

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108023>

Научный обзор



# Роль полиморфизма гена эпидермального фактора роста в формировании тяжёлых проявлений кожной токсичности, вызванной применением EGFR-ингибиторов

Е.В. Орлова, О.Ю. Олисова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) широко используются для лечения различных видов рака, таких как немелкоклеточный рак лёгких, рак головы и шеи, молочной железы, поджелудочной железы, колоректальный рак. Во время лечения могут возникать такие класс-опосредованные эффекты, как кожная токсичность, интерстициальное заболевание лёгких, гепатотоксичность, глазная токсичность, гипомагнемия, стоматит и диарея. Роль эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) и его рецепторов в жизнедеятельности кератиноцитов является ключевой. Дерматологические нежелательные эффекты возникают у 60–90% пациентов, и зачастую сохраняются на протяжении всего периода терапии ингибиторами EGFR.

В настоящий момент исследования биомаркеров прогнозирования тяжести кожных осложнений терапии ингибиторами EGFR крайне ограничены. Таким образом, актуальным является изучение генетических маркеров, достоверно ассоциированных с развитием тяжёлой кожной токсичности на фоне терапии ингибиторами EGFR, поскольку сигнальный путь EGFR важен для поддержания нормальной физиологической функции кожи. Развитие тяжёлых кожных реакций приводит к снижению дозы или прекращению приёма ингибиторов EGFR при лечении рака. Недавно был достигнут прогресс в исследованиях кожной токсичности ингибиторов EGFR.

В статье мы кратко описываем механизм кожной токсичности, вызываемой ингибиторами EGFR, представляем современные данные о взаимосвязи полиморфизма гена и тяжести проявлений нежелательных дерматологических реакций.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; сигнальный путь эпидермального фактора роста; полиморфизм гена; EGFR-ингибитор; кожная токсичность; реакции, индуцированные лекарствами; биомаркер.

## Как цитировать:

Орлова Е.В., Олисова О.Ю. Роль полиморфизма гена эпидермального фактора роста в формировании тяжёлых проявлений кожной токсичности, вызванной применением EGFR-ингибиторов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 5. С. 431–439. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108023>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108023>

Review

# The role of polymorphism of the epidermal growth factor gene in the formation of severe manifestations of skin toxicity caused by the use of EGFR inhibitors

Ekaterina V. Orlova, Olga Yu. Olisova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors are widely used to treat various types of cancer, such as non-small cell lung cancer, head and neck cancer, breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer. During treatment, class-mediated effects such as skin toxicity, interstitial lung disease, hepatotoxicity, ocular toxicity, hypomagnesemia, stomatitis, and diarrhea may occur. The role of epidermal growth factor and its receptors in the vital activity of keratinocytes is key. Dermatological undesirable effects occur in 60–90% of patients, and often persist throughout the entire period of EGFR inhibitor therapy. Currently, studies of biomarkers predicting the severity of skin complications of EGFR inhibitor therapy are extremely limited. Thus, it is relevant to study genetic markers reliably associated with the development of severe skin toxicity against the background of EGFR inhibitor therapy, because the EGFR signaling pathway is important for maintaining normal physiological function of the skin. The development of severe skin reactions leads to a reduction in the dose or discontinuation of EGFR inhibitors in the treatment of cancer. Recently, progress has been made in studies of the cutaneous toxicity of EGFR inhibitors. Here we briefly describe the mechanism of skin toxicity caused by EGFR inhibitors, current data on the relationship of gene polymorphism and severity of manifestations of undesirable dermatological phenomena.

**Keywords:** colorectal cancer; epidermal growth factor signaling pathway; gene polymorphism; EGFR inhibitors; skin toxicity; drug-induced reactions; biomarker.

## To cite this article:

Orlova EV, Olisova OYu. The role of polymorphism of the epidermal growth factor gene in the formation of severe manifestations of skin toxicity caused by the use of EGFR inhibitors. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(5):431–439. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv108023>

Received: 24.05.2023

Accepted: 11.07.2023

Published: 09.10.2023

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) является одним из наиболее активно изучаемых белков, задействованных в ключевых процессах жизнедеятельности, таких как пролиферация, выживание и дифференцировка клеток в процессе развития организма, поддержание тканевого гомеостаза и образование опухолей [1].

EGFR принадлежит семейству рецепторных тирозинкиназ ErbB, включающего также ErbB2, ErbB3 и ErbB4, активируемых посредством гомо- или гетеродимеризации за счёт связывания лиганда. Ген, кодирующий EGFR, или ген *c-neu*, лоцируется в хромосоме 7 p12 и состоит из 28 экзонов [2].

