

Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб.

Проект RUSSCO по разработке рекомендаций по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR.

Е. ВАРЛАМОВА, Н. Ю. АНТИМОНИК, Н. М. КОЗЛОВА, Ю. М. МАКЕЕВ, Б. А. БЕРДОВ, Л. В. БОЛОТИНА, Л. Ю. ВЛАДИМИРОВА, П. С. ФЕОКТИСТОВА, Е. В. ОРЛОВА, В. В. ПТУШКИН

Освещены результаты первого отечественного опыта коррекции кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата Панитумумаб. Сбор и оценка данных произведены в рамках проекта рабочей группы по поддерживающей терапии Профессионального Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) по разработке рекомендаций для профилактики и лечения дерматологической токсичности у пациентов, получающих ингибиторы EGFR. В проекте принимали участие 10 центров РФ. У 58 пациентов, получавших Панитумумаб, оценивалась эффективность профилактической медикаментозной и симптоматической терапии клинических проявлений дерматологической токсичности доступными средствами. Полученные результаты подтверждают эффективность профилактической терапии. Разработаны оптимальные схемы коррекции различных проявлений кожной токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени тяжести.

Ключевые слова: проявления кожной токсичности, ингибиторы EGFR, панитумумаб

Контактная информация:

С. Е. Варламова — ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.

Е. В. Орлова — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

В. В. Птушкин — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва.

Л. В. Болотина — Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, г. Москва.

Н. Ю. Антимоник — «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург.

Л. Ю. Владимирова — ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Ю. М. Макеев, Н. М. Козлова — ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха.

Б. А. Бердов — ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск.

П. С. Феоктистова — Учреждение ХМАО-ЮГРЫ «Нижневартковский онкологический диспансер», г. Нижневартовск.

Предпосылки

В лечении мКРР у пациентов с диким типом гена KRAS (WT KRAS) в настоящее время применяются два моноклональных антитела, блокирующие рецепторы эпидермального

фактора роста (EGFR) — Панитумумаб (100% человеческое моноклональное антитело) и Цетуксимаб (химерное антитело). Ингибирование рецепторов EGFR в монотерапии или комбинации с системной лекарственной терапией не усугубляет фоновую токсичность химиоте-

рапии, но приводит к развитию такого специфического побочного класс-эффекта, как дерматологическая токсичность, частота которой достигает 90% [1-3, 9, 12]. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь между степенью выраженности кожной токсичности и эффективностью терапии ингибиторами EGFR [3, 5, 9-11]. Так, например, по результатам подгрупповых анализов регистрационных исследований с Панитумумабом, степень выраженности кожной сыпи коррелирует с увеличением эффективности терапии, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования болезни [3, 6-8].

Кожная токсичность вызывает психологический дискомфорт и ухудшает качество жизни пациентов. В настоящее время для лечения дерматологических реакций, вызванных ингибиторами EGFR, нет единых международных рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Более 70% врачей отменяют лечение ингибиторами EGFR при развитии выраженной токсичности со стороны кожных покровов [4]. Отсутствие адекватного контроля этих побочных эффектов негативно отражается на эффективности противоопухолевой терапии, поскольку приводит к перерывам или необоснованному отказу пациентов от лечения ингибиторами EGFR.

В последние годы появилось множество публикаций, демонстрирующих возможность как коррекции уже развившейся кожной токсичности, так и ее профилактики. Данные работы в значительной степени составлены на основе заключений экспертных советов, обзоре литературы, экспертных руководств дерматологов, рекомендаций, основанных на личном опыте и рекомендаций профессиональных обществ [13-24]. Общие подходы к лечению дерматологической токсичности включают увлажняющие кожу, солнцезащитные и антисептические средства, антибактериальные мази (метронидазол) и др. противомикробные местные препараты, местные кортикостероидные средства, системные антибиотики тетрациклинового ряда, антигистаминные препараты. Как правило, в упомянутых выше работах применялись лекарственные препараты и косметические средства, зачастую недоступные в России, что затрудняет возможность интер-

претации результатов и выработку собственных практических рекомендаций.

