

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

# Физиологические функции рецепторов эпидермального фактора роста кератиноцитов и их роль в развитии нежелательных реакций в процессе таргетной терапии злокачественных новообразований

© Е.В. Орлова

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

Связывание рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) является хорошей мишенью для лечения рака лёгких, толстой кишки, поджелудочной железы, головы и шеи. Развивающиеся в результате терапии нежелательные явления в виде поражения кожных покровов и слизистых оболочек представляют серьёзную проблему для выбора врачом долгосрочной тактики лечения. Симптомы кожной токсичности, как часто называют проблемы с кожей у пациентов, вызывают беспокойство и часто влияют на качество жизни и соблюдение режима лечения. Таким образом, для врачей важно знать предпосылки и способы управления кожной токсичностью, связанной с использованием ингибиторов тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста.

Описан механизм и последствия активации рецепторов EGF, объясняющие развитие нежелательной кожной токсичности, связанной с ингибированием EGFR.

**Ключевые слова:** кожная токсичность; рецептор эпидермального фактора роста; таргетные препараты; онкопатология; сигнальные пути.

## Для цитирования:

Орлова Е.В. Физиологические функции рецепторов эпидермального фактора роста кератиноцитов и их роль в развитии нежелательных реакций в процессе таргетной терапии злокачественных новообразований // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 111–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

# Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy

© Ekaterina V. Orlova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The binding of epidermal growth factor (EGFR) receptors is a good target for the treatment of lung, colon, pancreatic, head and neck cancers. The adverse events that develop as a result of therapy, in the form of lesions of the skin and mucous membranes, is a serious problem for the doctor to choose a long-term treatment strategy. The developing symptoms of skin toxicity, as skin problems in patients are often called, are worrisome and often affect the quality of life and compliance with the treatment regimen. Thus, it is important for doctors to know the prerequisites and ways to manage skin toxicity associated with the use of tyrosine kinase receptor inhibitors of epidermal growth factor.

The mechanism and consequences of EGF receptor activation are described to explain the development of undesirable skin toxicity associated with inhibition of the epidermal growth factor receptor.

**Keywords:** skin toxicity; epidermal growth factor receptor; targeted drugs; oncopathology; signaling pathways.

## For citation:

Orlova EV. Physiological functions of keratinocyte epidermal growth factor receptors and their role in the development of skin toxicity during targeted cancer therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2021;24(2):111–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv63506>

Received: 16.03.2021

Accepted: 17.04.2021

Published: 12.07.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Рецептор эпителиального фактора роста (epithelial growth factor receptor, EGFR) является одним из наиболее хорошо изученных белков, задействованных в ключевых процессах жизнедеятельности, таких как пролиферация и дифференцировка клеток в процессе развития организма, поддержание тканевого гомеостаза и образование опухолей. Основной причиной активного изучения EGFR и его свойств послужила связь молекулярной и генетической вариабельности этого рецептора с большим числом онкологических заболеваний. В нормальных эпителиальных клетках экспрессия EGFR варьирует от 40 000 до 100 000 рецепторов на клетку [1], а в клетках большинства эпителиальных опухолей, в том числе при раке молочной железы, головы и шеи, немелкоклеточном раке лёгкого, раке почки, яичников и колоректальном раке, наблюдают его гиперэкспрессию [2]. Например, в клетках рака молочной железы обнаруживают до  $2 \times 10^6$  молекул EGFR на одну клетку [3, 4]. Такая гиперэкспрессия инициирует активность патологических сигнальных путей, приводя к более агрессивной пролиферации и инвазивности [5].

В ряде работ продемонстрировано, что гиперэкспрессию EGFR наблюдают у 40–80% пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого [6], причём высокая экспрессия рецептора коррелирует с более высокой частотой метастазирования, низкой дифференцированностью раковых клеток, высокой скоростью роста опухоли [7]. Кроме того, с увеличением численности EGFR уменьшается значение медианы выживаемости онкобольных, получающих таргетную терапию ингибиторами EGFR [8, 9].

## ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ

### EGFR-КЕРАТИНОЦИТОВ

EGFR принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ ErbB, включающего также ErbB2, ErbB3 и ErbB4, активируемых посредством гомо- или гетеродимеризации связывания лиганда [10]. Ген, кодирующий EGFR, или ген *c-neu*, располагается в хромосоме 7p12 и состоит из 28 экзонов [11]. Гликопротеин EGFR состоит из экстрацеллюлярного рецепторного домена, трансмембранной части, состоящей из 23 гидрофобных аминокислот, и интрацеллюлярного домена. Экстрацеллюлярный сегмент содержит два лигандсвязывающих домена и два домена, содержащих большое количество цистеина. В состав внутриклеточной части рецептора входят тирозинкиназный домен и карбоксильный конец, содержащий 20 молекул тирозина [12].

## СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ EGFR

EGFR связывают и активируют множество различных лигандов, в том числе эпидермальный фактор роста (epithelial growth factor, EGF), трансформирующий фактор роста альфа (transforming growth factor alpha, TGF- $\alpha$ ), амфигулин, гепаринсвязывающий EGF и бетацеллюлин [13]. Все эти лиганды экспрессируются на поверхности клетки в виде связанных предшественников, для высвобождения которых в интерстициальное пространство в зрелом состоянии необходима активность шеддазы [14]. EGF и TGF- $\alpha$  считаются наиболее важными лигандами EGFR, вызывающими гомо- или гетеродимеризацию рецептора на поверхности клетки с последующей интернализацией димеризованных рецепторов. После димеризации и интернализации происходит аутофосфорилирование интрацеллюлярного тирозинкиназного домена EGFR [15]. Связывание рецептора инициирует перемещение белка с поверхности клетки в интрацеллюлярное пространство, а фосфорилированные остатки тирозинкиназы служат участками связывания для привлечённых сигнальных молекул и активаторов внутриклеточных субстратов, таких как Ras, которые затем стимулируют каскад внутриклеточной передачи сигнала [16].

Основными сигнальными путями для семейства человеческих рецепторов эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), в том числе для EGFR, являются путь Ras-Raf митогенактивируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназы и Akt. Эти пути регулируют большое число биологических процессов, таких как экспрессия генов, пролиферация клеток, ангиогенез и ингибирование апоптоза, способствующих развитию злокачественных новообразований, а стимуляция активности сигнальных путей EGFR способствует увеличению подвижности, адгезии и метастазированию опухолевых клеток [17].

Активация EGFR стимулирует экспрессию и выброс сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), который является первичным индуктором новообразования сосудов. Неконтролируемый ангиогенез является одним из ключевых процессов, сопровождающих и обуславливающих рост и инвазию опухоли. Связывание VEGF с собственным рецептором второго типа вызывает его димеризацию и аутофосфорилирование домена, активирующего сигнальные пути Raf, фосфотидилинозитол-3-киназы/Akt и MAPK [18, 19].

Таким образом, EGFR играет ключевую роль в процессах управления пролиферацией клеток, их выживаемости и метастазировании, в связи с чем рецептор является перспективной молекулярной мишенью для прерывания трансдукционных сигналов при EGFR-позитивных раках. Гиперэкспрессия EGFR отличает

опухолевые клетки от здоровых, что делает химиотерапевтическое воздействие избирательным и позволяет снизить токсичность лечения. Кроме того, ингибирование EGFR позволяет снизить метастатическую активность опухоли и потенцировать радиационно-индуцируемый апоптоз, увеличивая тем самым эффективность лучевой терапии [20].

Являясь ключевым рецептором-активатором развития и течения онкологических процессов, EGFR стал основной мишенью фармацевтических исследований в разработке таргетной противоопухолевой терапии. В настоящий момент существует два основных класса EGFR-специфичных препаратов — моноклональные антитела и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназного домена рецептора. Моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб связываются с внеклеточным доменом рецептора, предотвращая связывание его с лигандами и активацию EGFR [21]. Кроме того, существуют препараты моноклональных антител, специфически действующих на мутантные рецепторы EGFR VIII, ингибируя их спонтанную димеризацию и активность. К этой подгруппе относятся ICR62, нимотузумаб и MoAb806, созданные для лечения глиом у детей, глиобластом и нерезектабельных карцином головы и шеи [22]. Низкомолекулярные ингибиторы взаимодействуют с АТФ-связывающим звеном тирозинкиназного домена EGFR, предотвращая его фосфорилирование и, таким образом, передачу сигнала [23].