Известно, что кожная токсичность является типичным класс-опосредованным эффектом препаратов, блокирующих сигнальные пути EGFR не только в опухолевых клетках, но и в нормальных кератиноцитах, и проявляется папулопустулёзными высыпаниями, нарастающим ксерозом и паранихиями. Несмотря на то что тяжёлая кожная токсичность связана с лучшим ответом на антитела к EGFR, она отрицательно влияет на качество жизни пациентов и снижает приверженность лечению [3, 4]. Профилактика кожных высыпаний, в частности применение увлажняющих средств, солнцезащитного крема, топических стероидов и перорального доксициклина, снижает частоту кожных поражений от анти-EGFR терапии и улучшает качество жизни больных [4]. Между тем молекулярные и генетические биомаркеры для прогнозирования подгрупп пациентов, склонных к тяжёлой кожной токсичности на фоне анти-EGFR терапии, недостаточно исследованы и не входят в стандарты и рекомендации для применения в клинической практике. Особенно актуальным остаётся изучение генетических полиморфизмов гена *EGFR* в развитии тяжёлых случаев кожной токсичности, вызванной применением EGFR-ингибиторов [5].

## МЕХАНИЗМЫ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИМЕНЕНИЕМ EGFR-ИНГИБИТОРОВ

Несмотря на меньшую частоту гематопоэтических побочных эффектов, анти-EGFR терапия вызывает нежелательные кожные реакции, так как EGFR является естественным митогеном для кератиноцитов [6, 7]. Так, терапия цетуксимабом была ассоциирована с усилением экспрессии негативного регулятора прогрессии

клеточного цикла p27Kip1. Фармакологическое ингибирование EGFR вследствие торможения эффекторных сигнальных путей MAPK, PI3K, Jak-STAT и протеин-киназы C ведёт к остановке роста и апоптозу клеток, выживание которых определяется EGFR [7]. Помимо этого, блок EGFR-сигналинга ассоциирован с ослаблением миграционной способности клеток за счёт снижения экспрессии белков цитоскелета, а также повышенной экспрессии молекул адгезии [8, 9]. Кроме того, ингибирование EGFR эрлотинибом ассоциировалось с молекулярными и морфологическими изменениями кератиноцитов, характерными для процесса старения. Инкубация кератиноцитов с эрлотинибом *in vitro* приводила к уменьшению экспрессии гиалуронан-синтаз HAS2 и HAS3 и апрегуляции (сенситизации) генов, ассоциированных со старением (p21, p53, IL-6, маспин), а также остановке клеточного цикла в фазе G1 [10].

Установлено, что ингибиторы EGFR воздействуют в большей степени на базальный слой эпителия и внешний слой клеток волосяного фолликула, так как в менее дифференцированных и в более активно делящихся кератиноцитах экспрессия этого рецептора выше, а по мере дифференцировки эпителиальных клеток экспрессия EGFR снижается [11].

Патофизиология возникновения кожной сыпи при использовании моноклональных антител к EGFR и малых молекул-ингибиторов тирозинкиназы остаётся недостаточно изученной, однако следует выделить три ключевых момента: индукцию воспаления, изменение реакции эпидермиса на микрофлору и нарушение нормальной дифференцировки эпидермиса и клеток волосяных фолликулов [12]. Действительно, лечение препаратами анти-EGFR было ассоциировано с воспалительными реакциями в коже, угнетением специфического иммунного ответа, нейтрофильной инфильтрацией, а также неадекватной пролиферацией кератиноцитов и эрозией рогового слоя эпителия [13, 14].

Стоит упомянуть, что иммуногистохимическое исследование биопсий образцов кожи пациентов с папулопустулёзной сыпью, получавших цетуксимаб, показало изменение паттерна маркеров дифференцировки кератиноцитов (снижение экспрессии филлагрина, увеличение экспрессии инволюкрина), уменьшение содержания фосфорилированной формы EGFR, а также индукцию ранних маркеров воспаления (IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) [15].

S. Matsumura и соавт. [16] описали другой механизм иммуномодуляции, в основе которого лежит EGFR-сигналинг. Они выяснили, что в норме стимуляция кератиноцитов эпидермальным фактором роста (EGF) повышала экспрессию 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы, превращающей неактивный кортизон в активный кортизол, что приводило к увеличению содержания кортизола в среде, кондиционированной этими клетками,

что в свою очередь обуславливало локальное подавление иммунного ответа на тканевом уровне. Добавление цетуксимаба к клеточной среде обращало наблюдаемые эффекты [16].

В экспериментальных работах было показано, что кератиноциты эпидермиса могли вырабатывать хемокины CCL2, CCL5, CCL27 и CXCL14 в ответ на ингибиторы EGFR и что клеточная среда, кондиционированная кератиноцитами, обработанными ингибиторами EGFR, в меньшей степени препятствовала способности *Staphylococcus aureus* к образованию колоний по сравнению с контролем [17]. Кроме того, в присутствии цетуксимаба снижалась экспрессия антимикробных пептидов PHLZA 7 и бета-дефензин-3 (BD-3) кератиноцитами, вызванная контактом с грибом-дерматофитом *Trichophyton rubrum* [18].