В связи с актуальностью проблемы и отсутствием отечественного опыта группой по поддерживающей терапии Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) был создан проект по разработке рекомендаций для профилактики и коррекции дерматологической токсичности у пациентов, получающих ингибиторы EGFR. Возможность профилактики и лечения кожной токсичности в терапии мКРП изучалась на примере препарата Панитумумаб в ряде российских онкологических клиник.

Полученные данные были использованы для создания первых отечественных практических рекомендаций. Таким образом, анализ отечественных данных и результатов международного опыта позволил создать оптимальные, адаптированные к российским реалиям схемы профилактики и корригирующей симптоматической терапии кожной токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени тяжести.

В данной статье приводятся результаты первого отечественного систематизированного опыта коррекции профилактики и коррекции кожной токсичности.

Процедуры и цели проекта

В рамках проекта в период с апреля 2011 г. по май 2012 г. изучалась эффективность профилактики и коррекции кожной токсичности доступными лекарственными средствами у пациентов с метастатическим раком толстого кишечника с диким типом гена KRAS в опухоли, получавших таргетную терапию панитумумабом в любой линии терапии.

Целями проекта являлись получение и систематизация данных первого отечественного опыта симптоматической терапии кожной токсичности, оценка целесообразности медикаментозной профилактики, оценка эффективности симптоматической терапии кожной токсичности в отношении динамики и тяжести клинических проявлений доступными средствами, разработка алгоритма профилактики и лечения.

В проекте принимали участие 10 онкологических центров из Москвы, Московской

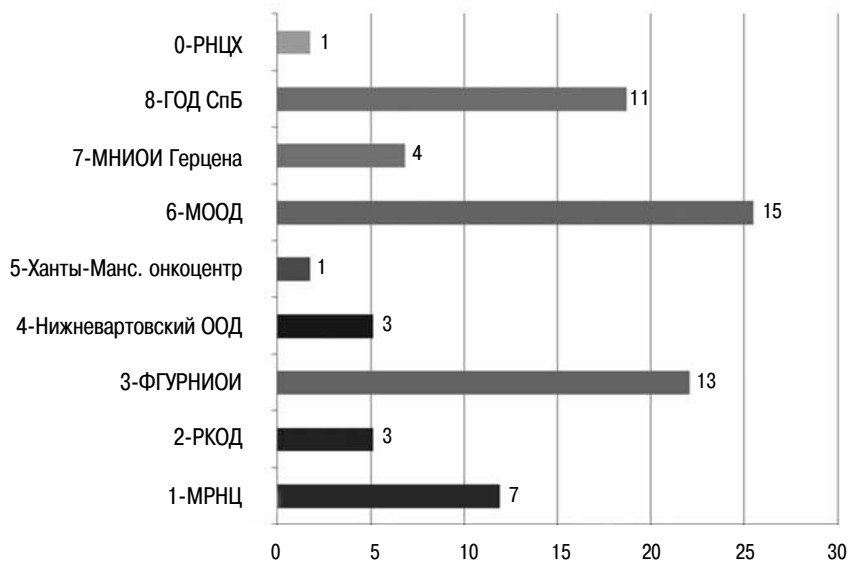


Рис. 1. Центры, принимавшие участие в проекте.
Общее количество пациентов — 58. Продолжительность — 12 месяцев.

области, Санкт-Петербурга, Самары, Ростова-на-Дону, Казани, Нижневартовска, Обнинска и других регионов Российской Федерации. В рамках проекта 58 пациентам с мКРР и WT KRAS в опухоли, получавшим Панитумумаб, назначалась симптоматическая терапия специально сформированными наборами для профилактики и лечения дерматологической токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени выраженности (рис.1).

Учитывался междисциплинарный подход к проблеме кожной токсичности. Впервые к участию в проекте был привлечен дерматолог-консультант.

