Клиническая онкогематология. 2018;11(3):252–8

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2018;11(3):252–8

ONCO clinical HEMATOLOGY

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Кожная токсичность гидроксикарбамида

И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, Е.И. Пустовая, Е.К. Егорова, А.М. Ковригина, А.Б. Судариков, А.О. Абдуллаев

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Гидроксикарбамид представляет собой противоопухолевое лекарственное средство, которое в основном используется при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях и серповидноклеточной анемии. Язвы кожи — редкое, но серьезное нежелательное явление при длительной противоопухолевой терапии. Язвы, вызванные гидроксикарбамидом, часто множественные и двусторонние, обычно развиваются в области голеней, хотя могут наблюдаться практически в любой зоне. Язвы небольшого размера с четко определенными контурами, неглубокие, с желтым, покрытым фибрином основанием. Постоянным признаком является интенсивная боль, устойчивая к лечению и сопровождающая изъязвления. Элиминация препарата, как правило, приводит к спонтанному заживлению язвенных дефектов. Все пациенты, получающие гидроксикарбамид, должны проходить регулярный дерматологический скрининг. В настоящей статье представлены обзор литературы, посвященный кожной токсичности гидроксикарбамида, и описание клинического наблюдения.

Ключевые слова: гидроксикарбамид, нежелательные явления, дерматологический скрининг, Ph-негативные хронические миелопролиферативные заболевания.

Получено: 7 февраля 2018 г.
Принято в печать: 4 мая 2018 г.

Для переписки: Ирина Николаевна Суборцева, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru.

Для цитирования: Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А. и др. Кожная токсичность гидроксикарбамида. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):252–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258

Dermatological Toxicity of Hydroxycarbamide

IN Subortseva, AL Melikyan, EA Gilyazitdinova, TI Kolosheinova, EI Pustovaya, EK Egorova, AM Kovrigina, AB Sudarikov, AO Abdullaev

National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Hydroxycarbamide is an antitumor agent mainly used for treatment of Ph-negative myeloproliferative disorders and sickle cell disease. The development of skin ulcers is a rare but serious adverse event in long-term antitumor therapy. Hydroxycarbamide-induced ulcers are often multiple and bilateral, and usually occur in the lower legs, although they can occur in other regions of the body. The ulcers are small-sized and shallow with sharp margins and yellow fibrine-covered base. They cause constant severe, difficult to treat pain which is a characteristic sign. The drug withdrawal usually leads to spontaneous healing of ulcers. Regular dermatologic screening must be obligatory for all the patients receiving hydroxycarbamide. The present paper provides a literature review on dermatological toxicity of hydroxycarbamide and a clinical case description.

Keywords: hydroxycarbamide, adverse events, dermatologic screening, Ph-negative chronic myeloproliferative disorders.

Received: February 7, 2018
Accepted: May 4, 2018

For correspondence: Irina Nikolaevna Subortseva, MD, PhD, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: soubortseva@yandex.ru.

For citation: Subortseva IN, Melikyan AL, Gilyazitdinova EA, et al. Dermatological Toxicity of Hydroxycarbamide. Clinical oncohematology. 2018;11(3):252–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-252-258

© 2018 практическая медицина

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксикарбамид был синтезирован в 1869 г., представляет собой производное мочевины, антиметаболит. Относится к группе гидроксиламинов [1]. Препарат применяется при Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ), серповидноклеточной анемии, псориазе, ряде солидных опухолей [2]. Кроме того, препарат пытались использовать при ВИЧ-инфекции в комбинации с антиретровирусной терапией [3].

Гидроксикарбамид легко абсорбируется в кишечнике, его пиковая концентрация в крови отмечается через 1–2 ч после приема внутрь. Он имеет почти полную биодоступность и распределяется в организме с водой, поэтому внутривенное назначение препарата нецелесообразно. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту, определятся в грудном молоке. Элиминация происходит главным образом через почки [4].

Цитотоксический эффект реализуется за счет того, что препарат ингибирует рибонуклеотидредуктазу, нарушая синтез ДНК, не влияет на синтез РНК и белка. Подавляет активность полимераз, в результате нарушается процесс восстановления ДНК. Этот механизм действия гидроксикарбамида позволяет использовать его в качестве радиосенсибилизатора [5].