D. Lulli с соавт. [19] показали, что кератиноциты отвечают индукцией транскрипционного фактора IRF1, усилением экспрессии интерферона-каппа (IFN- $\kappa$ ) и персистирующей активацией STAT1 на ингибиторы EGFR-сигналинга. Помимо этого, использование анти-EGFR ассоциировалось с увеличением экспрессии фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), потенцирующего указанные эффекты. В этом же исследовании иммуногистохимическое окрашивание образцов кожи пациентов, получавших цетуксимаб, показало, что повышенная секреция IFN- $\kappa$  распространялась не только на кератиноциты, но и на верхние слои дермы, что способствовало лейкоцитарной инфильтрации [19].

В другом исследовании, проведённом на материале пациентов, получавших анти-EGFR или ингибиторы тирозинкиназы, и подтверждённом на мышиных и клеточных моделях, был предложен молекулярный механизм папулопустулёзной сыпи, учитывающий влияние бактерий кожных комменсалов и воспалительного ответа. В частности, было обнаружено, что ингибиторы пути EGFR/MAPK вместе с кожным комменсалом *Cutibacterium acnes* увеличивали экспрессию IL-36 $\gamma$  и IL-8 в кератиноцитах, что приводило к нейтрофильной инфильтрации кожи [20].

Стоит отметить, что сухость кожи на фоне анти-EGFR терапии может объясняться снижением уровня маркеров терминальной дифференцировки кератиноцитов рогового слоя эпидермиса [21]. В частности, биопсия кожи пациентов с папулопустулёзными высыпаниями, получавших цетуксимаб, показала истончение рогового слоя и уменьшение содержания филаментов филлагрина, способного удерживать воду [15]. Кроме того, на *in vitro* моделях было продемонстрировано, что обработка кератиноцитов гефитинибом приводила к модуляции экспрессии белков-компонентов плотных контактов: содержание клаудина 1 и 4 (CLDN1 и CLDN4) уменьшалось, а клаудина 2 (CLDN2) — увеличивалось, что оказывало влияние на проницаемость эпителия для воды и растворённых в ней молекул [22].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *EGFR* КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЁЛЫХ СЛУЧАЕВ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

В настоящий момент прогнозирование развития тяжёлой кожной токсичности, ассоциированной с анти-EGFR терапией, остаётся сложной задачей из-за отсутствия валидированных прогностических маркеров. Однако в литературе представлены отдельные исследования, анализирующие связь полиморфизмов гена *EGFR* с кожными нежелательными реакциями, вызванными терапией EGFR-ингибиторами.

J. Baas и соавт. [23] опубликовали первое общегеномное исследование ассоциаций (GWAS) для обнаружения однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP), связанных с тяжёлой кожной токсичностью, вызванной ингибиторами EGFR. Авторы использовали данные многоцентрового рандомизированного исследования III фазы CAIRO2 (clinicaltrials.gov NCT00208546), в котором пациентов с прогрессирующим или метастатическим колоректальным раком лечили капецитабином, оксалиплатином и бевацизумабом с цетуксимабом или без него. Сообщалось, что гаметическая ДНК была доступна у 282 из 368 пациентов в группе цетуксимаба. Лёгкая кожная токсичность наблюдалась у 195 пациентов (т.е. I или II степень по шкале CTC у 91 и 104 пациентов соответственно), а тяжёлая кожная токсичность (т.е. степень III) — у 36 пациентов, при этом кожной токсичности IV степени не наблюдалось. Ни один из SNP не достиг формального полногеномного порога значимости  $5 \times 10^{-8}$ , хотя SNP по крайней мере 8 локусов гена *EGFR* демонстрировали умеренную связь (значение  $p$  между  $5 \times 10^{-7}$  и  $5 \times 10^{-5}$ ) с возникновением кожной токсичности III степени тяжести. Данные SNP не перекрывались с SNP, связанными с эффективностью цетуксимаба, обнаруженными в предыдущем GWAS в той же когорте CAIRO2 [23].

В работе M.F. Froelich и соавт. [24] при помощи метода секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) были проанализированы 70 полиморфизмов ДНК, связанных с акнеформной сыпью как проявлением кожной токсичности анти-EGFR терапии. Данные SNP затрагивают сигнальные пути Fc $\gamma$ -рецептора (кристаллизуемый фрагмент иммуноглобулина) и связаны с системной красной волчанкой. Для анализа из исследования FIRE-3 были отобраны пациенты с метастатическим колоректальным раком, получавшие цетуксимаб. Установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs849142 был достоверно связан с кожной токсичностью [24].

В другой работе четыре полиморфизма гена *EGFR* (-216, -191, CA-SSR, R521K) были проанализированы

у 51 пациента с метастатическим колоректальным раком, получавших анти-EGFR терапию. Авторы сообщили об ассоциации между SNP-216 и реакцией опухоли на терапию ( $p=0,003$ ): при генотипе *TT* прогрессии опухоли не наблюдалось. Кроме того, у 92,3% пациентов, ответивших на лечение, развилась кожная сыпь, из них у 62,9% степень тяжести составила  $\geq II$  ( $p=0,015$ ). Таким образом, предполагается, что полиморфизм SNP-216 гена *EGFR* может быть полезен для прогнозирования тяжёлой кожной токсичности [25].