Введение химиотерапии и панитумумаба, редукция доз

Пациенты получали химиотерапию с Панитумумабом или монотерапию Панитумумабом в стандартной дозе 6 мг/кг в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 2 недели. Режим химиотерапии строго не регламентировался и оставался на усмотрение лечащих врачей. Редукция доз химиопрепаратов, эффективность терапии оценивалась в соответствии со стандартами каждой клиники. Редукция дозы Панитумумаба в случае развития кожной токсичности > 3 ст. тяжести осуществлялась в соответствии с инструкцией по применению

Панитумумаба. При 3-4 степени токсичности в обязательном порядке проводилась консультация и наблюдение дерматолога для коррекции проявлений кожной токсичности.

Общие рекомендации пациентам

Накануне лечения всем пациентам была рекомендована консультация дерматолога. Пациенты были предупреждены о возможных побочных эффектах со стороны кожных покровов и ознакомлены с общими правилами гигиены и превентивных мер в соответствии с инструкцией по применению Панитумумаба: ограничение водных процедур, ношение хлопчатобумажного белья, удобной обуви, головных уборов, отказ от электробритв (для мужчин), ограничение пребывания на солнце, регулярное и длительное нанесение солнцезащитных (с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УФВ) и увлажняющих кожу средств, щадящий режим во избежание травм, ограничение контакта с агрессивными химикатами.

Профилактика кожной токсичности

Профилактическая терапия включала применение увлажняющих кремов (крем липобейз/типикрем), опционно: Элидел (пимекролимус) на лицо, солнцезащитного крема, местных кортикостероидов (гидрокортизоно-

вая мазь 1%) и препаратов тетрациклинового ряда (доксциклин 100 мг 1 раз в сутки). Лечение начиналось за 24 часа перед введением первой дозы Панитумумаба и продолжалось ежедневно в течение минимум 6 недель. Данная схема назначалась на основании данных, полученных по результатам открытого рандомизированного исследования 2 фазы, в котором проводилась сравнительная оценка лечения кожной токсичности у пациентов, получающих профилактическую терапию кожных поражений и лечение уже имеющихся кожных поражений, обусловленных терапией Панитумумабом — STEPP. Согласно результатам исследования STEPP, назначение антибиотиков тетрациклинового ряда в медикаментозной профилактике кожной токсичности оправдано, так как уменьшает тяжесть папулезно-пустулезной сыпи. [25].

Коррекция кожной токсичности

В случае развития в процессе терапии акнеформного дерматита, сухости кожи, зуда и паронихий, пациенты получали лечение в зависимости от степени выраженности кожной токсичности и ее характера. Лечение осуществлялось наборами, включающими системные и топические антибиотики, гормональные, солнцезащитные и увлажняющие крема, антигистаминные и противомикробные средства.

Сбор и оценка данных

Динамика и степень тяжести симптомов документировалась в центрах для централизованной обработки данных. Дерматологические реакции оценивали по следующим критериям: по степени тяжести в соответствии с классификацией NCI-CTC v.4.03 [26], клиническим проявлениям (угреподобная сыпь, сухость, зуд, трещины, паронихии), времени возникновения симптомов от начала лечения панитумумабом.

С целью статистической обработки результатов были разработаны формы для заполнения врачом-химиотерапевтом, дерматологом и индивидуальный дневник пациента. Сбор данных предусматривал фотодокументирование пациентов после каждого введения Панитумумаба. В процессе лечения пациент осматривался лечащим врачом регулярно, 1 раз в 2 недели после очередной инъекции Панитумумаба. Консультации дерматолога осуществлялись перед первым введением, через 2 недели после первой инъекции Панитумумаба и на 8-12 неделе лечения Панитумумабом.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по уменьшению площади и изменению характера кожного процесса. Параллельно результаты были оценены независимым экспертом-дерматологом. Полученные данные были обработаны при помощи программы медицинской статистики SPSS 20.0.