Несмотря на то что гидроксикарбамид имеет хорошую переносимость, в доступной литературе имеются многочисленные сообщения о нежелательных явлениях (НЯ) со стороны всех органов и систем. Прежде всего, гидроксикарбамид оказывает действие на костный мозг, приводит к развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении. Отмечается макроцитоз как результат нарушений синтеза ДНК при пролиферации эритроидных клеток. Со стороны ЖКТ самыми частыми НЯ являются тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, диарея. Иногда отмечается повышение температуры тела до фебрильных цифр, связанное с приемом препарата. Наблюдаются НЯ со стороны легких: пневмонит, облитерирующий бронхиолит [6–8].

Однако наибольшее число сообщений о НЯ со стороны кожи и слизистых: сухость и атрофия кожи, приобретенный ихтиоз, гиперемия лица, кистей, кератоз ладоней и стоп, алопеция, гиперпигментация кожи и слизистых, дерматомиозит-подобная сыпь (псевдодерматомиозит), плоскоклеточный рак кожи, мукозит [9–14]. НЯ со стороны кожи чаще возникают у пациентов со светлыми фототипами по Фицпатрику [15]. M.S. Daoud и соавт. предложили рассматривать дермопатии, связанные с терапией гидроксикарбамидом, как отдельный нозологический вариант [16].

Изменения ногтей недооценены у больных, получающих терапию гидроксикарбамидом. Они включают ониходистрофию, генерализованную гиперпигментацию (меланонихия), продольные полосы и синие ногти. Меланонихия развивается преимущественно у больных женского пола с вовлечением ногтей больших и указательных пальцев (рис. 1). Наиболее распространены продольные полосы. Причиной служит непосредственное токсическое воздействие цитостатических препаратов на ногтевое ложе, фотосенсибилизация, локальное стимулирование меланоцитов ногтевого ложа [17].

Рис. 1. Нежелательные явления, вызванные гидроксикарбамидом. Ониходистрофия, меланонихия

Fig. 1. Hydroxycarbamide-induced adverse events. Onychodystrophy, melanonychia

Язвенные дефекты кожи на фоне терапии гидроксикарбамидом впервые описаны в 1935 г. К настоящему времени они составляют 30 % всех сообщаемых НЯ со стороны кожи. Частота возникновения язв составляет 3,5–5,0 %, в больших выборках больных — 8,5–10,0 % [18–22].

Диагностика кожных осложнений представляет определенные трудности. Необходимо учитывать данные анамнеза: лечение высокими дозами гидроксикарбамида, интерфероном-α, язвы, диагностированные ранее, язвы, индуцированные гидроксикарбамидом. В клиническом анализе крови у пациентов определяется макроцитоз. Нередко провоцирующим фактором является локальная травма. Язвы обычно множественные, двусторонние, рецидивирующие. Типичная локализация: часто — в области лодыжек, голеней, пяточной области, на пальцах стоп; редко — на кистях, лице [23].

Кожные язвы, вызванные гидроксикарбамидом, обычно небольшого размера с адгезивным, желтым, фибринозным некротическим основанием. Повреждения окружены бледной эритемой и участками мелких белых шрамов, называемых белой атрофией. Пациентов беспокоит выраженный болевой синдром — чрезвычайно интенсивная, устойчивая к лечению боль, часто требующая введения опиоидов [23].

Гистологическая картина поражения обычно неспецифична, но могут наблюдаться эпидермальная атрофия, кожный фиброз, рубцовая ткань без васкулита и, иногда, фибриноидные тромбы [24].

Механизмы, лежащие в основе патогенеза кожных язв, связанных с терапией гидроксикарбамидом, не изучены, но, вероятно, их возникновение обусловлено различными причинами. Нарушение механизмов репарации в базальных клетках кожи вследствие цитотоксического эффекта гидроксикарбамида, несомненно, играет роль в формировании язв голени, а также в патогенезе всех дерматологических побочных эффектов препарата. Длительная терапия приводит к кумулятивной цитотоксичности для базальных

клеток эпидермиса из-за ингибирования синтеза ДНК и образования свободных радикалов [25, 26]. Язвенное поражение сохраняется до тех пор, пока не восстановятся кератиноциты и эндотелиальные клетки.

Большинство авторов полагают, что незначительные травмы, очень часто встречающиеся в области лодыжек, вызванные ношением неудобной обуви, играют роль инициирующих факторов при развитии язвы. Немногие пациенты однако сообщают о травмах в анамнезе [15].