В многоцентровом ретроспективном обсервационном пилотном исследовании изучалась взаимосвязь между полиморфизмом сигнального пути EGFR и кожной токсичностью у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (HNSCC), получавших цетуксимаб. В работу были включены 110 пациентов с гистологически подтверждённым вирусом папилломы человека (ВПЧ)-негативным HNSCC в местнораспространённых стадиях (III–IVa–B), которые получали химиотерапию и лучевую терапию в сочетании с цетуксимабом. У пациентов был проведён генетический анализ для обнаружения SNP в генах *EGFR*, *CCND1*, *FCGR2A*, *FCGR3A* и *KRAS-LCS6*. Сообщается, что акнеформная сыпь наблюдалась у 55,5% больных, ксероз — у 45,5%, зуд — у 20,9%. Значимая связь с сухостью кожи и общей токсичностью, вызванной цетуксимабом, отмечалась для генетического варианта *KRAS-LCS6* (*rs61764370*) ( $p < 0,05$ ). У носителей аллелей G (генотипы *TG+GG*) в доминантном фенотипе наблюдалась пониженная предрасположенность к развитию сухости кожи (ОШ 0,287; 95% ДИ 0,119–0,695). Кроме того, носительство аллелей A (*GA+AA*) *EGFR* (*rs2227983*) было ассоциировано с пониженным риском зуда (ОР 0,345; 95% ДИ 0,124–0,958) [26].

В рандомизированном исследовании III фазы North Central Cancer Treatment Group N0147, в котором оценивались эффекты оксалиплатина в сочетании с 5-фторурацилом/лейковорином и цетуксимабом или без него, изучались факторы риска тяжёлых кожных нежелательных реакций (выше III степени) после лечебной резекции рака толстой кишки III стадии у 933 пациентов [7, 9]. Установлено, что у мужчин (ОР 2,12;  $p=0,017$ ) и более молодых пациентов (младше 70 лет; ОР 0,21;  $p=0,032$ ) чаще развивались тяжёлые высыпания по сравнению с женщинами и пожилыми пациентами. Кроме того, для определения прогностического значения полиморфизмов *EGFR* в развитии кожной токсичности в ответ на анти-EGFR терапию был проведён фармакогеномный анализ. Предыдущее исследование показало, что полиморфизм в интроне-1 гена *EGFR* (повтор одной последовательности *CA*; короткий [S] / длинный [L] вариант) был ассоциирован с тяжестью кожной токсичности при колоректальном раке на фоне комбинированной терапии иринотеканом и цетуксимабом. Сообщалось, что носители *S/S* интрона-1 *EGFR* значительно чаще проявляли кожную токсичность II–III степени ( $p=0,001$ ) и худший

ответ на лечение ( $p=0,008$ ), чем носители *L/L* интрона-1 *EGFR*. Кроме того, генотип *S/S* интрона-1 *EGFR* также был связан с лучшей выживаемостью у пациентов, получавших цетуксимаб. Между тем другие полиморфизмы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) и EGFR, такие как *EGF 61A>G*, *EGFR 216G>T* и *EGFR 497G>A*, не были связаны с тяжестью кожной токсичности при терапии цетуксимабом. С другой стороны, прогностический анализ рандомизированного исследования II фазы, рассматривающего химиотерапию первой линии с цетуксимабом в исследовательской группе AIO CRC, показал, что *LL*-вариант *CA*-повтора в интроне-1 *EGFR* имел значимую тенденцию предсказывать тяжесть кожной токсичности по сравнению с вариантом *SS* ( $p=0,07$ ) [27]. Важно отметить, что описанные исследования имели относительно небольшие выборки, а оптимизированные пороговые значения для повтора *CA* при колоректальном раке не были определены.

R. Saito и соавт. [28] проанализировали полиморфизмы в генах *EGFR* и IgG фрагмента C (*FCGR*) и определили их связь с кожной токсичностью. Авторы исследовали пять полиморфизмов генов *EGFR* и *FCGR* у 32 больных нерезектабельным колоректальным раком, получавших лечение антителами против EGFR. Установлено, что пациенты, несущие генотип *C/C* полиморфизма *EGFR D994D*, имели значительно меньший риск тяжёлой кожной токсичности [28].

