

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Рецензия: Рябенко Г.И.

На реферат ординатора **1 года обучения** по специальности **онкология**

Тема реферата: Дерматологические реакции в онкологии

ФИО: Единова Вероника Николаевна

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1. Структурированность	4
2. Наличие орфографических ошибок	5
3. Актуальность	5
4. Соответствие текста реферата его теме	5
5. Владение терминологией	5
6. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	4
7. Логичность доказательной базы	4
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	4
9. Использование известных научных источников	5
10. Умение сделать общий вывод	4
Итоговая оценка	5

Комментарии рецензента _____

Дата: 9.06.22

Подпись рецензента: Г.И. Рябенко

Подпись ординатора: [подпись]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

проф. дмн Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Дерматологические реакции в онкологии

Выполнила: ординатор 1 года

Единова Вероника Николаевна

Красноярск, 2022

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Ингибиторы EGFR показаны для лечения колоректального рака (панитумумаб, цетуксимаб), немелкоклеточного рака легкого (гефетиниб, эрлотиниб), плоскоклеточного рака головы и шеи (цетуксимаб), рака поджелудочной железы (эрлотиниб). Клинические исследования данной группы препаратов при других нозологиях продолжаются.

В отличие от цитотоксической химиотерапии, лечение ингибиторами EGFR сопровождается минимальными неспецифическими и гематологическими побочными эффектами.

Чаще всего нежелательные явления, связанные с ингибиторами EGFR, развиваются в результате сопутствующего ингибирования физиологических сигналов EGFR в коже. В настоящее время признано, что это классовый эффект всех ингибиторов EGFR. Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR показана достоверная взаимосвязь между развитием кожной сыпи, степенью ее выраженности и эффективностью терапии.

При использовании моноклональных антител частота возникновения кожной сыпи выше, чем при использовании малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ (около 60 %), и достигает 90 %. У большинства пациентов симптомы варьируют от слабо выраженных до умеренных, однако, возникающий на этом фоне физический и психологический дискомфорт может быть значительным. Недостаточный врачебный контроль данных побочных эффектов может приводить к неоправданным задержкам в терапии и перерывам в лечении.

Наиболее частыми дерматологическими реакциями, связанными с ингибированием EGFR, являются:

- со стороны кожи:

- акнеподобная сыпь (папуло-пустулезная);
- сухость кожи;
- кожный зуд;

- со стороны ногтей:

- паронихии;

- со стороны волос:

- трихомегалия;
- гипертрихоз.

Первым симптомом, появляющимся в первые 2-3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом.

Далее (после 2-4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, сухость кожи и связанный с ней кожный зуд.

Общие рекомендации пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR

- Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УВФ) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.
- Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.).
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.
- Рекомендуется носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное белье.
- Рекомендуется ограничить водные процедуры.
- При 3–4 степени токсичности необходима консультация ассоциированного дерматолога с последующим динамическим наблюдением.
- Местный крем с антибиотиками может быть использован при наличии легкой степени поражения.
- В случае умеренной и тяжелой степени, после консультации дерматолога, дополнительно внутрь назначается доксициклин с учетом его противовоспалительного эффекта.

- В отдельных случаях при выраженном отеке и зуде кожи лица назначается пимекролимус / такролимус 2 раза в день.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.

Лечение фурункулов и карбункулов

- использование системной антибиотикотерапии.
- Местно:
 - мази с антибиотиками,
 - солевые компрессы для эвакуации гноя и местного противовоспалительного действия. Приготовление солевых компрессов: 100г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2-3 компресса 3 раза в день, несколько дней.

Нельзя накрывать целлофаном, пакетом или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить любой из кремов с антибиотиками.

- При регрессе высыпаний – переход на местные увлажняющие средства.
- При возникновении суперинфекции показана системная терапия антибиотиками по результатам бактериологического исследования.

Лечение кожного зуда при любых проявлениях кожных реакций

- Антигистаминные препараты.
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, пимекролимус – II-III степень) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта.
- Увлажняющие кремы и мази.
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию после консультации дерматолога.

Лечение сухости кожи, экземы

- Смягчающие средства используется при сухости кожи кистей и стоп, на кожу туловища.
- Для лечения инфицированных трещин применяют мази с антибиотиком в качестве местного антисептика и репаранта тканей.

