изменять позицию стопы; по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т.д.); выполнять работу лучше сидя.
- Использовать перчатки при домашней работе, приготовлении пищи.
- Аккуратно использовать полотенца, не растирать кожу.

Таблица 10. Профилактическая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома [54, 57-60]

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	-	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные средства	Пантенол 5%, крем, мазь, спрей	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Кератолитический крем	Мочевина крем 10%, Мочевина крем 2-5%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2__).

3.1.5.2. Лечение ладонно-подошвенного синдрома

3.1.5.2.1 При ладонно-подошвенном синдроме 1 степени рекомендовано продолжить противоопухолевую терапию без изменения дозы. Продолжить профилактическую медикаментозную терапию [54, 57-60].

Рекомендованы местные антисептические средства.

Местные антисептические средства:

Салициловая мазь 2% на ладони и стопы 2 раза в день в виде компрессов 2 недели.**

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

3.1.5.2.2 При ладонно-подошвенном синдроме 2 степени рекомендована

редукция дозы противоопухолевого препарата согласно инструкции к конкретному препарату. **Рекомендовано** продолжить профилактическую медикаментозную терапию [54, 57-60].

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2__).

Рекомендовано добавить глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии.

Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии:

Гидрокортизона-17-бутират 1% мазь. Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем. Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Бетаметазон 0,05% мазь. Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней, не более 30 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Клобетазона бутират 0,05% мазь. Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Клобетазона бутират 0,05% крем. Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Флуметазона пивалат мазь (1 г мази - 0,0002 г флуметазона пивалата). Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней, не более 28 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

Флуметазона пивалат мазь (1 г мази - 0,0002 г флуметазона пивалата). Наносить тонким слоем 2 раза в день на воспаленные участки ладоней и стоп 10-14 дней, не более 28 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _C_ (уровень достоверности доказательств – 3__)

При боли рекомендованы средства с местноанестезирующим действием [54, 57-60].

Средства с местноанестезирующим действием:

Лидокаин мазь 5%. Наносить для обезболивания тонким слоем на воспаленные участки 2 раза в день.

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_)

3.1.5.2.3 При ладонно-подошвенном синдроме 3 степени рекомендована временная отмена противоопухолевого препарата согласно инструкции к конкретному препарату, возобновление терапии при снижении степени выраженности ЛПС до 1 степени [54].

Рекомендованы глюкокортикостероидные топические средства, комбинированные с антибактериальными препаратами.

Глюкокортикостероидные топические средства, комбинированные с антибактериальными препаратами:

Бетаметазон + фузидовая кислота, крем. Наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день, в течение 10 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_)

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_)

Гидрокортизон + неомицин + натамицин, крем. Наносить на пораженные участки кожи тонким слоем 2 раза в день, в течение 10 дней.

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_).

Рекомендованы гидроколлоидные повязки [69].

Уровень убедительности рекомендаций _В_ (уровень достоверности доказательств – 2_).

3.2 Хирургическое лечение

Проводится при паронихии 3-4 степени, согласно рекомендациям по хирургическому лечению паронихии.

3.3 Иное лечение.

3.3.1. Применение охлаждающих шлемов для уменьшения выраженности алопеции при проведении химиотерапии может быть применено при запланированном ограниченном числе циклов химиотерапии. Применение охлаждающих шлемов может уменьшить степень выраженности алопеции, но не предотвратить ее [70].

Уровень убедительности рекомендаций _С_ (уровень достоверности доказательств – 3_).

4. Реабилитация

Не рекомендована.

5.Профилактика

Профилактическая терапия рассмотрена в разделе «Консервативное лечение».

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Диспансерное наблюдение не проводится .

- Профилактическое лечение описано в разделе «Консервативное лечение»

6. Организация оказания медицинской помощи

Профилактическую терапию проводит врач-онколог, проводящий лекарственную противоопухолевую терапию.

Задача онколога поддержать уровень дерматологической реакции не выше 1 степени весь противоопухолевой терапии, за исключением алопеции.

Консервативную терапию дерматологических реакций 1-2 степени назначает врач-онколог, проводящий лекарственную противоопухолевую терапию.

Консервативную терапию дерматологических реакций 3-4 степени назначает врач-дерматолог.

Хирургическое лечение паронихии 3-4 степени тяжести проводит поликлинический хирург согласно клиническим рекомендациям по лечению паронихии.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

круглосуточный стационар:

- Дерматологическая реакция 3-4 степени,
- Суперинфекция.
- Неэффективность проводимого ранее лечения.
-

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- регресс высыпаний и/или уменьшение клинических проявлений.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Требования к результатам лечения: частичный или полный регресс высыпаний; исчезновение или уменьшение выраженности субъективных ощущений (зуда).

В данном разделе может быть указана дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/состояния.