В исследовании C.L. Huang и соавт. [29] 52 пациента с немелкоклеточным раком лёгкого, получавшие терапию первой линии гефитинибом, были генотипированы по полиморфизму *CA*-повторов интрона-1 *EGFR* (*[CA]<sub>n</sub>*) и однонуклеотидным полиморфизмам в *G-216T*, *C-191A* и *P521K*. Авторы сообщают, что тяжесть кожных высыпаний коррелировала с генотипическими и клинико-патологическими особенностями. У 17 (32,7%) пациентов развилась кожная токсичность II–III степени в течение 4 недель лечения. При многофакторном логистическом регрессионном анализе только генотип *[CA]<sub>n</sub>* коррелировал с высыпаниями II–III степени тяжести. Кожная токсичность II–III степени отмечалась у 21% пациентов с гомозиготным генотипом длинного аллеля (19–22 повтора, *L*), у 31% с гетерозиготным генотипом короткого аллеля (15–18 повторов, *S/L*) и у 71% с генотипом *S/S* [29].

В другой работе было проанализировано 126 пациентов с различными опухолями, получавших терапию ингибиторами EGFR. В рамках исследования была проведена количественная оценка кожной токсичности, а методом секвенирования были проанализированы гены *EGFR* и сигнальных путей воспаления. Авторы обнаружили 1437 SNP в целевой области размером 382 тысячи пар нуклеотидов, при этом 3 SNP в интроне-1 *EGFR* были обнаружены исключительно у пациентов без проявлений кожной токсичности. Другой SNP в интроне-23 *EGFR* был ассоциирован с кожными высыпаниями, общей выживаемостью и концентрацией IL-8 в плазме. Более того,



носители варианта *PIK3R1 326I* были предрасположены к кожным нежелательным реакциям в виде сыпи и лучшей выживаемости [30].

В однокрупном многоцентровом исследовании II фазы терапии второй линии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи с помощью цетуксимаба/доцетаксела 51 пациент был генотипирован по двум генетическим вариациям в гене *EGFR*, приводящим к точечной замене G → A в экзоне 13 и к аминокислотной замене в положении 521 (*EGFR-R521K*), и полиморфизму CA-повторов (*CA-SSR*) в интроне-1. В целом у 21 (41%) пациента развилась кожная токсичность степени >I в течение 6 недель лечения. Сообщается, что общий генотип *EGFR-R521K (G/G)* в значительной степени ассоциировался с повышенной кожной токсичностью ( $p=0,024$ ) [31].

S. Parmar и соавт. [32] проанализировали в общей сложности 109 проспективно отобранных больных с онкологическими патологиями, получивших терапию первой линии ингибитором EGFR. Пациенты были генотипированы на предмет функционального полиморфизма EGFR и меченых вариантов в генах, участвующих в передаче сигналов по нисходящему сигнальному пути от рецептора. Сообщалось, что кожная токсичность отсутствовала у 26 (23,9%) пациентов и ассоциировалась с более короткой общей выживаемостью по сравнению с пациентами с кожной сыпью ( $p=0,005$ ). Важно отметить, что полиморфизмы *EGFR 497G/A* ( $p=0,008$ ) и гаплотипы промоторных вариантов *EGFR-216G/T* и *-191C/A* ( $p=0,029$ ) ассоциировались с появлением кожных высыпаний. Кроме того, общий гаплотип в гене *PIK3CA* был связан с кожной токсичностью ( $p=0,045$ ) и общей выживаемостью ( $p=0,009$ ) [32].

В рамках недавнего метаанализа были изучены возможные ассоциации полиморфизмов *EGFR* и кожной токсичности, связанной с анти-EGFR терапией у различных групп онкологических пациентов. Авторами был проведён поиск соответствующих исследований в электронных базах данных (PubMed, Scopus, ISI Web of Science). Поиск в базах данных выявил 4918 результатов, среди которых 6 клинических исследований с участием 1318 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого были отобраны для дальнейшего анализа. Всего было идентифицировано 9 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *EGFR*, связанных с токсичностью, включая *rs11568315*, *rs712829*, *rs712830*, *rs2227983*, *rs2075102*, *rs2293347*, *rs11977388*, *rs4947492* и *rs884225*. Среди всех исследованных SNP статистически значимые взаимосвязи с кожной токсичностью были получены на доминантной генетической модели повторов CA в *rs11568315* (SS vs. SL+LL). Носители длинных CA-повторов (SL+LL) с большей вероятностью испытывали кожную токсичность, связанную с анти-EGFR терапией ( $p=0,005$ ) [27].

Таким образом, на настоящий момент в ряде исследований представлены доказательства потенциальной

применимости SNP гена *EGFR* (в частности длинных CA-повторов в интроне-1) для прогнозирования кожной токсичности у пациентов, получающих анти-EGFR терапию. Требуется дальнейшая проверка полученных данных с помощью других трансляционных анализов в больших проспективных исследованиях, чтобы решить проблему гетерогенности данных генетических биомаркеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической онкологической практике одной из главных проблем применения таргетных ингибиторов EGFR остаётся высокая распространённость кожной токсичности данных препаратов.

Роль EGF и его рецепторов в жизнедеятельности кератиноцитов является ключевой, поскольку данные белки вовлечены в такие внутриклеточные сигнальные пути, как каскад Ras-Raf, путь фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt, фосфолипазы C $\gamma$  и др. Кожные побочные эффекты возникают, по данным различных источников, у 60–90% пациентов и зачастую сохраняются на протяжении всего периода терапии, а ряд последствий дерматологической токсичности (таких как рубцовая алопеция) сохраняется и после прекращения приёма ингибиторов EGFR.