Макроцитоз считается основным фактором патогенеза. Мегалобластические изменения эритроцитов и снижение их деформируемости, вызванные терапией гидроксикарбамидом, могут препятствовать свободному прохождению эритроцитов через капилляры. Это может нарушить кровоток в микроциркуляторном русле, вызвать ишемию в базальном слое кожи, что требует большего количества кислорода для пролиферации [27, 28].

Сопутствующие артериальное, венозное и метаболическое заболевания могут играть дополнительную роль в развитии таких ран. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с криоглобулинемией, гангренозной пиодермией [29].

Когда поражения распознаются как язвы, вызванные терапией гидроксикарбамидом, ситуация требует отмены препарата (79 %). Вероятность заживления язвы составляет 99 % [15]. Тем не менее возможно лечение язв без отмены гидроксикарбамида. В подобных случаях необходимо снижение дозы препарата, интермиттирующее лечение [30, 31]. Местная терапия обязательна во всех случаях [32]. Продолжение применения гидроксикарбамида связано с более высоким риском отсутствия эффекта или недостаточной эффективностью местного лечения (18 %). В случае неэффективности стандартных подходов могут использоваться альтернативные методы лечения язвенных дефектов (табл. 1). Оно обычно длительное, и эффективность его невысока [33–40]. Алгоритм диагностики и лечения язв, вызванных гидроксикарбамидом, представлен схематически (рис. 2) [15].

Таблица 1. Лечение язв, вызванных гидроксикарбамидом

Препарат	Механизм действия
Декстраномер	Противовоспалительное, адсорбционное [33]
Простагландины E2 и I2	Сосудорасширяющее [34]
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, местная терапия	Пролиферация моноцитов; ингибирование высвобождения медиаторов воспаления [35]
Пересадка кожи	Замещение кожного дефекта [36]
Гидроколлоидная повязка	Антибактериальное [37]
Фактор роста фибробластов	Ангиогенез [38]
Препараты коллагеназы и гиалуронидазы	Коррекция гипертрофических и келоидных рубцов [39]
Коллагеновая губка или пудра	Гемостатическое [40]

Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения язв, вызванных гидроксикарбамидом

Fig. 2. Diagnostic and treatment algorithm of hydroxycarbamide-induced ulcers

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная В.Г.А., 59 лет, в 1999 г. в клиническом анализе крови впервые был выявлен тромбоцитоз (1400 × 10^9/л). Размеры селезенки нормальные. Причины для вторичного тромбоцитоза исключены. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: резкое увеличение количества мегакариоцитов, образующих большие скопления, много гигантских уродливых форм, соотношение между жировым и деятельным костным мозгом приближается к возрастной норме, нет признаков миелофиброза. Цитогенетическое исследование пунктата костного мозга: 46,XX[20]. На основании результатов проведенного обследования установлен диагноз ХМПЗ.

В связи с высоким тромбоцитозом назначена циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом. В контрольных анализах крови сохранялся тромбоцитоз с числом тромбоцитов 600–800 × 10^9/л, увеличение селезенки не отмечалось. Переносимость лечения удовлетворительная. Получена частичная клинико-гематологическая ремиссия.

В связи с сохраняющимся тромбоцитозом в 2011 г. проведена смена терапии: назначен анагрелид 1 мг/сут. В клиническом анализе крови число тромбоцитов 400 × 10^9/л, однако отмечалась крайне неудовлетворительная переносимость препарата: сердцебиение, отеки голеностопных су-

Рис. 3. Язвы, вызванные длительной терапией гидроксикарбамидом

Fig. 3. Long-term hydroxycarbamide therapy-induced ulcers

ставов, голеней. Это потребовало госпитализации. Тромботические осложнения (тромбозы сосудов нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии) исключены. При отмене анагрелида состояние нормализовалось. Получена полная клинико-гематологическая ремиссия, однако отмечалась непереносимость препарата.

В 2013 г. выполнено рестадирование.

Клинический анализ крови: эритроциты — 2,83 × 10^{12}/л, гемоглобин — 105 г/л, средний объем эритроцита — 122,3 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 41,2 пг, лейкоциты — 2,1 × 10^{9}/л (сегментоядерные — 67,7 %, лимфоциты — 19,4 %, моноциты — 2,4 %, эозинофилы — 1,5 %), тромбоциты — 881 × 10^{9}/л. Молекулярно-генетическое исследование: клетки с мутацией V617FJAK2 составляют 71 % общего числа клеток в препарате. УЗИ: селезенка 125 × 45 мм. Гистологическое исследование трепанобиоптата: морфологическая картина, характерная для миелопролиферативного заболевания.