- Салициловая кислота, 50 %-ный пропиленгликоль (при трещинах).
- Глазные капли, применять согласно инструкции при сухости роговицы.
- Бетаметазон 1-2 мл в / м при выраженном зуде (III-IV степени) на 2-и–3-и сутки после введения моноклонального антитела.

Лечение паронихий

- Антисептики, хлоргексидин.
- Эритромициновая мазь.
- Системные антибиотики тетрациклинового, эритромицинового ряда – доксициклин, азитромицин.

Рекомендуется:

- Раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (например, эритромициновой мази) для ежедневного использования.
- Гидрокортизоновая мазь 1 % при осложнениях
- Нитрат серебра – в случае нагноения.
- Пероральные тетрациклины (доксициклин) могут уменьшить степень выраженности паронихий.
- Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.
- В случае суперинфекции – системные антибиотики по результатам бактериологического исследования.

Лечение изменений со стороны волос

- Тримминг для коррекции усиленного роста волос (трихомегалия).
- Крем для удаления волос на лице (эфлорнитин гидрохлорид) или лазерная эпиляция

Экстравазация противоопухолевых препаратов

Экстравазация – процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутривенно и / или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального).

- Экстравазация сопровождается различными последствиями и осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство.
- Экстравазация является достаточно редким осложнением инфузионной терапии. Специфического лечения экстравазации нет. В зависимости от проявления и тяжести течения при экстравазации требуется наблюдение, терапевтическое лечение, хирургические вмешательства, включая кожно-пластические операции.

Очень важно помнить, что степень повреждения зависит от вида лекарства, его pH и концентрации. В связи с этим необходимо знать алгоритмы и протоколы для профилактики, своевременной диагностики экстравазации и первой помощи.

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

- кожно-нарывные;
- раздражающие;
- не кожно-нарывные;
- ДНК-связывающие;
- ДНК-несвязывающие;
- эксфолианты;
- воспалительные

Рекомендации по минимизации риска экстравазации

Выбор места инъекции:

- Если выбор периферического венозного доступа затруднен или «невозможен», необходимо использовать центральный сосудистый доступ.
- «Крупные вены» на предплечье рекомендуются для периферического сосудистого доступа.
- Пункция вены должна выполняться осторожно, без воздействия на сустав.
- Внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения химиопрепаратов.

- Пункции периферических вен выше локтевой ямки, а также вен тыльной поверхности кисти, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия, не рекомендуются.

- Избегать пункции вен в области лимфедемы.

- Пункция вен со стороны мастэктомии остается предметом дискуссии.

Пункция вен:

- Иглы типа «бабочка» не должны использоваться для инфузии химиотерапевтических препаратов, обладающих кожно-нарывным действием.

- Предпочтительнее использование периферических катетеров типа «браунюля».

- Для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии 12-24 часа предпочтительнее использовать центральный сосудистый доступ.

- Для организации центрального венозного доступа имеют преимущества периферически вводимые центральные катетеры или имплантируемые венозные порты.

Дополнительные процедуры:

- После пункции вен проверить правильность установки путем «проверки ретроградного тока крови», затем ввести 10 мл 0,9 NaCl для исключения экстравазации.

- Необходимо «промывать вену» 10–20 мл 0,9 NaCl между введениями разных химиотерапевтических препаратов.

- Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательна «проверка тока крови».

- В период инфузии химиопрепаратов обязательно выполняется периодическая проверка места пункции вены на наличие симптомов: отека, припухлости, покраснения, боли.

- Болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением растворов 0,9 NaCl.