Результаты

Характеристика пациентов

В проекте приняло участие 58 пациентов с метастатическим колоректальным раком в возрасте от 29 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил 66 лет. Из них мужчин — 27 (47%), женщин — 31 (53%). Все пациенты получали Панитумумаб в комбинации с полихимиотерапией. Общее количество инъекций Панитумумаба составило 460 — от 1 до 13 за период наблюдения (12 месяцев), в среднем около 8 инъекций на пациента. Терапия Панитумумабом прекращена у 54 (93%) пациентов из-за прогрессирования основного заболевания. Отмены и редукции дозы Панитумумаба по причине кожной токсичности > 3 ст. тяжести ни у кого из пациентов, принявших участие в проекте, не производилось.

Виды и сроки появления кожной токсичности

Появление угреподобных высыпаний отмечалось на 3-10 сутки после начала лечения Панитумумабом. Другие проявления кожной токсичности были отмечены спустя 4-8 недель от момента начала терапии Панитумумабом. Кожная токсичность регистрировалась у всех пациентов, получающих панитумумаб, и наиболее часто проявлялась акнеформной сыпью (100%), сухостью кожи и шелушением (ксероз — до 85%), зудом (от 75%) и паронихиями (до 58%).

Профилактика кожной токсичности

В ходе наблюдения 51 (88,1%) пациент получал профилактическую терапию кожной токсичности, в то время как 7-ми (11,9%) обследованным не проводили профилактики по причине включения в проект на фоне терапии Панитумумабом в анамнезе. В группе, получающей медикаментозную профилактику кожной токсичности, сыпь появлялась на 1 неделю позже.

Клинические проявления кожной токсичности имели в большинстве случаев 1-2 степени

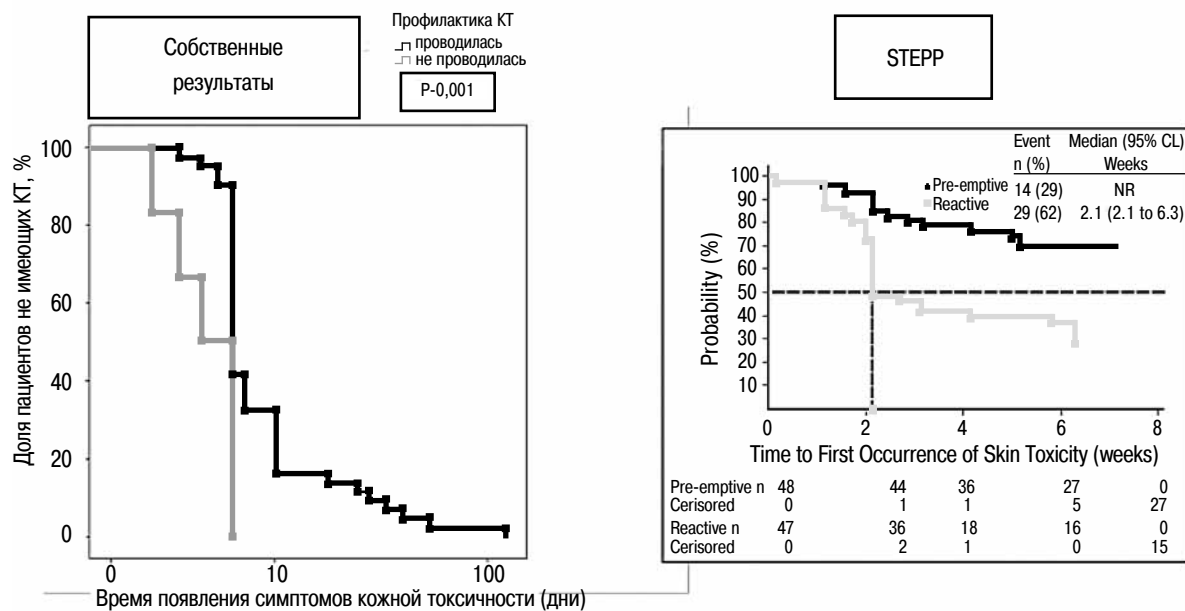


Рис. 2. Сроки развития кожной токсичности по сравнению с исследованием STEPP

тяжести по классификации NCI-CTC. 3 степень тяжести отмечалась лишь у 11,5% пациентов из группы, получавшей профилактическую терапию, и у 42, 86% пациентов из группы, не получавшей медикаментозную профилактику. Ни у кого из наблюдаемых пациентов, принявших участие в проекте, не было зарегистрировано дерматологической токсичности 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC.