Таким образом, при обследовании признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Назначена терапия интерфероном α-2b по 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю. Клинический анализ крови: тромбоциты — 600 × 10^{9}/л. Переносимость лечения неудовлетворительная: гриппоподобный синдром, потеря массы тела 10 кг в течение месяца. Получена частичная клинико-гематологическая ремиссия. Констатирована непереносимость терапии интерфероном-α.

Продолжено лечение гидроксикарбамидом. На этом фоне с февраля 2016 г. отмечает появление язв в области тыльной и ладонной поверхности кистей, пальцев. Наблюдалась у дерматолога с диагнозами: фотодерматит полиморфный? эритематоз? Проводилась терапия антигистаминными препаратами для приема внутрь, местная терапия — без значительного клинического эффекта.

Ко времени обращения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в июле 2016 г. длительность заболевания и терапии гидроксикарбамидом составила 17 лет. При осмотре обращали на себя внимание множественные кровоточащие язвенные дефекты в области кистей (рис. 3).

Прогрессирование заболевания с развитием бластного криза исключено.

Клинический анализ крови: эритроциты — 2,44 × 10^{12}/л, гемоглобин — 105 г/л, средний объем эритроцита — 114 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 38 пг, лейкоциты — 15,53 × 10^{9}/л (сегментоядерные — 93 %, лимфоциты — 4 %, моноциты — 3 %), тромбоциты — 1860 × 10^{9}/л. Молекулярно-генетическое исследование: клетки с мутацией V617FJAK2 составляют 45 % общего числа клеток в препарате. Антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, волчаночный антикоагулянт, иммуноглобулины классов A, M, G, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерин — все в норме. Криоглобулины не выявлены. Миелограмма: бластные клетки — 0,8 %, гранулоцитарный росток — 73,2 % с преобладанием зрелых форм, лимфоциты — 8,8 %, моноциты — 2 %, эритроидный росток — 15,2 %, мегакариоциты — достаточное количество. Гистологическое исследование: костный мозг повышенной клеточности с расширением и омоложением гранулоцитарного ростка. Степень ретикулинового фиброза MF-1. Клинический диагноз: ХМПЗ. Высокий риск тромбогеморрагических осложнений (возраст 76 лет, тромбоциты 1860 × 10^{9}/л). Непереносимость терапии анагрелидом, интерфероном-α. Неэффективность и непереносимость терапии гидроксикарбамидом.

Назначен бусульфан по 2 мг внутрь ежедневно. Эффект оценен через 2 мес. терапии. Суммарная доза бусульфана составила 120 мг. В крови сохранялся тромбоцитоз. Со стороны язвенных дефектов кожи отмечалась значительная положительная динамика.

К 8 мес. терапии суммарная доза бусульфана составила 480 мг. В клиническом анализе крови число тромбоцитов в пределах нормы. Отмечалась дальнейшая положительная динамика в отношении язвенных дефектов кожи, но сохранялось изъязвление в области указательных пальцев и основания большого пальца левой кисти (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы изучили 82 статьи: 74 случая, 5 ретроспективных клинических исследований, 3 проспективных клинических исследования. Авторы публикаций проанализировали:

- данные пациентов — пол, возраст, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие венозной или артериальной недостаточности, диабета, гипертензии, травм в месте поражения, других кожных проявлений вследствие лечения гидроксикарбамидом;
- фармакологический анамнез — продолжительность терапии, суточная доза, кумулятивная доза, совместное использование интерферона или других препаратов;
- особенности язв — локализация повреждений, наличие множественных или двусторонних повреждений, длительность язвы перед постановкой правильного диагноза;
- терапию основного заболевания и язв.

В проанализированных источниках литературы приведено описание 407 случаев язв, вызванных гидроксикарбамидом. Язвы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (193 женщины/164 мужчины/50 нет данных). Средний возраст пациентов составил 62,7 года (диапазон 21–84 года).