Несмотря на достаточное количество опубликованных исследований, сигнальные пути EGFR белков и патогенез нежелательных дерматологических расстройств до конца не изучен. В настоящий момент прогнозирование тяжести поражения кожи и слизистых оболочек при приёме ингибиторов EGFR с использованием биомаркеров крайне ограничено, а имеющиеся рекомендации в данной области основаны на исследованиях общей популяции дерматологических пациентов, не страдающих онкологическим процессом. Таким образом, актуальным является изучение генетических маркеров, достоверно ассоциированных с развитием тяжёлой кожной токсичности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённой работой и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён

следующим образом: Е.В. Орлова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.Ю. Олисова — курация и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Uribe M.L., Marrocco I., Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance // *Cancers*. 2021. Vol. 13, N 11. P. 2748. doi: 10.3390/cancers13112748
2. Reiter J.L., Threadgill D.W., Eley G.D., et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms // *Genomics*. 2001. Vol. 71, N 1. P. 1–20. doi: 10.1006/geno.2000.6341
3. Kubo A., Hashimoto H., Takahashi N., Yamada Y. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, N 2. P. 887–894. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.887
4. Lacouture M.E., Rodeck U. Skin inflammation and drug toxicity: A delicate balance // *Sci Transl Med*. 2013. Vol. 5, N 199. P. 199fs33. doi: 10.1126/scitranslmed.3006993
5. Popa C., Lungulescu C., Ianoși S.L., et al. Molecular profiling of EGFR status to identify skin toxicity in colorectal cancer: A clinicopathological review // *Curr Health Sci J*. 2019. Vol. 45, N 2. P. 127–133. doi: 10.12865/CHSJ.45.02.01
6. Lacouture M., Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails // *Am J Clin Dermatol*. 2018. Vol. 19, Suppl. 1. P. 31–39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3
7. Cutaneous adverse events of molecularly targeted therapy and other biologic agents used for cancer therapy: UpToDate. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-adverse-events-of-molecularly-targeted-therapy-and-other-biologic-agents-used-for-cancer-therapy>. Дата обращения: 05.05.2023.
8. Lorch J.H., Klessner J., Park J.K., et al. Epidermal growth factor receptor inhibition promotes desmosome assembly and strengthens intercellular adhesion in squamous cell carcinoma cells // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 35. P. 37191–37200. doi: 10.1074/jbc.M405123200
9. Woodworth C.D., Michael E., Marker D., et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment // *Mol Cancer Ther*. 2005. Vol. 4, N 4. P. 650–658. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0238
10. Gerber P.A., Bühren B.A., Schrupf H., et al. Mechanisms of skin aging induced by EGFR inhibitors // *Support Care Cancer*. 2016. Vol. 24, N 10. P. 4241–4248. doi: 10.1007/s00520-016-3254-7
11. Nanney L.B., Stoscheck C.M., King L.E., et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin // *J Invest Dermatol*. 1990. Vol. 94, N 6. P. 742–748. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874601
12. Hu J.C., Sadeghi P., Pinter-Brown L.C., et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management // *J Am Acad Dermatol*. 2007. Vol. 56, N 2. P. 317–326. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.005
13. Holcman M., Sibilia M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors // *Mol Cell Oncol*. 2015. Vol. 2, N 4. P. e1004969. doi: 10.1080/23723556.2015.1004969
14. Orlova E.V. Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy // *Russ J Skin Venereal Dis*. 2021. Vol. 24, N 2. P. 111–118. doi: 10.17816/dv63506
15. Han S.S., Lee M., Park G.H., et al. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162, N 2. P. 371–379. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09536.x
16. Matsumura S., Terao M., Itami S., Katayama I. Local cortisol activation is involved in EGF-induced immunosuppression // *Dermatoendocrinol*. 2017. Vol. 9, N 1. P. e1412018. doi: 10.1080/19381980.2017.1412018
17. Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holcman M., et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation // *Sci Transl Med*. 2013. Vol. 5, N 199. P. 199ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3005886
18. Firat Y.H., Simanski M., Rademache F., et al. Infection of keratinocytes with *Trichophyton rubrum* induces epidermal growth factor-dependent *rsn2* and human beta-defensin-3 expression // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. P. e93941. doi: 10.1371/journal.pone.0093941
19. Lulli D., Carbone M.L., Pastore S. Epidermal growth factor receptor inhibitors trigger a type I interferon response in human skin // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 30. P. 47777–47793. doi: 10.18632/oncotarget.10013
20. Satoh T.K., Mellett M., Meier-Schiessler B., et al. IL-36γ drives skin toxicity induced by EGFR/MEK inhibition and commensal *Cutibacterium acnes* // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130, N 3. P. 1417–1430. doi: 10.1172/JCI128678
21. Urban C., Anadkat M.J. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers // *J Gastrointest Oncol*. 2013. Vol. 4, N 3. P. 319–327. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033
22. Fang H., Wang Y., Xu L., et al. EGFR inhibitor gefitinib regulates barrier function in human epidermal keratinocytes via the modulation of the expression of claudins // *Int J Mol Med*. 2019. Vol. 43, N 3. P. 1522–1530. doi: 10.3892/ijmm.2018.4046