После оценки результатов наблюдения были получены статистически достоверные данные, подтверждающие эффективность профилактических мероприятий, выражающуюся в удлинении периода от момента начала терапии Панитумумабом до развития проявлений кожной токсичности в среднем до 7 дней (Рис.2) и уменьшения степени тяжести проявлений кожной токсичности.

Результаты полученного опыта продемонстрировали также, что на фоне профилактической терапии отмечались более легкие проявления всех симптомов кожных реакций (рис.3).

Роль доксициклина в профилактике кожной токсичности

В соответствии с данными исследования STEPP, продемонстрировавшего эффективность препаратов тетрациклинового ряда в медикаментозной профилактике, пациентам

из профилактической группы был рекомендован к применению доксициклин в дозе 500 мг 1 раз в сутки перорально. Однако более половины пациентов (59,3%), принявших участие в проекте, отказывались от приема доксициклина по различным причинам.

В связи с этим не было достигнуто достоверных различий между группой, получавшей профилактическую терапию кожной токсичности, и группой пациентов без профилактики.

Характеристика лекарственной терапии для коррекции угреподобной сыпи, ксероза и зуда

В качестве местного лечения акнеформных высыпаний 1-2 ст. тяжести использовались препараты: крем Розамет (метранидозол) и гель или крем Базирон (бензоилпероксид). При более тяжелых проявлениях местно применялись антибактериальные мази (эритромициновая мазь, Банеоцин, Супероцин и др.), причем в группе пациентов, не получавших профилактического лечения, частота их использования составляла 57,1% и лишь у 11,4% в группе сравнения.

При выраженном зуде, сопровождавшем акнеформную сыпь 2-3 ст. тяжести использовали кортикостероидные мази (Гидрокортизон) и противовоспалительный крем Пимекро-

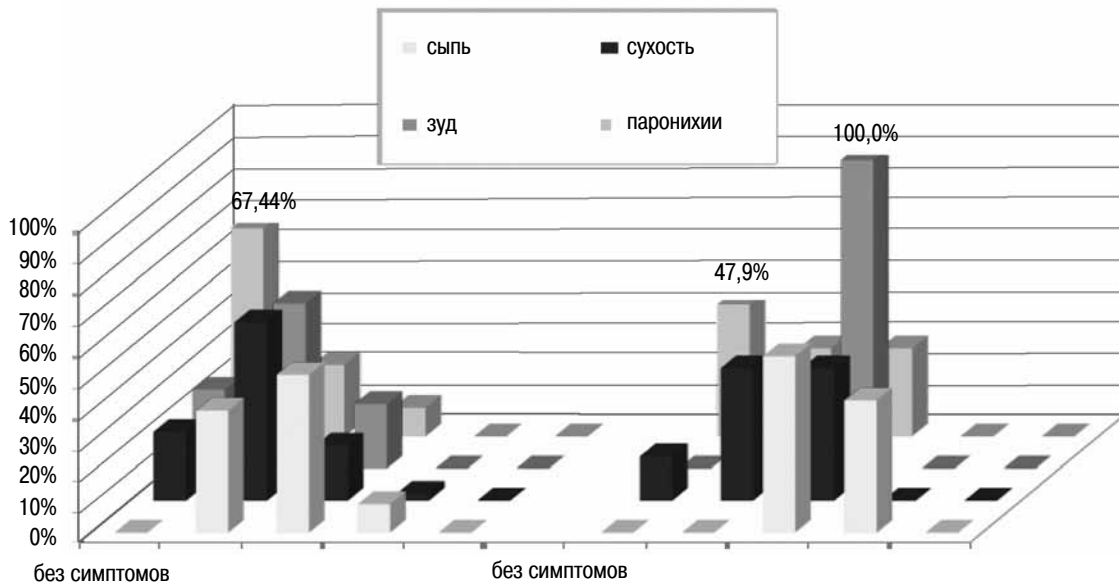


Рис. 3. Распределение симптомов кожной токсичности на фоне проводимой профилактики и без нее $p < 0.001$