Больные ХМПЗ были значительно старше (в среднем 64 года), чем больные серповидноклеточной анемией (в среднем 37,3 года). Нозологические формы: 102 больных — хронический миелолейкоз, 82 — истинная полицитемия, 134 — эссенциальная тромбоцитемия, 26 — первичный миелофиброз, 8 — серповидноклеточная анемия, 4 — недифференцированный ХМПЗ, 1 — псориаз [41]. Факторы риска развития язв голеней были обнаружены у некоторых пациентов (венозная недостаточность — 37 больных, артериальная недостаточность — 30, диабет — 15, гипертензия — 54). Множественные факторы риска были у 24 пациентов. Эти данные подтверждают концепцию о том, что в развитии язв участвует несколько факторов. Одного воздействия гидроксикарбамида недостаточно, чтобы вызвать появление язвенных дефектов. Прежде чем назначать лечение, необходимо исключить другие факторы риска развития язв, поскольку сообщалось о случаях язв голеней при венозной недостаточности, имитирующих индуцированные гидроксикарбамидом поражения [29, 42–45].

Рис. 4. Положительная динамика язв, вызванных длительной терапией гидроксикарбамидом, после отмены препарата

Fig. 4. Improvement of long-term hydroxycarbamide therapy-induced ulcers after drug withdrawal

Незначительные травмы в анамнезе имели место у 27 пациентов. Однако преобладающая локализация поражений на наружной боковой стороне голени (75 % наблюдений) свидетельствует о роли незначительных травматических событий в патогенезе язв. Пациенты указывают на наличие в анамнезе язв, подвергшихся спонтанному обратному развитию во время терапии гидроксикарбамидом [46]. У 62 пациентов одновременно с язвами имели место атрофические изменения кожи и ногтей [21].

Более половины случаев поражения (59,4 %) были в области лодыжек, изъязвления пятки наблюдались

у 10,7 % пациентов, поражение стоп — у 6,6 %, язвы в области ахиллова сухожилия — у 1,7 %, другая локализация язв на ногах — у 11,5 %, язвы кистей рук — у 3,4 %. Сообщалось о 2 случаях изъязвления в области предплечья [46, 47] и послеоперационного рубца [47]. Двусторонние поражения присутствовали у 31 % пациентов, что свидетельствует о системном действии гидроксикарбамида.

Развитие язвенного дефекта не зависит от ежедневной дозы препарата. Средняя доза составляла 1500 мг. У 9 больных даже самая низкая доза гидроксикарбамида (500 мг/сут) оказалась причиной появления язв в области голеней. Средняя кумулятивная доза составила 1733 г (диапазон 500–33 960 г). Медиана продолжительности терапии до образования язвы составляла 51 мес. (диапазон 1,75–215 мес.). В 2006 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) установлено, что повышенный риск изъязвления имеют пациенты, которые получали или в настоящее время получают терапию интерфероном-α [15].

Возможно появление рецидивов язв после отмены гидроксикарбамида, даже спустя 5 мес. после прекращения терапии, что можно объяснить кумулятивным эффектом и отсутствием адекватной обработки раневых поверхностей [48].

В нашем наблюдении описана пациентка с двусторонним вовлечением, язвенные дефекты имели характерный вид, с длительным анамнезом (17 лет) лечения цитостатиками. Все это свидетельствует в пользу индуцированности язв длительной терапией гидроксикарбамидом. Мы не выявили дополнительных неблагоприятных факторов, которые могли бы привести к развитию язв. Заживление язвенных дефектов после отмены гидроксикарбамида служит еще одним аргументом в пользу того, что препарат является этиологическим фактором развития язв.