...[...]

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Назначена профилактическая терапия акнеподобной сыпи, ксероза, паронихии, ладонно-подошвенного синдрома (с учетом конкретного противоопухолевого препарата)	Да/нет
2	Проведена терапия глюкокортикостероидами для местного применения, и/или глюкокортикостероидными топическими средствами, комбинированные с антибактериальными препаратами и/или местным антибактериальным средством и/или системным антибиотиком тетрациклинового ряда	Да/нет
3	Достигнут частичный регресс высыпаний	Да/нет

Список литературы

1. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6 (10):803–812.
2. Hu J.C., Sadeghi P., Pinter-Brown L.C., Yashar S., Chiu M.W. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2):317–326.
3. Trueb, R. M. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4(4): 281-284.
4. Balagula Y., Garbe C., Myskowski PL., Hauschild A., Rapoport B.L., Boers-Doets C.B., Lacouture M.E. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50 (2): 129–146. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04791.x.
5. Minisini A.M., Tosti A., Sobrero A.F., Mansutti M., Piraccini B.M., Sacco C., et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome, *Ann Oncol*, 2003; 14: 333-337.
6. Eames T., Grabein B., Kroth J., Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (8):958–960.
7. Fitzpatrick J.E. The cutaneous histopathology of chemotherapeutic reactions. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 1-14.
8. Cox G.J., Robertson D.B. Toxic erythema of palms and soles associated with high-dose mercaptopurine chemotherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1413-1414.
9. Lotem M., Hubert A., Lyass O., Goldenhersh M.A., Ingber A., Peretz T., Gabizon A. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1475-1480.
10. Asgari M.M., Haggerty J.G., McNiff J.M., Milstone L.M., Schwartz P.M. Expression and localization of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in skin and cutaneous tumors. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 287-294.
11. Balagula Y., Wu S., Su X., Lacouture M.E. The effect of cytotoxic chemotherapy on the risk of high-grade acneiform rash to cetuximab in cancer patients: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (11):2366–2374. doi:10.1093/annonc/mdr016

12. Amgen Inc. Vectibix™ [prescribing information]. Accessed February 19, 2007 http://www.vectibix.com/prescribing_information/prescribing_information.html
13. Liang R.F., Zheng L.L. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4471-4478. doi: 10.2147/DDDT.S85178.
14. OSI Pharmaceuticals Inc. Tarceva® [prescribing information]. 2007 Accessed February 19, 2007 <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/tarceva/insert.jsp>
15. Thatcher N., Chang A., Parikh P. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005; 366: 1527– 1537.
16. Lacouture M.E., Schadendorf D., Chu C.Y., Uttenreuther-Fischer M., Stammberger U., O'Brien D., Hauschild A.) Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker, *Expert Review of Anticancer Therapy* 2013; 13(6), 721-728, DOI: 10.1586/era.13.30
17. Chu, D., Lacouture M.E., Fillos T., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008; 47(2): 176-186.
18. Lee W. J., Lee J.L., Chang S. E., Lee M. W., Kang Y. K., Choi J. H., Moon K. C., Koh J. K. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 1045-1051.
19. Rosenbaum, S. E., Wu S., Newman M.A., West D.P., Kuzel T., Lacouture M.E. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib (Structured abstract). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16, 557-566.
20. Perez-Soler R. Delord J.P.; Halpern A. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist.* 2005; 10: 345-356.
21. Minisini A.M., Tosti A., Sobrero A.F., Mansutti M., Piraccini B.M., Sacco C., et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome, *Ann Oncol*, 2003; 14: 333-337.
22. Capriotti K., Capriotti J. A., Lessin S., Wu S., Goldfarb S., Belum V.R., Lacouture M. E. The risk of nail changes with taxane chemotherapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015;173(3):842-5. doi: 10.1111/bjd.13743.

23. Betrian S., Gomez-Roca C., Vigarios E., Delord J.P., Sibaud V. Severe onycholysis and eyelash trichomegaly following use of new selective pan-FGFR inhibitors. *JAMA Dermatol* 2017;153(7):723–5.
24. Garden B.C., Wu S., Lacouture M.E. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(3):400–408. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.009.
25. Trueb R. M. Chemotherapy-induced alopecia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4(4): 281-284.
26. Belum V.R., Marulanda K., Ensslin C., Gorcey L., Parikh T., Wu S., Busam K.J., Gerber P.A. Lacouture M.E. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2496-502. doi: 10.1093/annonc/mdv390.
27. Belum, V. R., Wu S., Lacouture M.E. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs* 2013; 31(4): 1078-1086.
28. Wardley, A. M., Pivot X., Morales-Vasquez F., Zetina L.M., de Fatima Dias Gaiu M., Reyes D.O., Jassem J., Barton C., Button P., Hersberger V., Torres A.A. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 976-983.
29. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4): 225-234.
30. Lorusso, D., Di Stefano A., Carone V., Fagotti A., Pisconti S., Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1159-1164.
31. Sehouli J., Oskay-Ozcelik G., Kuhne J., Stengel D., Hindenburg H. J., Klare P., Heinrich G., Schmalfeldt B., Mertens H., Camara O., Lichtenegger W. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial." *Ann Oncol* 2006; 17(6): 957-961.
32. Galimont-Collen A. F., Vos L. E., Lavrijssen A. P. et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor(EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5):845–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.016. PMID: 17289377.
33. CTCAE 4.03. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [//evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