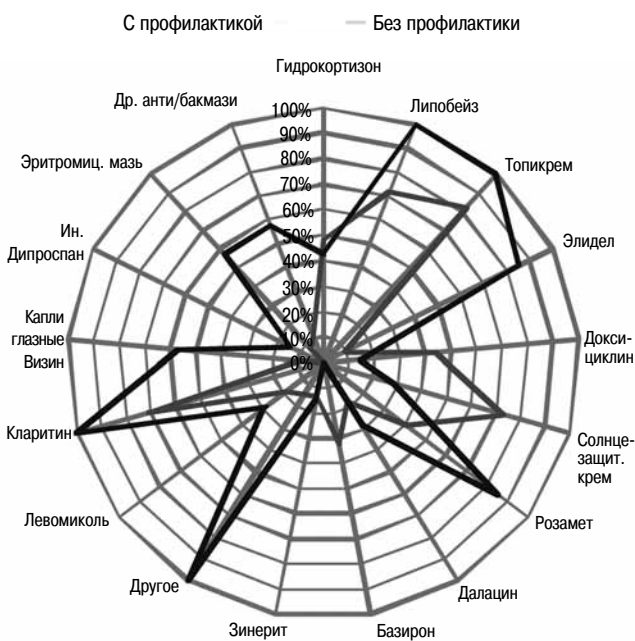


Рис. 4. Количественное распределение лекарственных средств в группах сравнения

лимус (Элидел), производное макролактама аскомицина, селективно ингибирующее продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Частота использования Пимекролимуса в группе

без профилактической терапии составляла 85,7%, что было обусловлено более тяжелыми проявлениями кожной токсичности.

У пациентов, не получавших профилактической терапии кожной токсичности, частота использования препаратов для коррекции последующих изменений кожи была выше, что обусловлено более тяжелыми клиническими проявлениями.

Для профилактики и лечения ксероза (сухость кожи) использовались препараты Липобейз и Толикрем, обладающие питательным, увлажняющим и смягчающим действием. Однако в группе пациентов, не получавших профилактической терапии кожной токсичности, использование данных препаратов было более длительным, и частота применения составляла 100%.

Анализ количественных данных использования различных препаратов для профилактики и лечения проявлений кожной токсичности показал, что в группе, получающей профилактическую терапию, дальнейшая коррекция проявлений кожной токсичности требовала использование меньшего количества лекарственных средств, нежели в группе пациентов, не проводивших профилактику (рис.4).



Рис. 5. После 1-ой инъекции Вектибикса



Рис. 6. После 4-ой инъекции Вектибикса на фоне симптоматического лечения

Динамика и степень тяжести симптомов кожной токсичности

Угреподобная сыпь.

Проявления кожной токсичности в виде угреподобной сыпи наблюдались практически у всех пациентов, получавших Панитумумаб, и развивались в течение первых 2 недель от начала терапии. После прекращения терапии сыпь регрессировала в течение 1-1,5 месяцев.

Клинически угреподобная сыпь характеризовалась образованием фолликулярных папулопустулезных элементов в области себорейных зон на лице (лоб, нос, щеки, подбородок), волосистой части головы, верхней части грудной клетки и спине и сопровождалась кожным зудом разной степени выраженности и болезненностью. У некоторых пациентов акнеформная сыпь распространялась на кожу всего туловища и конечностей. Из-за отсутствия своевременного лечения развивались инфекционные осложнения.

При легкой степени угреподобной сыпи рекомендовались топические антибактериальные средства: розамет крем, далацин гель, базирон гель или зинерит лосьон.