Таким образом, язвы, индуцированные гидроксикарбамидом, представляют серьезную угрозу развития инвалидности и ухудшения качества жизни у пациентов. Изъязвления часто множественные, рецидивирующие и болезненные. Более того, в литературе сообщается о большой частоте несвоевременно установленных диагнозов из-за наличия основного и сопутствующих заболеваний, по поводу которых проводится терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидроксикарбамид, несмотря на удовлетворительную переносимость, в 5–10 % случаев может вызывать развитие язв, требующих отмены препарата и назначения альтернативной терапии. Следует информировать пациентов и их родственников о возможных НЯ со стороны кожи и слизистых, о необходимости соблюдать меры профилактики (избегать инсоляции, травматизации).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян.
Окончательное одобрение рукописи: А.Л. Меликян.
Административная поддержка: А.Л. Меликян.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mathews CK. DNA synthesis as a therapeutic target: the first 65 years. FASEB J. 2012;26(6):2231–7. doi: 10.1096/fj.12-0602ufm.
2. Yarbro JW, Leavell UW. Hydroxyurea: a new agent for the management of refractory psoriasis. J Ky Med Assoc. 1969;67:899–901.
3. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of human immunodeficiency virus-type 1 replication. Science. 1994;266(5186):801–5. doi: 10.1126/science.7973634.
4. Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(3):403–14. doi: 10.1586/era.11.10.
5. Adunyah SE, Chander R, Barner VK, Cooper RS. Regulation of c-jun mRNA expression by hydroxyurea in human K562 cells during erythroid differentiation. Biochim Biophys Acta. 1995;1263(2):123–32. doi: 10.1016/0167-4781(95)00079-v.
6. Paleri V, Lindsey L. Oral ulcers caused by hydroxyurea. J Laryngol Otol. 2000;114(12):976–7. doi: 10.1258/0022215001904518.
7. Lannemyr O, Kutti J. Hydroxyurea as a cause of drug fever in essential thrombocythaemia. Eur J Haematol. 1999;62(5):354–5. doi: 10.1111/j.1600-0609.1999.tb01917.x.
8. Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon-alpha and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. Eur J Haematol. 2004;73(1):67–70. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00252.x.
9. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. Arch Dermatol. 1975;111(2):183–7. doi: 10.1001/archderm.1975.01630140041002.
10. Bohn J, Hansen JP, Menne T. Ulcerative lichen planus-like dermatitis due to long-term hydroxyurea therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;10(2):187–9. doi: 10.1111/j.1468-3083.1998.tb00726.x.
11. Senet P, Aractingi S, Pornkuf M, et al. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. Br J Dermatol. 1995;133(3):455–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02677.x.
12. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, et al. Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. Clin Exp Dermatol. 2001;26(2):141–8. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00782.x.
13. Bahadoran P, Castanet J, Lacour JP, et al. Pseudo-dermatomyositis induced by long-term hydroxyurea therapy: report of two cases. Br J Dermatol. 1996;134(6):1161–2. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb07975.x.
14. Marie I, Joly P, Levesque H, et al. Pseudo-dermatomyositis as a complication of hydroxyurea therapy. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(4):536–7.
15. Quattrone F, Dini V, Barbanera S, et al. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy. J Tissue Viabil. 2013;22(4):112–21. doi: 10.1016/j.jtv.2013.08.002.
16. Daoud MS, Gibson LE, Pittelkow MR. Hydroxyurea dermopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. J Am Acad Dermatol. 1997;36(2):178–82. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70276-7.
17. Aste N, Fumo G, Contu F, et al. Nail pigmentation caused by hydroxyurea: report of 9 cases. J Am Acad Dermatol. 2002;47(1):146–7. doi: 10.1067/mjd.2002.120910.
18. Ruzzon E, Randi ML, Tezza F, et al. Leg ulcers in elderly on hydroxyurea: a single center experience in Ph-myeloproliferative disorders and review of literature. Aging Clin Exp Res. 2006;18(3):187–90. doi: 10.1007/bf03324647.
19. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative

neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. Cancer. 2012;118(2):404–9. doi: 10.1002/cncr.26194.

20. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. Am J Hematol. 2012;87(5):552–4. doi: 10.1002/ajh.23160.

21. Salmon-Ehr V, Leborgne G, Vilque JP, et al. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: prospective study of 26 patients from a dermatologic consultation. Rev Med Intern. 2000;21(1):30–4.

22. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010;148(6):961–3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.

23. Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, et al. Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):373–4. doi: 10.2340/00015555-1048.

24. Sanchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. J Am Acad Dermatol. 2004;51(2):293–300. doi: 10.1016/j.jaad.2003.11.059.

25. Young HS, Khan AS, Kendra JR, Coulson IH. The cutaneous side-effects of hydroxyurea. Clin Lab Haematol. 2000;22(4):229–32. doi: 10.1046/j.1365-2257.2000.00311.x.

26. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. J Am Acad Dermatol. 2003;48(3):439–41. doi: 10.1067/mjd.2003.74.

27. Velez A, Garcia-Aranda J-M, Moreno J-C. Hydroxyurea-induced leg ulcers: is macroerythrocytosis a pathogenic factor? J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(3):243–4. doi: 10.1111/j.1468-3083.1999.tb01037.x.