23. Baas J., Krens L., Bohringer S., et al. Genome wide association study to identify predictors for severe skin toxicity in colorectal cancer patients treated with cetuximab // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208080. doi: 10.1371/journal.pone.0208080
24. Froelich M.F., Stintzing S., Kumbrink J., et al The DNA-polymorphism rs849142 is associated with skin toxicity induced by targeted anti-EGFR therapy using cetuximab // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, N 54. P. 30279–30288. doi: 10.18632/oncotarget.25689
25. Jaka A., Gutiérrez-Rivera A., Ormaechea N., et al. Association between EGFR gene polymorphisms, skin rash and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer patients // *Exp Dermatol*. 2014. Vol. 23, N 10. P. 751–753. doi: 10.1111/exd.12510
26. Fernández-Mateos J., Seijas-Tamayo R., Mesía R., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway polymorphisms as predictive markers of cetuximab toxicity in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in a Spanish population // *Oral Oncology*. 2016. N 63. P. 38–43. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.006
27. Obradovic J., Todosijevic J., Jurisic V. Side effects of tyrosine kinase inhibitors therapy in patients with non-small cell lung cancer and associations with EGFR polymorphisms: A systematic review and meta-analysis // *Oncol Lett*. 2023. Vol. 25, N 2. P. 62. doi: 10.3892/ol.2022.13649
28. Saito R., Suzuki H., Yamada T., et al. Predicting skin toxicity according to EGFR Polymorphisms in patients with colorectal cancer receiving antibody against EGFR // *Anticancer Res*. 2013. Vol. 33, N 11. P. 4995–4998.
29. Huang C.L., Yang C.H., Yeh K.H., et al. EGFR intron 1 dinucleotide repeat polymorphism is associated with the occurrence of skin rash with gefitinib treatment // *Lung Cancer*. 2009. Vol. 64, N 3. P. 346–351. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.09.009
30. Hasheminasab S.M., Tzvetkov M.V., Schumann C., et al. High-throughput screening identified inherited genetic variations in the EGFR pathway contributing to skin toxicity of EGFR inhibitors // *Pharmacogenomics*. 2015. Vol. 16, N 14. P. 1605–1619. doi: 10.2217/pgs.15.97
31. Klinghammer K., Knödler M., Schmittel A., et al. Association of epidermal growth factor receptor polymorphism, skin toxicity, and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment // *Clin Cancer Res*. 2010. Vol. 16, N 1. P. 304–310. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1928
32. Parmar S., Schumann C., Rüdiger S., et al. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity // *Pharmacogenomics J*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 181–188. doi: 10.1038/tpj.2011.51

## REFERENCES

1. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in cancer: Signaling mechanisms, drugs, and acquired resistance. *Cancers*. 2021;13(11):2748. doi: 10.3390/cancers13112748
2. Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics*. 2001;71(1):1–20. doi: 10.1006/geno.2000.6341
3. Kubo A, Hashimoto H, Takahashi N, Yamada Y. Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):887–894. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.887
4. Lacouture ME, Rodeck U. Skinflammation and drug toxicity: A delicate balance. *Sci Transl Med*. 2013;5(199):199fs33. doi: 10.1126/scitranslmed.3006993
5. Popa C, Lungulescu C, Ianoși SL, et al. Molecular profiling of EGFR status to identify skin toxicity in colorectal cancer: A clinicopathological review. *Curr Health Sci J*. 2019;45(2):127–133. doi: 10.12865/CHSJ.45.02.01
6. Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(Suppl 1):31–39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3
7. Skin side effects of molecular targeted therapy and other biological agents used to treat cancer. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-adverse-events-of-molecularly-targeted-therapy-and-other-biologic-agents-used-for-cancer-therapy>. Accessed: 05.05.2023.
8. Lorch JH, Klessner J, Park JK, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition promotes desmosome assembly and strengthens intercellular adhesion in squamous cell carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2004;279(35):37191–37200. doi: 10.1074/jbc.M405123200
9. Woodworth CD, Michael E, Marker D, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(4):650–658. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0238
10. Gerber PA, Buhren BA, Schrupf H, et al. Mechanisms of skin aging induced by EGFR inhibitors. *Support Care Cancer*. 2016;24(10):4241–4248. doi: 10.1007/s00520-016-3254-7
11. Nanney LB, Stoscheck CM, King L, et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin. *J Invest Dermatol*. 1990;94(6):742–748. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874601
12. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):317–326. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.005
13. Holcmann M, Sibilia M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. *Mol Cell Oncol*. 2015;2(4):e1004969. doi: 10.1080/23723556.2015.1004969
14. Orlova EV. Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2021;24(2):111–118. (In Russ). doi: 10.17816/dv63506
15. Han SS, Lee M, Park GH, et al. Investigation of papulopustular eruptions caused by cetuximab treatment shows altered differentiation markers and increases in inflammatory cytokines. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):371–379. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09536.x
16. Matsumura S, Terao M, Itami S, Katayama I. Local cortisol activation is involved in EGF-induced immunosuppression. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1412018. doi: 10.1080/19381980.2017.1412018
17. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcmann M, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents



- inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5(199):199ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3005886
18. Firat YH, Simanski M, Rademache F, et al. Infection of keratinocytes with *trichophyton rubrum* induces epidermal growth factor-dependent mase 7 and human beta-defensin-3 expression. *PLoS One*. 2014;9(4):e93941. doi: 10.1371/journal.pone.0093941
19. Lulli D, Carbone ML, Pastore S. Epidermal growth factor receptor inhibitors trigger a type I interferon response in human skin. *Oncotarget*. 2016;7(30):47777–47793. doi: 10.18632/oncotarget.10013
20. Satoh TK, Mellett M, Meier-Schiesser B, et al. IL-36 $\gamma$  drives skin toxicity induced by EGFR/MEK inhibition and commensal *Cutibacterium acnes*. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1417–1430. doi: 10.1172/JCI128678
21. Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(3):319–327. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033
22. Fang H, Wang Y, Xu L, et al. EGFR inhibitor gefitinib regulates barrier function in human epidermal keratinocytes via the modulation of the expression of claudins. *Int J Mol Med*. 2019;43(3):1522–1530. doi: 10.3892/ijmm.2018.4046
23. Baas J, Krens L, Bohringer S, et al. Genome wide association study to identify predictors for severe skin toxicity in colorectal cancer patients treated with cetuximab. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208080. doi: 10.1371/journal.pone.0208080
24. Froelich MF, Stintzing S, Kumbrink J, et al. The DNA-polymorphism rs849142 is associated with skin toxicity induced by targeted anti-EGFR therapy using cetuximab. *Oncotarget*. 2018;9(54):30279–30288. doi: 10.18632/oncotarget.25689
25. Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, Ormaechea N, et al. Association between EGFR gene polymorphisms, skin rash and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Exp Dermatol*. 2014;23(10):751–753. doi: 10.1111/exd.12510
26. Fernández-Mateos J, Seijas-Tamayo R, Mesía R, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway polymorphisms as predictive markers of cetuximab toxicity in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in a Spanish population. *Oral Oncology*. 2016;(63):38–43. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.006
27. Obradovic J, Todosijevic J, Jurisic V. Side effects of tyrosine kinase inhibitors therapy in patients with non-small cell lung cancer and associations with EGFR polymorphisms: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett*. 2023;25(2):62. doi: 10.3892/ol.2022.13649
28. Saito R, Suzuki H, Yamada T, et al. Predicting skin toxicity according to EGFR polymorphisms in patients with colorectal cancer receiving antibody against EGFR. *Anticancer Res*. 2013;33(11):4995–4998.
29. Huang CL, Yang CH, Yeh KH, et al. EGFR intron 1 dinucleotide repeat polymorphism is associated with the occurrence of skin rash with gefitinib treatment. *Lung Cancer*. 2009;64(3):346–351. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.09.009
30. Hasheminasab SM, Tzvetkov MV, Schumann C, et al. High-throughput screening identified inherited genetic variations in the EGFR pathway contributing to skin toxicity of EGFR inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2015;16(14):1605–1619. doi: 10.2217/pgs.15.97
31. Klinghammer K, Knödler M, Schmittel A, et al. Association of epidermal growth factor receptor polymorphism, skin toxicity, and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. *Clin Cancer Res*. 2010;16(1):304–310. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1928
32. Parmar S, Schumann C, Rüdiger S, et al. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(2):181–188. doi: 10.1038/tpj.2011.51

## ОБ АВТОРАХ

\* Орлова Екатерина Вадимовна, канд. мед. наук;  
адрес: Российская Федерация, 119435, Москва,  
ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;  
ORCID: 0000-0002-1684-8781;  
eLibrary SPIN: 6332-3970;  
e-mail: orlovaderm@yandex.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,  
чл.-корр. РАН;  
ORCID: 0000-0003-2482-1754;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* Ekaterina V. Orlova, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 4/1 Bolshaia Pirogovskaia street, 119435 Moscow,  
Russian Federation;  
ORCID: 0000-0002-1684-8781;  
eLibrary SPIN: 6332-3970;  
e-mail: orlovaderm@yandex.ru

Olga Yu. Olsiva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding  
member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0003-2482-1754;  
eLibrary SPIN: 2500-7989;  
e-mail: olisovaolga@mail.ru