

# ОПЫТ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕФОРМНЫХ ВЫСЫПАНИЙ У ПАЦИЕНТА С ДИАГНОЗОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ

О. В. Минкина, А. С. Дворников, П. А. Скрипкина, Т. А. Гайдина, Е. В. Трушина

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Оксана Васильевна Минкина [oxanaminkina@gmail.com](mailto:oxanaminkina@gmail.com)

**Цель работы** — описать результаты совместного наблюдения и диверсифицированного лечения онкологами и дерматологами пациентки с распространенной рецидивирующей меланомой кожи, которая получала в течение длительного периода таргетную противоопухолевую терапию, сопровождающуюся выраженным побочным эффектом в виде распространенных и резистентных к традиционному лечению акнеформных высыпаний.

Пациентка А., 1988 г.р., более 2 лет наблюдалась и проходила лечение в медицинской организации онкологического профиля с диагнозом: «Меланома передней поверхности левой голени T2bN0M0, IIA стадия», а в последующем и с верифицированными метастазами в паховые лимфатические узлы, в мягкие ткани бедра, в печень. На фоне терапии противоопухолевым таргетным препаратом — ингибитором митогенактивируемых регулируемых внеклеточными сигналами киназ — у пациентки в короткие сроки развилась острая побочная реакция в виде генерализованных папуло-пустулезных высыпаний, зуда кожного покрова. Дерматологическая симптоматика сопровождалась выраженным психоэмоциональным стрессом, поэтому к оказанию медицинской помощи в виде назначения сопроводительной терапии были привлечены врачи-дерматологи. В связи с тем, что назначения по традиционным схемам топической и пероральной терапии недостаточно эффективно купировали проявления побочного эффекта таргетного препарата, было принято решение о применении альтернативного способа сопроводительной наружной терапии, ранее не имевшего аналогичных примеров использования.

**Результаты.** Наружное применение препарата такролимус в схемах комбинированной, а затем и монотерапии позволило в довольно короткие сроки добиться выраженного и стабильного регресса патологических высыпаний, а также возврата к ранее отмененным первоначально получаемым дозам онкологического таргетного препарата, значимого изменения составляющих качества жизни пациентки.

**Заключение.** На современном этапе развития медицины поиск дополнительных и альтернативных подходов к лечению онкологических больных по-прежнему остается актуальным как для профильных специалистов, так и для самих пациентов. Данный клинический случай является примером альтернативного подхода к топическому применению препарата такролимус при лекарственно опосредованных акнеформных высыпаниях.

**Ключевые слова:** такролимус, акне, высыпания, меланома, топический, лечение, побочный эффект, таргетная терапия, химиотерапия, митогенактивируемые киназы

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-52-56

## EXPERIENCE OF SUCCESSFUL ACNEFORM ERUPTIONS TREATMENT IN PATIENT WITH MULTIPLE MELANOMA

O. V. Minkina, A. S. Dvornikov, P. A. Skripkina, T. A. Gaydina, E. V. Trushina

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Objective:** to describe the results of the joint monitoring and diversified treatment of oncologists and dermatologists those patient with multiple recurrent melanoma who received over a long period a targeted anti-cancer therapy, which was complicated by side-effect as widespread acneform rash, resistant to traditional treatment.

Patient A., born in 1988, was followed up and got a treatment more than 2 years in oncology out-patient clinic diagnosed with “Melanoma of the front surface of the left leg T2bN0M0 IIA”. Subsequently, the patient was verified metastasis in the inginal lymph nodes, in the soft tissues of the hips, to liver. Acute adverse reaction has developed in a short time after getting the anti-tumor target therapy as generalized acneform rash and itching of the skin. Skin symptoms accompanied by pronounced psychological and emotional stress, therefore, dermatologists have been invited to provide additional medical assistance to this patient. Due to the fact that subsequent traditional anti-acne algorithms of topical and oral treatment was not such effective, there was made a decision to use an alternative supporting external therapy, which did not have similar examples of usage previously.

**Results.** External application of tacrolimus ointment in combination with other drugs and then as a mono-therapy, allows us in a rather short period achieve a stable and pronounced regression of skin pathological lesions, to return to the previously cancelled initial drug dose of the anti-tumor target therapy, to change significantly components of the patient’s quality of life.