Все эти препараты обладают широким спектром выраженных нежелательных дерматологических эффектов, называемых кожной токсичностью. Наиболее распространённым среди них является угреподобная сыпь, локализующаяся в себорейных зонах и наблюдаемая у 2/3 пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, причём в 5–10% случаев такая сыпь является тяжёлым нежелательным явлением в процессе лечения [24–27]. Распространённость и степень тяжести угреподобной сыпи считается дозозависимым явлением, и обычно манифестацию этого побочного эффекта наблюдают в течение первой недели противоопухолевой терапии [28, 29]. Поражение локализуется преимущественно в себорейных зонах, чаще всего на коже лица, верхней трети туловища и значительно реже — конечностей,

не затрагивая, однако, ладони и подошвы. У 1/3 пациентов сыпь сопровождается выраженным зудом [30].

Второй по распространённости кожной реакцией на терапию ингибиторами EGFR является переходящее в паронихию поражение ногтей [24, 31, 32], к которому часто присоединяется вторичная стафилококковая инфекция [33]. Зафиксированы также аномалии роста волос [28, 29], трихомегалии и значительное увеличение длины бровей [34, 35], кожный зуд, ксероз с десквамацией кожного покрова, афтозные изъязвления слизистых оболочек, повышенная светочувствительность и крапивница [24, 32, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все побочные явления, связанные с проведением противоопухолевой терапии, могут значительно влиять на качество жизни пациента и являться причиной отмены препарата, в связи с чем изучение механизмов развития кожной токсичности в процессе использования ингибиторов EGFR и разработка методов её профилактики являются крайне актуальной научной проблемой.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

## ADDITIONAL INFO

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

**Competing interests.** The author declare that she has no competing interests.

**Author contribution.** The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor // *Annu Rev Biochem.* 1979. Vol. 48, N 1. P. 193–216. doi: 10.1146/annurev.bi.48.070179.001205
2. Herbst R.S., Langer C.J. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers // *Semin Oncol.* 2002. Vol. 29, N 1, Suppl 4. P. 27–36. doi: 10.1053/sonc.2002.31525
3. Ennis B.W., Lippman M.E., Dickson R.B. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy // *Cancer Invest.* 1991. Vol. 9, N 5. P. 553–562. doi: 10.3109/07357909109018953
4. Kondapaka S.B., Fridman R., Reddy K.B. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells // *Int J Cancer.* 1997. Vol. 70, N 6. P. 722–726. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970317)70:6<722::aid-ijc15>3.0.co;2-b
5. Ethier S.P. Signal transduction pathways: the molecular basis for targeted therapies // *Semin Radiat Oncol.* 2002. Vol. 12, N 3, Suppl 2. P. 3–10. doi: 10.1053/srao.2002.34863
6. Fujino S., Enokibori T., Tezuka N., et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters

- in non-small cell lung cancer // *Eur J Cancer*. 1996. Vol. 32, N 12. P. 2070–2074. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00243-2
7. Pavelic K., Banjac Z., Pavelic J., Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma // *Anticancer Res*. 1993. Vol. 13, N 4. P. 1133–1137.
8. Veale D., Kerr N., Gibson G.J., et al. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in nonsmall cell lung cancer to long term survival // *Br J Cancer*. 1993. Vol. 68. P. 162–165. doi: 10.1038/bjc.1993.306
9. Volm M., Rittgen W., Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas // *Br J Cancer*. 1998. Vol. 77, N 4. P. 663–669. doi: 10.1038/bjc.1998.106
10. Schneider M.R., Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance // *J Cell Physiol*. 2009. Vol. 218, N 3. P. 460–466. doi: 10.1002/jcp.21635
11. 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
12. Ceresa B.P., Peterson J.L. Cell and molecular biology of epidermal growth factor receptor // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014. Vol. 313. P. 145–178. doi: 10.1016/B978-0-12-800177-6.00005-0
13. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor // *Jpn J Clin Oncol*. 2016. Vol. 46, N 4. P. 291–298. doi: 10.1093/jco/hyv207
14. Sahin U., Weskamp G., Kelly K., et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands // *J Cell Biol*. 2004. Vol. 164, N 5. P. 769–779. doi: 10.1083/jcb.200307137
15. Franklin W.A., Veve R., Hirsch F.R., et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy // *Semin Oncol*. 2002. Vol. 29, N 1, Suppl 4. P. 3–14. doi: 10.1053/sonc.2002.31520
16. Wang Y.N., Hung M.C. Nuclear functions and subcellular trafficking mechanisms of the epidermal growth factor receptor family // *Cell Biosci*. 2012. Vol. 2, N 1. P. 13. doi: 10.1186/2045-3701-2-13
17. Chan T.O., Rittenhouse S.E., Tsichlis P.N. AKT/PKB and Other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation // *Annu Rev Biochem*. 1999. Vol. 68, N 1. P. 965–1014. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.965
18. Goldman C.K., Kim J., Wong W.L., et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology // *Mol Biol Cell*. 1993. Vol. 4, N 1. P. 121–133. doi: 10.1091/mbc.4.1.121
19. Petit A.M., Rak J., Hung M.C., et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of so // *Am J Pathol*. 1997. Vol. 151, N 6. P. 1523–1530.
20. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59, N 2, Suppl. P. 21–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041
21. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7, N 4. P. 301–311. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
22. Johns T.G., Mellman I., Cartwright G.A., et al. The antitumor monoclonal antibody 806 recognizes a high-mannose form of the EGF receptor that reaches the cell surface when cells over-express the receptor // *FASEB J*. 2005. Vol. 19, N 7. P. 780–782. doi: 10.1096/fj.04-1766fje
23. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. 2005. Vol. 23, N 14. P. 3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2005.08.409
24. Busam K.J., Capodici P., Motzer R., et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225 // *Br J Dermatol*. 2001. Vol. 144, N 6. P. 1169–1176. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x
25. Jacot W., Bessis D., Jorda E., et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 151, N 1. P. 238–241. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x
26. Jatoi A., Green E.M., Rowland K.M., et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147 // *Oncology*. 2009. Vol. 77, N 2. P. 120–123. doi: 10.1159/000229751
27. Moy B., Goss P.E. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations // *Oncologist*. 2007. Vol. 12, N 7. P. 756–765. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-756
28. Van Doorn R., Kirtschig G., Scheffer E., et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor // *Br J Dermatol*. 2002. Vol. 147, N 3. P. 598–601. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04864.x
29. Kimyai-Asadi A., Jih M.H. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors // *Arch Dermatol*. 2002. Vol. 138, N 1. P. 129–131. doi: 10.1001/archderm.138.1.129
30. Li T., Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors // *Target Oncol*. 2009. Vol. 4, N 2. P. 107–119. doi: 10.1007/s11523-009-0114-0
31. Dainichi T., Tanaka M., Tsuruta N., et al. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor // *Dermatology*. 2003. Vol. 207, N 3. P. 324–325. doi: 10.1159/000073100
32. Lee M.W., Seo C.W., Kim S.W., et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor // *Acta Derm Venereol*. 2004. Vol. 84, N 1. P. 23–26. doi: 10.1080/00015550310005898
33. Eames T., Grabein B., Kroth J., Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 8. P. 958–960. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03516.x
34. Dueland S., Sauer T., Lund-Johansen F., et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly // *Acta Oncol*. 2003. Vol. 42, N 4. P. 345–346. doi: 10.1080/02841860310006038
35. Pascual J.C., Bañuls J., Belinchon I., et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839) // *Br J Dermatol*. 2004. Vol. 151, N 5. P. 1111–1112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06265.x
36. Luu M., Lai S.E., Patel J., et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007. Vol. 23, N 1. P. 42–45. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00273.x