34. 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):1425–33. DOI: 10.1093/annonc/mdi279. PMID: 16012181.
35. Robert C., Soria J. C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6(7):491–500. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70243-6. PMID: 15992698.
36. Burtneß B., Anadkat M., Basti S. et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(Suppl 1):S5–21. PMID: 19470276.
37. Agero A. L., Dusza S. W., Benvenuto-Andrade C. et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):657–70. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.010. PMID: 17010747.
38. Grenader T., Gipps M., Goldberg A. Staphylococcus aureus bacteremia secondary to severe erlotinib skin toxicity. *Clin Lung Cancer* 2008; 9(1):59–60. DOI: 10.3816/CLC.2008.n.010. PMID: 18282360.
39. Ocvirk J., Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *JEADV* 2010; 24:453–459.
40. Osio A., Mateus C., Soria J.C., Massard C., Malka D., Boige V., Besse B., Robert C. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol* 2009; 161(3):515–521.
41. Piraccini B.M., Tosti A. Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis, *Drug Saf*, 1999;. 21: 187-201.
42. Eames T., Grabein B., Kroth J., Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (8):958–960.
43. Garden B.C., Wu S., Lacouture M.E.. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):400–408. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.009.
44. Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearer H., Iannotti N., Xu F., Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(8):1351–1357.

45. Scope A, Agero A.L., Dusza S.W., Myskowski P.L., Lieb J.A., Saltz L., Kemeny N.E., Halpern A.C. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007; 25 (34):5390–5396.
46. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Coinu A., Ghilardi M., Lonati V., Barni S. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175(6):1166–1174.
47. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18; 1:CD003261.
48. Доксициклин (Doxycycline) инструкция по применению препарата http://www.vidal.ru/drugs/doxycycline__13306" arget="_blank">Доксициклин.
49. Raimondi A., Corallo S., Lonardi S., Antoniotti C., Rimassa L. et al. Systemic doxycycline for pre-emptive treatment of anti-EGFR-related skin toxicity in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab-based therapy: a post hoc analysis of the Valentino study. *Supportive Care in Cancer* 2021; 29, 3971–3980.
50. Reguiat Z., Bachet J.B., Bachmeyer C., Peuvrel L., Beylot-Barry M. 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.
51. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC et al.) Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011; 22:524–535.
52. 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.
53. Freites-Martinez A., Lacouture M.E. Dermatologic Adverse Events. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship.* Springer International Publishing AG, part of Springer Nature. 2018. p.597-620.
54. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).*42
55. Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Акнеподобная сыпь – кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR. *Опухоли головы и шеи* 2018;8(4):48–55.
56. Scope A., Lieb J.A., Dusza S.W. et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:614–620.

57. Lorusso D., Di Stefano A., Carone V., Fagotti A., Pisconti S., Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('handfoot' syndrome). *Ann Oncol.* 2007;18(7):1159–64.
58. Wolf S. L., Qin R., Menon S.P., Rowland K.M., Thomas Jr. S., Delaune R., et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5182-5187.
59. Hofheinz R. D., Gencer D., Schulz H., Stahl M., Hegewisch-Becker S., et al. MapiSal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol* 2010 33(22): 2444-2449.
60. Ren Z., Zhu K., Kang H., Lu M., Qu Z., et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 894-900.
61. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome: incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1: 225–34.
62. Sil A., Das N.K. Sorafenib-induced hand-foot syndrome in a patient of renal cell carcinoma. *Indian J Pharmacol* 2014; 46: 334–336.
63. Bos W.E., Nijsten T.E., de Jonge M.J., Hamberg A.P. Topical psoralen plus UV-A therapy for tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot syndrome. *Arch Dermatol* 2012; 148: 546–547.
64. Echeverria B., Llombart B., Botella-Estrada R., Guillen C. Palmoplantar cutaneous reaction to sorafenib [article in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 736–737.
65. Vanneste L., Wolter P., Van den Oord J.J., et al. Cutaneous adverse effects of BRAF inhibitors in metastatic malignant melanoma, a prospective study in 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 29: 61–68
66. Anderson R., Jatoi A., Robert C., et al. . Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* 2009; 14: 291–302.
67. Milano G., Mortier L., Digue L., et al. Hand-foot syndrome and sorafenib [Article in French]. *Bull Cancer* 2009; 96: 191–197.