- При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) раствора 0,9 NaCl в объеме 50-200 мл

Наблюдение и терапия при экстравазации

1. При первых признаках экстравазации уведомить лечащего врача. В свою очередь, лечащий врач должен уведомить хирурга, а в случае центрального венозного доступа проконсультировать больного у анестезиолога-реаниматолога или интервенционного радиолога.
2. С помощью шприца удалить максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации. Не давить на зону инфильтрации.
3. Очертить зону инфильтрации и выполнить УЗИ мягких тканей в этой зоне. В процессе развития осложнения повторять эти действия для получения объективной динамики.
4. Имобилизовать верхнюю конечность с помощью косыночной повязки.
5. Локальное введение кортикостероидов не рекомендовано. Кортикостероидные препараты могут быть системно назначены для снижения воспалительной реакции в стандартных терапевтических дозах только при отсутствии признаков гнойной инфекции.
6. С целью снижения воспалительной реакции и обезболивания целесообразно назначение препаратов НПВС.
7. Снижению болевого синдрома способствуют аппликации 10 %-ного раствора лидокаина в виде холодного компресса или орошения аэрозольным спреем.
8. При экстравазации мехлорэтамина рекомендовано подкожное обкалывание тиосульфатом по 2 мл на каждый мг мехлорэтамина. Предварительно тиосульфат разводят путем смешивания: 4 мл 10 %-ный раствор натрия тиосульфата и 6 мл стерильной воды для инъекций.
9. Местно применяют 30-99 %-ный раствор ДМСО 2 раза в день на протяжении 14 дней без втирания и укрытия стерильным перевязочным материалом.

ДМСО должен быть нанесен как можно быстрее при экстравазации: антрациклинами, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что ДМСО может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.

10. Дексразоксан уменьшает формирование комплексов антрациклин-железо и снижает реактивное окисление, в результате чего токсическое действие антрациклинов на сердечную ткань уменьшается. Доза дексразоксана должна быть снижена на 50 % при клиренсе креатинина < 40 мл / мин. При этом за 15 минут до введения и через 15 минут после введения дексразоксана не рекомендуется наносить ни ДМСО, ни сухой холодный компресс на место экстравазации. Побочные эффекты дексразоксана: гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения. Режим введения: 1000 мг/м² внутривенно как можно быстрее, но не позднее 6 часов от момента экстравазации, во второй день – 1000 мг/м², в третий день – 500 мг/м². Дексразоксан перед добавлением в раствор разводится стерильной водой для инъекций в количестве 25 мл. У пациентов с поверхностью тела более 2,0 м² доза дексразоксана не должна превышать 2000 мг при введении в 1-й и 2-й дни, 1000 мг – в 3-й день.

11. Гиалуронидаза – фермент, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты, улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу. Применяется

при экстравазации винкаалколоидов: 1-6 мл раствора гиалуронидазы (доза 150 Ед / мл раствора) вводят внутривенно через тот же катетер. Обычно вводится 1 мл раствора гиалуронидазы на 1 мл препарата, попавшего под кожу.

12. При не разрешившихся более 10 дней некрозах проводится хирургическое лечение. Только треть всех экстравазаций осложняется изъязвлением. В этих случаях применяются широкое иссечение некротизированных тканей и перевязки с препаратами, которые обеспечивают очищение и заживление раны с последующей пластикой раневого дефекта. Также существуют эффективные хирургические методики подкожного промывания места экстравазации, которые требуют определенной подготовки хирурга и сегодня не рекомендованы для повседневной практики.

Список литературы

1. Шатохина Е.А., Круглова Л.С. «Акнеподобная сыпь – кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR». Научный журнал «Опухоли головы и шеи», 2018
2. Портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb
3. ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ. Клинические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. 2014г.
4. Клинические рекомендации. Дерматологические реакции при проведении противоопухолевой терапии 2021г
5. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В., Орлова Е.В. «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию». «Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO» #3s2, 2021 (том 11).
6. Потекаев Н., Трахтман П., Рассохина О., Шугинина Е., Иванова Л. «Кожная токсичность химиотерапии и кожные проявления хронической реакции «трансплантат против хозяина». Принципы немедикаментозной коррекции поражений кожи». Научно-практический журнал «Врач», 2017;
7. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2015; 18(5): 21-26
8. Текст научной статьи «Дерматологические последствия лучевой терапии онкологических больных» Хосева Е.Н., Малишеевская Н.П., Берзин С.А., Бабаев Ю.А., Халенко А.К.
9. Лечение побочных эффектов противо-опухолевой терапии. Авторы: Robert Peter Gale , MD, PhD, DSC(hc), Imperial College London. 2021г.