**Conclusion.** *The search for additional and alternative treatment approaches for similar patients, as in our case, remains relevant for specialists and patients themselves. This case is an example of alternative approach to the tacrolimus topical application in patient with drug-mediated acneform rash.*

**Key words:** *tacrolimus, acne, eruption, melanoma, topical, treatment, side effect, targettherapy, chemotherapy, mitogen-activated kinases*

### Введение

Достижения в области молекулярной биологии, онкологии и иммунологии привели к созданию фармакологических агентов, объектами воздействия которых являются злокачественные клетки или окружающая их тканевая среда, — так называемых таргетных (от англ. target — цель) препаратов [1]. Предполагается, что эти средства обладают высоким терапевтическим эффектом и улучшают прогноз при метастатических формах заболеваний, поэтому в настоящее время вещества, воздействующие на конкретные молекулярные мишени, активно исследуются и находят широкое практическое применение в онкологии [2].

Безусловно, практически все лекарственные препараты вызывают побочные эффекты и нежелательные реакции. Вместе с тем даже при целенаправленной терапии онкологических процессов препаратами молекулярного действия могут повреждаться нормальные клетки, так как экспрессия структур-мишеней в них выражена в той или иной степени. Пациенты нередко сталкиваются с развитием кожных высыпаний на фоне противоопухолевого лечения, однако надлежащий сопроводительный уход за кожей у онкологических больных продолжает оставаться второстепенной проблемой. Причинами этого являются не только ограниченность выбора в линейке дерматологической и косметической продукции, но и общая неосведомленность врачей о вариативности подходов к коррекции изменений кожного покрова у онкологических больных, получающих таргетную терапию.

### Описание случая

**Пациентка А., 1988 г.р.,** находится под наблюдением с диагнозом множественной меланомы кожи и метастазами в печень. Больная обратилась в онкологический центр с жалобами на увеличивающийся пигментный невус на коже передней поверхности левой голени. После случайной травматизации в зоне невуса образовался язвенный дефект. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) мягких тканей левой голени регистрировали пигментное образование в виде гипэхогенной площадки шириной 8 мм, глубиной 3,5 мм. При последующем УЗИ паховой области справа был выявлен гиперплазированный лимфатический узел. Проведено цитологическое исследование мазков-отпечатков с кожи голени. Заключение: злокачественная эпителиоцелочная меланома с небольшим содержанием пигмента. Таким образом, впервые диагноз «Меланома передней поверхности левой голени T2bN0M0,

IIA стадия» был установлен в декабре 2007 г. Было проведено оперативное вмешательство в объеме широкого иссечения пигментного образования левой голени с проведением интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ). В ноябре 2008 г. пациентка обнаружила болезненное образование в паховой области слева. При обследовании зарегистрировано прогрессирование процесса: метастаз в паховые лимфатические узлы слева, метастаз в переднюю большеберцовую мышцу. Было проведено повторное оперативное вмешательство: удаление рецидивной опухоли левой голени с широким иссечением послеоперационного рубца, подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия слева, интраоперационная ФДТ. Рекомендовано проведение иммунотерапии интерфероном альфа-2а в течение 3 нед курсово. Иммунотерапию проводили в течение 2 лет, контрольное обследование у онколога каждые 3 мес.

В январе 2011 г. при плановом контрольном обследовании вновь выявлено прогрессирование заболевания: метастаз в мягкие ткани левого бедра. Пациентке назначена монокимиотерапия противоопухолевым препаратом алкилирующего действия дакарбазином, проведено 2 курса. При очередном контрольном обследовании зарегистрировано уменьшение размера опухоли. На фоне приема препарата у пациентки возникла аллергическая реакция в зоне рубцовой деформации на коже левой голени в виде эритемы, зуда и мелких папулезных высыпаний. Однако при проведении неспецифической наружной терапии высыпания на коже голени разрешились в короткие сроки.