В случае умеренной или тяжелой степени дополнительно внутрь назначался доксицилин, учитывая его противовоспалительный эффект. При возникновении фурункулов и карбункулов проводилось местное лечение мазями с антибиотиками (Супироцин, Супироцин-В, Банеоцин), назначались солевые компрессы для эвакуации гноя.

Интенсивное местное лечение может подсушивать кожу, провоцируя зуд, поэтому пациентам с угреподобной сыпью было рекомендовано нанесение увлажняющих и смягчающих кремов (Липобейз, Топикрем) ежедневно на лицо, руки, ноги, шею, грудь и спину. Опционно при выраженном отеке и зуде кожи лица были рекомендованы крем Элидел 2 раза в день, мазь Протопик (такролимус), антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина, 2 раза в день, кратковременно назначались местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь 1%).

Динамика симптомов акнеформной сыпи в процессе лечения имела тенденцию к улучшению (рис. 5 и рис. 6).

Источник: ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ, отделение химиотерапии.

У пациентов, получающих медикаментозную профилактику, выраженность сыпи >2 степени была значительно меньше.

Кожный зуд.

У 75% пациентов, находившихся под наблюдением, развивался кожный зуд разной степени выраженности, в местах расчесов появлялся отек, участки лихенизации, папулезные высыпания.

Для коррекции кожного зуда пациентам назначались: антигистаминные препараты (klarитин, зиртек, фенистил и т.п.), местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь 1% при 1 степени, фторокорт, синафлан, элоком, локоид — при 2-3 степени) кратковременно, для лечения обострений, противозудного

эффекта. В случае выраженного распространенного зуда и отеков в местах высыпаний (3-4 степени), ухудшения общего состояния вплоть до ограничения элементарных навыков самообслуживания вводился однократно Дипроспан 1-2 мл в/м на 2-3 сутки после введения моноклонального антитела.

Ни у кого из пациентов на фоне профилактики кожной токсичности не отмечалось кожного зуда более 2 степени тяжести. При проведении активной терапии отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса.

Ксероз.

Сухость кожи, экзематизация, сопровождающаяся появлением глубоких болезненных трещин, развивались через 2-4 месяца от начала терапии (после 4-8 инъекций Панитумумаба). Чаще всего ксероз возникал на участках кожи, на которых была угреподобная сыпь. Нередко трещины сопровождалась инфекционными осложнениями.

После первого введения Панитумумаба для профилактики ксероза применялись смягчающе, увлажняющие кожу средства: Липобейз при сухости кожи кистей и стоп, Топикрем на кожу туловища. При экзематизации и выраженном зуде — местные кортикостероиды кратковременно, антигистаминные препараты (ТЕЛФАСТ). При инфицировании трещин применялись повязки с левомеколем в качестве местного антисептика и репаранта тканей, 50% пропиленгликоль, 5% салициловая мазь при сухости, сопровождающейся гиперкератозом (чаще в области стоп). Визин (глазные капли) назначался при сухости роговицы.

У пациентов, получающих профилактическое лечение, выраженность ксероза более 2 степени была значительно меньше.

Паронихии.

Клинически паронихиальное воспаление проявлялось эритемой и отеком околоногтевого валика, отслоением кутикулы и образованием трещин. У пациентов, получавших терапию Панитумумабом, паронихии развивались через 1-2 недели после 1-ой инъекции Панитумумаба.

Основную роль в профилактике паронихий, появившихся у 69,5%, играли элементарные методы ухода за кожей рук и ног в повседневной жизни, а также методы самостоятельной обработки кутикулы при первых признаках по-

являющегося воспаления, с которыми пациенты знакомились при первичной консультации дерматолога до начала терапии Панитумумабом.

Лечение паронихий заключалось в раннем назначении местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (эритромициновая мазь) для ежедневного использования. При инфекционных осложнениях применялись местные антисептики, такие как: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, фукоцин. Для более быстрого регресса воспаления назначались пероральные тетрациклины (докисицилин), в качестве симптоматической терапии применялись также нестероидные противовоспалительные препараты.

