

## Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких?

Л.М. Когония<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

М.С. Губенко<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>, artz\_marina@mail.ru

Т.И. Ашхацава<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2660-2953>, doctor.turna@bk.ru

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

### Резюме

Мутация *EGFR* является одной из самых распространенных мутаций при злокачественных новообразованиях. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой рецептор фактора роста, который индуцирует дифференцировку и пролиферацию клеток при активации посредством связывания одного из его лигандов. Рецептор расположен на поверхности клетки, где связывание лиганда активирует тирозинкиназу во внутриклеточной области рецептора. Тирозинкиназа фосфорилирует ряд внутриклеточных субстратов и в дальнейшем активирует пути, ведущие к росту клеток, синтезу ДНК и экспрессии онкогенов. Амплификация генов представляет собой процесс, который характеризуется увеличением числа копий ограниченного участка в плече хромосомы, который связан со сверхэкспрессией соответствующего амплифицированного гена. Амплификация гена *EGFR* обнаруживается примерно в 40% случаев глиобластом. Необходимо отметить, что амплификация гена *EGFR* сопровождается приобретением множества мутаций, которые включают внутригенные делеции и точечные мутации. Наиболее распространенной мутацией *EGFR* в глиобластомах головного мозга является делеция в кадре экзона 2–7 (*EGFRvIII*), встречающаяся в 50% всех случаев *EGFR*-амплифицированной глиобластомы. Несмотря на большие достижения в молекулярной биологии и таргетной терапии, до сих пор пациенты с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) и глиобластомой остаются на лидирующих позициях по смертности. У большинства из них обнаруживаются «классические» мутации *EGFR* (делеция в 19-м и 21-м экзоне), но у 15–20% пациентов выявляются редкие мутации, которые чаще всего включают в себя точечные мутации, делеции и вставки в 18-м и 25-м экзоне. Таким образом, редкие мутации *EGFR* являются перспективной диагностической и терапевтической мишенью при онкологических заболеваниях. В настоящем обзоре обобщены данные о роли EGFR в канцерогенезе НМРЛ и глиобластомы. Поиск литературы осуществлялся по базе данных Pubmed.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, глиобластомы, рак легкого, генно-молекулярные исследования, мутации, динамические наблюдения

**Для цитирования:** Когония Л.М., Губенко М.С., Ашхацава Т.И. Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких? *Медицинский совет.* 2022;16(9):126–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## What do we know about the molecular and biological features of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer?

Lali M. Kogoniya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Marina S. Gubenko<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>, artz\_marina@mail.ru

Turna I. Ashkhatcava<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2660-2953>, doctor.turna@bk.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

The *EGFR* mutation is one of the most common mutations in malignant neoplasms. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a growth factor receptor that induces cell differentiation and proliferation when activated by binding one of its ligands. The receptor is located on the cell surface, where ligand binding activates a tyrosine kinase in the intracellular region of the receptor. The tyrosine kinase phosphorylates a number of intracellular substrates and further activates pathways leading to cell growth, DNA synthesis and oncogene expression. Gene amplification is a process characterized by an increase

in the copy number of a restricted region in the chromosome shoulder, which is associated with overexpression of the corresponding amplified gene. Amplification of the *EGFR* gene is detected in about 40% of glioblastoma cases. It should be noted that *EGFR* gene amplification is accompanied by the acquisition of many mutations, which include intragenic deletions and point mutations. The most common *EGFR* mutation in glioblastomas of the brain is a deletion in exon 2–7 (*EGFRvIII*) frame, which occurs in 50% of all cases of *EGFR*-amplified glioblastoma. Despite great advances in molecular biology and targeted therapies, patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and glioblastoma still lead in mortality. Most of them have “classical” *EGFR* mutations (deletions in exon 19 and 21), but 15–20% of patients have rare mutations, which most often include point mutations, deletions and insertions in exon 18 and 25. Thus, rare *EGFR* mutations are a promising diagnostic and therapeutic target in cancer. This review summarizes data on the role of EGFR in the carcinogenesis of NMPL and glioblastoma. The literature search was performed using the Pubmed database.

**Keywords:** malignant tumors, glioblastomas, lung cancer, genetic and molecular studies, process dynamics, mutation

**For citation:** Kogoniya L.M., Gubenko M.S., Ashkhatcava T.I. What do we know about the molecular and biological features of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer? *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(9):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB-1) – трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста. Он относится к семейству рецепторов ErbB, в частности к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладают внутренней тирозинкиназной активностью): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) и HER4 (ErbB-4).