## REFERENCES

1. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979;48(1):193–216. doi: 10.1146/annurev.bi.48.070179.001205
2. Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol.* 2002;29(1 Suppl 4):27–36. doi: 10.1053/sonc.2002.31525
3. Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer Invest.* 1991;9(5):553–562. doi: 10.3109/07357909109018953
4. Kondapaka SB, Fridman R, Reddy KB. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells. *Int J Cancer.* 1997;70(6):722–726. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970317)70:6<722::aid-ijc15>3.0.co;2-b
5. Ethier SP. Signal transduction pathways: the molecular basis for targeted therapies. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(3 Suppl 2):3–10. doi: 10.1053/srao.2002.34863
6. Fujino S, Enokibori T, Tezuka N, et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1996;32(12):2070–2074. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00243-2
7. Pavelic K, Banjac Z, Pavelic J, Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma. *Anticancer Res.* 1993;13(4):1133–1137.
8. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, et al. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in nonsmall cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer.* 1993;68:162–165. doi: 10.1038/bjc.1993.306
9. Volm M, Rittgen W, Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas. *Br J Cancer.* 1998;77(4):663–669. doi: 10.1038/bjc.1998.106
10. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol.* 2009;218(3):460–466. doi: 10.1002/jcp.21635
11. 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
12. Ceresa BP, Peterson JL. Cell and molecular biology of epidermal growth factor receptor. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2014;313:145–178. doi: 10.1016/B978-0-12-800177-6.00005-0
13. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(4):291–298. doi: 10.1093/jjco/hyv207
14. Sahin U, Weskamp G, Kelly K, et al. Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J Cell Biol.* 2004;164(5):769–779. doi: 10.1083/jcb.200307137
15. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol.* 2002;29(1 Suppl 4):3–14. doi: 10.1053/sonc.2002.31520
16. Wang YN, Hung MC. Nuclear functions and subcellular trafficking mechanisms of the epidermal growth factor receptor family. *Cell Biosci.* 2012;2(1):13. doi: 10.1186/2045-3701-2-13
17. Chan TO, Rittenhouse SE, Tsichlis PN. AKT/PKB and Other D3 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositide-dependent phosphorylation. *Annu Rev Biochem.* 1999;68(1):965–1014. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.965
18. Goldman CK, Kim J, Wong WL, et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell.* 1993;4(1):121–133. doi: 10.1091/mbc.4.1.121
19. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of so. *Am J Pathol.* 1997;151(6):1523–1530.
20. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21–26. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041
21. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell.* 2005;7(4):301–311. doi: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
22. Johns TG, Mellman I, Cartwright GA, et al. The antitumor monoclonal antibody 806 recognizes a high-mannose form of the EGF receptor that reaches the cell surface when cells over-express the receptor. *FASEB J.* 2005;19(7):780–782. doi: 10.1096/fj.04-1766fje
23. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2005.08.409
24. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1169–1176. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04226.x
25. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol.* 2004;151(1):238–241. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06026.x
26. Jatoi A, Green EM, Rowland KM, et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009;77(2):120–123. doi: 10.1159/000229751
27. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist.* 2007;12(7):756–765. doi: 10.1634/theoncologist.12-7-756
28. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):598–601. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04864.x
29. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol.* 2002;138(1):129–131. doi: 10.1001/archderm.138.1.129
30. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4(2):107–119. doi: 10.1007/s11523-009-0114-0
31. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, et al. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology.* 2003;207(3):324–325. doi: 10.1159/000073100
32. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(1):23–26. doi: 10.1080/00015550310005898

**33.** Eames T, Grabein B, Kroth J, Wollenberg A. Microbiological analysis of epidermal growth factor receptor inhibitor therapy-associated paronychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):958–960. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03516.x

**34.** Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol.* 2003;42(4):345–346. doi: 10.1080/02841860310006038

**35.** Pascual JC, Bañuls J, Belinchon I, et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol.* 2004;151(5):1111–1112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06265.x

**36.** Luu M, Lai SE, Patel J, et al. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):42–45. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00273.x

## ОБ АВТОРЕ

**Орлова Екатерина Вадимовна**, к.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;  
eLibrary SPIN: 6332-3970;  
e-mail: orlovaderm@yandex.ru

## AUTHOR INFO

**Ekaterina V. Orlova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 8 buil. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow,  
Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>;  
eLibrary SPIN: 6332-3970;  
e-mail: orlovaderm@yandex.ru