По результатам контрольного обследования в апреле 2011 г. после 4 курсов химиотерапии: размер опухоли в бедре уменьшился, но верифицировано метастазирование в печень. После отказа пациентки от очередного оперативного вмешательства с августа 2011 г. ей было предложено участие в программе клинического исследования противоопухолевого таргетного препарата — ингибитора MEK (митогенактивируемых регулируемых внеклеточными сигналами киназ), предназначенного для лечения пациентов с распространенной меланомой. Через 9 дней с момента получения лекарственного препарата у пациентки на коже лица, груди (область декольте), спины (межлопаточная область) и шеи возникла реакция в виде острого отека, выраженной гиперемии, распространенных папуло-пустулезных высыпаний. Высыпания сопровождалась интенсивным зудом, жжением и болезненностью при пальпации. В целях купирования острой реакции больной были назначены: дезлоратадин



**Рис. 1.** Внешний вид пациентки при первичном посещении врача-дерматолога до начала проведения терапии (день 1-й)

**Рис. 2.** Внешний вид пациентки при посещении врача-дерматолога во время проведения традиционной терапии: а – день 15-й; б, в – день 24-й

5 мг/сут в течение 14 дней, доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, уменьшена доза таргетного препарата, а также рекомендована консультация дерматолога для решения вопроса о возможности дальнейшего участия в программе получения биопрепарата и коррекции терапии.

При осмотре у пациентки были выявлены полиморфные высыпания: распространенные сливные и солитарные папуло-пустулезные высыпания на коже лица, груди, в межлопаточной области. Высыпные элементы различного размера располагались на отечном гиперемизированном фоне с достаточно четкими границами (рис. 1), местами поверхность элементов была покрыта корочками, выраженный блеск кожи в щечной, лобной, подбородочной областях свидетельствовал о гиперфункциональной активности сальных желез. Больная находилась в состоянии сильного стресса и испытывала настолько выраженный психоэмоциональный дискомфорт, что на момент первичного посещения дерматолога вынуждена была использовать медицинскую маску.

В течение 28 дней наблюдения у дерматолога пациентка получала терапию, включавшую: топические комбинированные ретиноидные, антибактериальные и антигистаминные препараты, ретинола пальмитат перорально (по согласованию с онкологом), увлажняющие и смягчающие наружные средства, холодные примочки. На фоне терапии высыпания частично регрессировали, отечность кожи уменьшилась, однако терапевтический эффект был нестойким (рис. 2), в связи с чем было принято решение внести коррективы в топическую терапию: рекомендовано чередование ретиноидных и антибактериальных препаратов с 0,1 % нестероидным иммуносупрессантом, продуцируемым почвенными бактериями *Streptomyces tsukubaensis* (такролимус). Активное противовоспалительное действие препарата основано на ингибировании активации Т-лимфоцитов посредством подавления транскрипции генов, кодирую-

щих интерлейкины-3, -4 и -5, фактор некроза опухоли. В исследованиях, проводимых ранее у больных с атопическим дерматитом, обнаружено, что применение такролимуса достоверно снижает степень колонизации кожи *Staphylococcus aureus* [3].

Пациентка придерживалась схемы комбинированного лечения в течение 14 дней с последующим переходом на применение такролимуса в монорежиме: ежедневное нанесение на проблемные участки кожи 2 раза в сутки. На фоне терапии в значительной степени редуцировалось ощущение зуда, уменьшилась выраженность эритемы и папуло-пустул, нормализовалась активность сальных желез (рис. 3).

В связи со стабилизацией кожного процесса в онкоцентре принято решение о возврате к первоначально получаемой дозе таргетного препарата, а в дальнейшем и об ее увеличении.

### Обсуждение

В течение первой недели/месяца противоопухолевой таргетной терапии папулезно-пустулезная (акнеформная) сыпь является наиболее часто встречающимся и клинически значимым дерматологическим проявлением токсичности препарата. В зависимости от выраженности клинической симптоматики подобные кожные проявления побочного действия лекарственного средства могут привести к значительному физическому и психологическому дискомфорту, спровоцировать депрессию и социальную дезадаптацию пациента. Зуд, эритематозные папулы и пустулы возникают обычно в так называемых себорейных зонах: кожный покров в области волосистой части головы, лица, верхней части груди, межлопаточной области. Интенсивность зуда бывает настолько выраженной, что приводит к появлению расчесов и вторичному инфицированию. Поскольку высыпания развиваются на открытых участках кожного покрова, это, несо-



Рис. 3. Внешний вид пациентки при посещении врача-дерматолога во время проведения комбинированной терапии с привлечением топического препарата такролимус: а – день 38-й; б–г – день 45-й

мненно, влияет на эмоциональное состояние большинства пациентов: возникают чувство неуверенности, повышенная раздражительность, усугубляется беспокойство.