68. Lacouture M.E., Wu S., Robert C., et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008; 13: 1001–1011.
69. Shinohara N., Nonomura N., Eto M., Kimura G., Minami H., Tokunaga S., Naito S. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 472-476.
70. Shin H., Jo S.J., Kim do H., Kwon O., Myung S.K. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136(5): E442-454.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз» г. Самара, korolevaia_samara@mail.ru 89023389404
2. Болотина Лариса Владимировна – д.м.н. доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, lbolotina@yandex.ru, 84959686637
3. Гладков Олег Александрович - д.м.н., директор МЦ «Эвимед», г.Челябинск, gladkova@gmail.com, 89193324464
4. Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, главный научный консультант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г.Москва veragorbounova@mail.ru, 89257403718
5. Когония Лали Михайловна - д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, г.Москва, Lali51@yandex.ru, 89036899472
6. Круглова Лариса Сергеевна – д.м.н, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления Делами Президента РФ, г.Москва, kruglovals@mail.ru, 89167056907
7. Манзюк Людмила Валентиновна - д.м.н., профессор, главный научный консультант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г.Москва, l.manzyuk@gmail.com, 89857736499
8. Орлова Рашида Вахидовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Санкт-Петербургского государственного университета, главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г.Санкт-Петербург, orlova_rashida@mail.ru, 89111019156
9. Орлова Екатерина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, ГАОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова г.Москва, orlovaderm@yandex.ru 89036181553

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1.Онкологи
- 2.Дерматологи

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3.Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Памятка для пациентов, получающих лечение анти-EGFR препаратами

Проявления со стороны кожных покровов, волос и ногтей – это важный клинический фактор, предсказывающий ответ на лечение ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Кожные реакции являются временными, исчезают при отмене лечения и очень редко угрожают жизни. Симптомы кожной токсичности управляемы и не требуют отмены терапии ингибиторами EGFR. Степень

выраженности кожных реакций в ходе лечения меняется. Правильный уход за кожными покровами позволяет уменьшить выраженность кожных реакций и сделать лечение более комфортным.

Общие рекомендации по уходу за кожными покровами Во время лечения ингибиторами EGFR

Правила гигиены:

- Рекомендуются максимально щадящие гигиенические процедуры: умывание теплой (не горячей) водой, душ вместо ванны, с использованием масла для душа, мягкого мыла, шампуня для ежедневного применения с увлажняющим и противомикробным действием.
- При выраженном кожном зуде и сухости кожи необходимо ограничить водные процедуры, исключить мыло. Ограничивать частоту и длительность принятия ванн/душа.
- Не использовать жирные мази в острой фазе угревой сыпи, поскольку они могут блокировать поры и усугублять проявления сыпи.
- Минимизировать или исключить использование макияжа в период появления острых высыпаний в области лица.
- Бритье не противопоказано, не рекомендуются электробритвы.
- Следует избегать контакта с агрессивными реагентами и средствами бытовой химии

Защита от солнца:

- Следует ограничивать время пребывания на солнце, избегать прямого воздействия солнечных лучей на кожу, так как солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Рекомендуется использовать головные уборы и солнцезащитные средства с солнцезащитным фильтром > 30 УФА и УФВ на открытых участках кожи перед выходом на улицу регулярно, длительно (включая март и сентябрь)

- Солнцезащитные средства наносятся на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром или за 30 минут до выхода из дома.
- Возобновлять нанесение солнцезащитных средств каждые 2-3 часа во время пребывания вне помещения.
- Применяются любые солнцезащитные аптечные или безрецептурные доступные препараты.

Увлажнение и смягчение кожи:

- Следует наносить увлажняющие средства (бальзам, молочко, крем) на лицо, шею, грудь, спину, кисти, стопы и конечности каждое утро и вечер, длительно.

Уход за ногтями:

- Беречь кожу и кутикулы ногтей от травм, исключить обрезной маникюр и педикюр, носить удобную обувь.
- Наносить увлажняющие крема и лосьона на область ногтей рук и ног.
- Пациенты с вросшими ногтями на ногах и другими проблемами стоп должны проконсультироваться у соответствующего специалиста перед началом лечения ингибиторами EGFR.

Одежда и обувь:

- Рекомендуется ношение эргономичного белья из натуральных материалов.
- Рекомендуется ношение головных уборов.
- Надевайте резиновые или хлопчатобумажные перчатки во время мытья посуды или уборки.
- Избегайте тесной обуви. Рекомендовано ношение домашней обуви.

Местное и системное лечение назначается и проводится под контролем лечащего врача.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**