Ни у кого из пациентов на фоне профилактики кожной токсичности не было паронихий более 2 степени выраженности.

В процессе лечения паронихиального воспаления отмечалась положительная динамика.

Выводы

Профилактика и лечение кожной токсичности на фоне таргетной терапии анти EGFR антителом Панитумумаб эффективны. На фоне профилактики отмечались более легкие проявления КТ, что не требовало отмены основного препарата или снижения дозы. У пациентов, использующих профилактическое лечение, отмечено минимальное снижение качества жизни, не зарегистрировано ни одного отказа от лечения Панитумумабом. У пациентов, получавших медикаментозную профилактику кожной токсичности, использовалось меньшее количество препаратов для коррекции.

Дерматологическая токсичность управляема. Лекарственная симптоматическая терапия кожной токсичности доступна для пациентов. Согласно собственным данным, эффективность использования антибиотиков тетрациклинового ряда в профилактике кожной токсичности является недостаточно выясненной. Назначение доксицилина с профилактической целью должно быть согласовано с ассоциированным дерматологом в индивидуальном порядке после обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях.

Ссылки

Рекомендации российского профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) по коррекции кожной токсичности на ингибиторах EGFR были изданы в ноябре 2012 на основании обзора международной ли-

тературы и отечественного опыта корректирующей терапии дерматологической токсичности (исследование на 58 пациентах из 10 центров РФ). Рекомендации опубликованы в свободном доступе на сайте RUSSCO и доступны по ссылке: <http://www.rosoncoweб.ru/standarts/suptherapy/>

Литература

1. Elez 2008, Bosch 2008, Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 803-812.
2. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5235-5246.
3. Segaert S & Van Cutsem E. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
4. Hassel JC. *Onkologie* 2010.
5. Giusti RM et al. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1296-302.
6. Douillard J, Siena S, Tabernero J, et al. Final skin toxicity (ST) and patient reported outcomes (PRO) results from PRIME: a randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) + FOLFOX4 (CT) for 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 4):531 and poster.
7. Price TJ, Sobrero AF, Wilson G, et al. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity. *J Clin Oncol* 2010;28 (15S): 3529.
8. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 (13):1658-1664.
9. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-8. doi: 10.1200/JCO.2004.10.182.
10. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2040-8. doi: 10.1056/NEJMoa071834.
11. Perez — Soler R. Can rash associated with her1/egfr inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* 2003.
12. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor – induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB) *Cancer*. 2008;113:847-53. doi: 10.1002/cncr.23621.
13. N. Mittmann, PhD, S. J. Seung, BSc. Rash rates with egfr inhibitors: meta-analysis, *Curr Oncol*. 2011 April; 18 (2): e54 — e63. PMID: PMC3070712.
14. Segaert S et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:599-606.
15. Perez-Soler R et al. *Oncologist* 2005; 10:345-56.
16. Lynch TJ et al. *Oncologist* 2007; 12:610-21.
17. Melosky B et al. *Oncologist* 2009; 16:16-26.
18. Scope A et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:5390-6.
19. Jatoi et al. *Cancer* 2008; 113:847-53.
20. Segaert S, Van Cutsem E. *Ann Oncol* 2005; 16:1425-33.
21. Robert C et al. *Lancet Oncol* 2005; 6:491-500.
22. Guillot B, Bessis D. *Ann Dermatol Venerol* 2006; 133:1017-20.
23. Gutzmer et al. *Hautarzt* 2006; 57:509-13.
24. Панитумумаб в терапии метастатического колоректального рака: данные клинических исследований, проблема кожной токсичности/Е. В. Артамонова // Современная онкология. — 2010. — Т.12, № 3. — С.65-70.
25. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B et al. 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/published online ahead of print at www.jco.org on February 8, 2010.
26. NCI-CTCAE V.4.0. Available at: <http://ctep.cancer.gov>