Эффективное устранение акнеформных высыпаний на фоне противоопухолевой терапии влияет не только на психологическое благополучие пациентов, но также и на режим приема противоракового препарата, позволяя избегать неоправданного снижения его дозировки. Для достижения максимального результата лечения до начала специфической терапии пациенты должны быть осведомлены о возможности развития побочных реакций, в том числе и дерматологических.

Одними из ключевых рецепторов, стимулирующих деление клетки, являются представители семейства рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) [4]. EGFR – это трансмембранный гликопротеин, обладающий тирозинкиназной активностью. Известно, что его экспрессия в значительной степени связана не просто с процессами клеточной пролиферации, но также с развитием рака и прогрессией злокачественных новообразований. В опухолевой клетке активация EGFR чаще всего происходит за счет его гиперэкспрессии (существенного увеличения количества рецепторов на клеточной мембране). Очевидно, что мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции. Ингибиторы EGFR (EGFRI) являются причиной возникновения различных побочных эффектов со стороны кожи у большинства пациентов. Имеются наблюдения о появлении высыпаний более чем у 76 % больных раком легких [5] и более чем у 90 % пациентов, получавших специфическую EGFRI-терапию по поводу распространенного колоректального рака [6]. Наиболее частыми побочными эффектами

являются возникновение папулезно-пустулезных (акнеформных) высыпаний, структурные изменения волос, зуд, сухость, трещины кожи, паронихии. Доля папулезно-пустулезных высыпаний составляет 80 % [7]. В группу акнеформных высыпаний традиционно включают: розацеа, периоральный дерматит, медикаментозные акне, грамотрицательные фолликулиты, демодекоз и др.

Современные подходы к лечению акнеформных дерматозов подразумевают назначение различных системных и наружных препаратов, имеющих патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие. Базисной стратегией является назначение ретиноидов и антибиотиков. Данные препараты модифицируют пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность клеток мезенхимальной, экто- и энтодермальной природы, способствуют нормализации терминальной дифференциации клеток, тормозят гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита, облегчают его эвакуацию, подавляют рост микроорганизмов. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в очаге достигается путем ингибирования интерлейкинов.

В настоящее время профиль безопасности длительного применения данных препаратов у онкологических пациентов недостаточно изучен. Кроме того, перманентное применение как системных, так и топических антибиотиков или ретиноидов вызывает чрезмерную сухость и раздражение кожи. В связи с этим продолжается поиск новых лекарственных средств с выраженным противовоспалительным потенциалом для формирования рациональной базы сопроводительной терапии, опираясь на которую, врачи и пациенты могли бы корректировать вышеуказанные проблемы. В настоящее время топические иммуномодуляторы рассматривают в качестве конкурентов наружным кортикостероидным, ретиноидным

и антибактериальным препаратам для использования в длительной терапии.

### Заключение

Представленный опыт топического применения препарата такролимус при акнеформных высыпаниях на фоне онкологической патологии и активной противоопухолевой терапии таргетными препаратами носит единичный характер. Использование препарата

такролимус (0,03 и 0,1 %) в настоящее время регламентировано для таких дерматологических нозологий, как атопический дерматит, витилиго, псориаз, очаговая алопеция, красный плоский лишай, аллергический контактный дерматит и др. [8]. Однако, с нашей точки зрения, использование локального препарата иммуномодулирующего действия у пациентов, которые находятся под совместным наблюдением онкологов и дерматологов, представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer* 2008;8(6): 473–80.
2. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии. *Практическая онкология* 2010;11(3):123–30. [Imyanitov E.N. The general idea of targeted therapy. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(3):123–30. (In Russ.)].
3. Fukushima H., Hirano T., Shibayama N. et al. The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(3): 281–9.
4. Olayioye M.A., Neve R.M., Lane H.A., Hynes N.E. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000;19(13): 3159–67.
5. Thatcher N., Nicolson M., Groves R.W. et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the U.K. *Oncologist* 2009;14(8):840–7.
6. Saif M.W., Longo W.L., Israel G. Correlation between rash and a positive drug response associated with bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7(2):144–8.
7. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079–95.
8. Khandpur S., Sharma V.K., Sumanth K. Topical immunomodulators in dermatology. *J Postgrad Med* 2004;50(2):131–9.