Ввиду того, что EGFR участвует в процессах, связанных с клеточным механизмом роста различных злокачественных новообразований, он стал мишенью для большого класса таргетных препаратов. Ответ на лечение таргетными препаратами у пациентов с мутациями *EGFR* в опухолях оказался гораздо лучше, чем ответ на лечение препаратами стандартной химиотерапии. Так, например, в последние годы было показано, что для определенных форм рака легкого, занимающего лидирующие позиции в структуре смертности в мире, выявлены характерные нарушения на генетическом уровне, влияющие на клеточный цикл. Многочисленные клинические исследования выявили высокую активность гена *EGFR*, а также наличие каскада, который запускается при активации этого гена. Определение роли сигнального пути EGFR в раковых клетках привело к развитию эффективной противораковой терапии, направленной против EGFR-белков.

Активирующие мутации в гене *EGFR* встречаются у 10–20% пациентов европеоидной расы и у 50% пациентов азиатского происхождения с диагнозом НМПЛ [1]. Кроме того, по данным C.W. Brennan et al. [2] при глиобластоме также наиболее частым генетическим нарушением является амплификация *EGFR*, которая составляет 30–60% случаев. Изучение молекулярно-биологических особенностей EGFR на сегодняшний день является актуальной задачей, т. к. мутация в этом гене влияет на развитие разных онкологических нозологий [3].

EGFR, известный также как HER1 или ERBB1, представляет собой трансмембранный рецептор тирозинкиназы в семействе ERBB. Это семейство рецепторов состоит из 4 членов: EGFR (ErbB1 или HER1), ErbB2 (Neu или HER2),

ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4). Амплификация генов – это процесс, который характеризуется увеличением числа копий ограниченного участка в плече хромосомы, который связан со сверхэкспрессией соответствующего амплифицированного гена. Наиболее распространенной мутацией *EGFR* в глиобластомах головного мозга является делеция в кадре экзона 2–7 (*EGFRvIII*), встречающаяся в 50% всех случаев *EGFR* амплифицированной глиобластомы. Сверхэкспрессия как *EGFR*, так и *EGFRvIII* играет главную роль в клеточном делении, миграции, адгезии, дифференцировке и апоптозе. Генетические изменения в *EGFR*, включая мутации, перестройки, альтернативный сплайсинг и фокальные амплификации, являются доминирующими повреждениями рецепторной тирозинкиназы при глиобластоме [4].

При НМПЛ встречаются 2 мутации: делеция в экзоне 19 и аминокислотная замена L858R в экзоне 21 – они называются «классическими» мутациями *EGFR* и вместе составляют около 85% всех наблюдаемых мутаций *EGFR* при НМПЛ. Эти мутации определяют чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* [5]. Оставшиеся 15% являются редкими и включают в себя точечные мутации, делеции и вставки в экзонах 18–25 гена *EGFR* [6]. По оценкам экспертов, несмотря на низкую частоту мутаций, но с учетом высокой распространенности рака легкого в целом, ежегодно более 30 000 новых диагнозов у пациентов с НМПЛ будут содержать редкие мутации *EGFR*. Поэтому крайне важно понять их биологию и оценить эффективность существующих вариантов лечения.

## ПУТИ EGFR И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЛИБЛАСТОМ

Связывание с рецепторными тирозинкиназами активирует PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), которая в свою очередь фосфорилирует фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). PIP3 активирует АКТ, продвигая комплекс mTOR1 и 2. Важно отметить, что mTORC1 индуцирует клеточный рост, увеличивая анаболические процессы липидов, белков и продукции органелл, уменьшая катаболиче-

ские реакции, при этом mTORC2 способствует клеточной пролиферации. Регуляция этого пути достигается несколькими белками, включая PTEN, ингибитор фосфорилирования PIP2. В то время как *EGFR* дикого типа преимущественно активирует путь mTORC1, *EGFRvIII* активирует путь mTORC2, возможно, способствующий резистентности к *EGFR*-направленному лечению [7]. Кроме того, *EGFRvIII*, способствуя фосфорилированию AKT, снижает уровень P27KIP1, регулирующий клеточный цикл, ингибируя фазовый переход G1 в S [8]. Исследования *in vitro* с использованием клеток *EGFRvIII* глиобластом показали повышенную экспрессию аномальных веретенообразных белков, ассоциированных с микроцефалией (ASPM) [9] и матриксной металлопротеиназой-13 (MMP-13) [10], которые способствуют развитию нервных стволовых клеток, регенерации и инвазивности опухоли.

Необходимо отметить, что выявлено несколько механизмов резистентности к химиотерапии. Например, мутация *EGFRvIII* регулирует апоптотические белки независимо от экспрессии *EGFR* посредством повышения регуляции Bcl-XL. Соответственно, в опухоли с подавлением *EGFRvIII* данный механизм способствует рецидиву глиобластомы [11]. M.M. Iida et al. показали, что IL-6 может действовать как паракринный сигнал, высвобождаемый клетками, экспрессирующими *EGFRvIII*, для активации экспрессирующих *EGFR* клеток, способствующих пролиферации опухолевых клеток *in vitro* [12]. Таким образом, для пациентов с глиобластомой следует использовать комбинированную терапию, чтобы воздействовать на развивающиеся компенсаторные механизмы, избегая схем с одним препаратом.

## ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИИ *EGFR* ПРИ НМРЛ

Киназный домен *EGFR* имеет 2 доли (N-долю и C-долю), которые разделены щелью, связывающей АТФ. N-доля киназного домена *EGFR* в основном образована  $\beta$ -тяжами и регуляторной  $\alpha$ C-спиралью, тогда как большая C-доля в основном  $\alpha$ -спиральна и содержит активационную петлю (A-петлю). Неактивное состояние *EGFR* дикого типа (WT) характеризуется наружным вращением  $\alpha$ C-спирали, которое стабилизируется спиральным поворотом в N-концевой части A-петли [13]. Эта конформация предотвращает каталитически важное взаимодействие солевого мостика между K745 и E762 и часто упоминается как «Src/CDK2-неактивная» конформация из-за ее сходства с неактивными конформациями Src и CDK2 [14].

K745 и E762 расположены в N-доле, а E762 расположен на спирали  $\alpha$ C. Вместе они связывают и ориентируют АТФ, образуя взаимодействия с  $\alpha$ - и  $\beta$ -фосфатом АТФ соответственно. N-доля также содержит богатую глицином фосфатсвязывающую петлю (P-петля), тогда как C-доля включает мотив DFG, каталитическую петлю и каталитическое основание. Структурные исследования показали, что L858R и делеции экзона 19 (Ex19Del) дестабилизируют неактивную конформацию рецептора, приводя к повышенной димеризации и активности рецептора по сравнению с WT [15]. L858 находится внутри спирального витка петли активации и образует важные гидрофобные взаимодей-

ствия с остатками в N-доле, когда рецептор находится в неактивной конформации. Из-за более крупной боковой цепи аргинина по сравнению с лейцином замена L858R несовместима с неактивной конформацией и поэтому «запирает» киназный домен в конститутивно активной конформации. В активной конформации положительно заряженный L858R окружен кластером отрицательно заряженных остатков (E758, D855 и D837), которые дополнительно стабилизируют эту конфигурацию [14]. Также считается, что Ex19Del дестабилизирует неактивную конформацию за счет укорочения петли  $\beta$ 3- $\alpha$ C, что предотвращает вращение спирали  $\alpha$ C наружу [16].

### Вставка экзона 19

Распространенность инсерций экзона 19 составляет примерно 2% aberrаций экзона 19 и 1% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ. Вставки экзона 19 характеризуются вставками из 18 пар оснований, которые приводят к добавлению последовательности из 6 аминокислот, которые в большинстве случаев начинаются с кодона 744 или 745 гена *EGFR* [17].

### Вставки экзона 20

Инсерции экзона 20 *EGFR* составляют 4–10% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ. Стоит отметить, что точечная мутация S768I в экзоне 20 гена *EGFR* встречается в области, кодирующей  $\alpha$ C-спираль. Такая мутация встречается в 0,6–1% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ [18].

### Дупликация домена киназы *EGFR* (*EGFR-KDD*)

*EGFR-KDD* чаще всего представляет собой удвоение экзонов 18–25 или экзонов 18–26, которые кодируют домен тирозинкиназы, хотя известно и о случаях удвоения экзонов 14–26 и 17–25 [19]. *EGFR-KDD* был впервые описан при НМРЛ в 2015 г. после секвенирования образца опухоли, полученного от пациента, у которого был стойкий ответ на эрлотиниб, несмотря на отсутствие обнаруживаемых общих мутаций *EGFR* при ПЦР [20]. Точная частота *EGFR-KDD* неизвестна, но в нескольких исследованиях сообщалось, что данная мутация встречается у 0,2% всех пациентов с *EGFR* при НМРЛ [19, 21].

Улучшение понимания фундаментальной биологии различных редких мутаций *EGFR* поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций, и в дальнейшем их можно будет использовать в терапевтических целях при НМРЛ.

## СТАТУС *EGFR* КАК ПРЕДИКТОРА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время существует несколько основных терапевтических методов воздействия на гиперактивность *EGFR* [22]:

- прерывание тирозинкиназного фосфорилирования низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб, gefитиниб);

- предотвращение связывания лигандов *EGFR* с рецептором посредством моноклональных антител (цетуксимаб, нимотузумаб, панитузумаб);

■ вакцины против EGFR, нацеленные на специфическую новую аминокислотную последовательность, возникающую в результате делеционной мутации *EGFRVIII* и вызывающую иммунологический ответ (риндопепимут (CDX-110);

■ конъюгат мКАТ с цитотоксином (депатуксизумаб мафодотин – Depatux-m, ABT-414).