28. Engstrom KG, Lofvenberg E. Treatment of myeloproliferative disorders with hydroxyurea: effects on red blood cell geometry and deformability. Blood. 1998;91(10):3986–91.

29. Bader U, Banyai M, Boni R, et al. Leg ulcers in patients with myeloproliferative disorders: disease or treatment-related? Dermatology. 2000;200(1):45–8. doi: 10.1159/000018315.

30. Hartmann K, Nagel S, Erichsen T, et al. Cutaneous ulcers following hydroxyurea therapy. Phlebologie. 2004;33(6):202–5.

31. Kennedy BJ. Hydroxyurea-associated leg ulceration. Ann Intern Med. 1998;129(3):252. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00017.

32. Nguyen TV, Margolis DJ. Hydroxyurea and lower leg ulcers. Cutis. 1993;52(4):217–9.

33. Stahl RL, Silber R. Vasculitic leg ulcers in chronic myelogenous leukemia. Am J Med. 1985;78(5):869–72. doi: 10.1016/0002-9343(85)90297-9.

34. Burns DA, Sarkany I, Gaylarde P. Effects of hydroxyurea therapy on normal skin: a case report. Clin Exp Dermatol. 1980;5(4):447–9. doi: 10.1111/j.1365-2230.1980.tb01731.x.

35. Stagno F, Guglielmo P, Consoli U, et al. Successful healing of hydroxyurea-related leg ulcers with topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood. 1999;94(4):1479–80.

36. Stone T, Berger A, Blumberg S, et al. A multidisciplinary team approach to hydroxyurea-associated chronic wound with squamous cell carcinoma. Int Wound J. 2012;9(3):324–9.

37. Natarajan S, Williamson D, Grey J, et al. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. J Dermatol Treat. 2001;12(1):33–6. doi: 10.1080/095466301750163563.

38. Tsuchiya S, Ichioka S, Sekiya N. Hydroxyurea-induced foot ulcer in a case of essential thrombocythaemia. J Wound Care. 2010;19(8):361–4. doi: 10.12968/jowc.2010.19.8.77715.

39. Fioramonti P, Fino P, Parisi P, et al. A case of hydroxyurea-induced leg ulcer after definitive treatment suspension in a patient affected by thrombocythemia: effectiveness of a new collagenase. In Vivo. 2012;26(6):1053–6.

40. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore-Enguidanos E, Guillen-Barona C. Multiple, painful, treatment-resistant leg ulcers associated with dermatomyositis-like lesions over the interphalangeal joints induced by hydroxyurea. Actas Dermo-Sifiliograficas. 2009;100(9):804–7. doi: 10.1016/s1578-2190(09)70176-3.

41. Varma S, Lanigan SW. Dermatomyositis-like eruption and leg ulceration caused by hydroxyurea in a patient with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 1999;24(3):164–6. doi: 10.1046/j.1365-2230.1999.00443.x.

42. Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И. и др. Предварительные результаты исследования по оценке эффективности и безопасности лечения пациентов с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией цепэгинтерфероном α-2b. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):581–2.

[Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Kolosheinova TI, et al. Preliminary results of a study evaluating the efficacy and safety of cepeginterferon α-2b therapy of patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Clinical oncohematology. 2017;10(4):581–2, abstract. (In Russ)]

43. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):31–56.

[Melikyan AL, Turkina AG, Abdulkadyrov KM, et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):31–56. (In Russ)]

44. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):25–60.

[Melikyan AL, Turkina AG, Kovrigina AM, et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative disorders (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). Gematologiya i transfuziologiya. 2017;62(1):25–60. (In Russ)]

45. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-314-325.

[Melikyan AL, Subortseva IN. Biology of Myeloproliferative Malignancies. Clinical oncohematology. 2016;9(3):314–25. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-314-325. (In Russ)]

46. Franca ER, Teixeira MA, Matias Kde F, et al. Cutaneous effects after prolongaded use of hydroxyurea in polycythemia vera. Bras Dermatol. 2011;86(4):751–4.

47. Poros A, Nadasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. Haematologia. 2000;30:313–8. doi: 10.1163/156855900300109558.

48. Yokota K, Tasaka T, Iwata K, et al. Huge postoperative ulcer following hydroxyurea therapy in a patient with polycythemia vera. Haematologica. 2003;88:ECR36.