Важно отметить, что EGFR-блокирующая активность эрлотиниба и гефитиниба зависит от количества мутаций в экзонах 19 и 21 домена тирозинкиназы, которые обнаруживаются при НМРЛ. Однако данные сенсibiliзирующие мутации практически отсутствуют при глиобластомах, чем можно объяснить недостаточную активность ингибиторов тирозинкиназы. В свою очередь, моноклональные антитела (цетуксимаб и нимтозуумаб) неэффективны из-за ГЭБ (гематоэнцефалического барьера) и их молекулярной массы. Однако GC1118 является новым анти-EGFR моноклональным антителом, продемонстрировавшим многообещающие результаты. В настоящее время проводится исследование фазы II GC1118 для пациентов с рецидивирующей глиобластомой с амплификацией *EGFR* [23].

Риндопепимут (CDX-110) представляет собой противораковую вакцину, состоящую из *EGFRVIII*-специфического пептида, конъюгированного с KLH (гемоцианин лимфы улитки). В ходе международного исследования фазы III (ACT IV), проведенного в период с 2012 по 2014 гг. и включавшего 745 пациентов, не было выявлено различий в улучшении выживаемости между лечебной и контрольной группами (HR 1,01,  $p = 0,93$ ). Более того, титры анти-*EGFRVIII* также не различались между двумя группами [24].

Депатуксизумаб мафодотин (Depatux-M или ABT-414) представляет собой ADC (конъюгат антитело – лекарственное средство), состоящее из моноклонального антитела 806 (направлено на клетки со сверхэкспрессией EGFR), конъюгированного с MMAF (мометилауристатин F). Эпитоп нацеливающего моноклонального антитела ABT-806 представляет собой криптическую область на внеклеточном домене II вблизи границы домена II–III [25]. Эпитоп ABT-806 блокируется доменом I и N-концевой частью домена II (остатки 6–273, участок, обозначаемый как N-TR1). Делеция вдоль N-TR1 (происходит при делеционной мутации *EGFRVIII*) и скручивание N-TR1 (происходит при мутациях в доменах I или II) доказывают предрасположенность ABT-806 к глиобластоме как с делецией *EGFRVIII*, так и без нее [26].

Японские ученые обнаружили (INTELLANCE-J), что препарат ABT-414 хорошо переносится пациентами с глиобластомой: медиана общей выживаемости составляет 15,5 мес., общая выживаемость – 93, 62,5 и 28% через 6, 12 и 24 мес. соответственно [27].

В рандомизированном исследовании II фазы (INTELLANCE-2) Депатукс-М пациенты с рецидивирующей глиоб-


ластомой с амплификацией *EGFR* ( $n = 260$ ) были разделены на группы: Депатукс-М в комбинации с Темозоломидом, только Депатукс-М и контрольная группа (ломустин или темозоломид). Комбинация Депатукса-М с темозоломидом показала статистически значимое улучшение общей выживаемости через 2 года по сравнению с контрольной группой (19,8 против 5,2% соответственно), что предполагает роль комбинации, однако необходимы более весомые доказательства. Кроме того, эффективность была отмечена в группе монотерапии [28].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы изучалась эффективность препарата Депатукс-М (INTELLANCE-1) в сочетании с лучевой терапией темозоломидом в сравнении с лучевой терапией темозоломидом у пациентов с *EGFR*-амплифицированной глиобластомой. К сожалению, результаты не показали положительного влияния на выживаемость в промежуточный период, в связи с чем исследование было остановлено [29].

Несмотря на то, что ген *EGFR* обнаружен более чем в половине случаев всех глиобластом, многие виды таргетной терапии пока не продемонстрировали достаточной эффективности ввиду побочных эффектов, возникающих в результате ингибирования EGFR дикого типа в нормальных тканях, и по причине снижения проникновения моноклональных антител через гематоэнцефалический барьер и механизмы резистентности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ген *EGFR* обнаруживается более чем в половине случаев глиобластом и примерно в 20% случаев НМРЛ, многие виды таргетной терапии пока не продемонстрировали достаточной эффективности в связи с побочными эффектами, возникающими в результате ингибирования EGFR дикого типа в нормальных тканях, а также со снижением проникновения моноклональных антител через гематоэнцефалический барьер и вследствие механизмов резистентности. Углубленное понимание фундаментальной биологии различных редких мутаций *EGFR* поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций, что в дальнейшем может быть использовано в терапевтических целях при различных нозологиях.

Таким образом, генодиагностика – это новая область медицины, использующая молекулярно-генетические методы для выявления предрасположенности к болезни, ранней диагностики, выбора профилактики, медикаментозного лечения и индивидуального подхода к больному. 

Поступила / Received 07.04.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022  
Принята в печать / Accepted 11.05.2022

## Список литературы / References

1. D'Angelo S.P., Pietanza M.C., Johnson M.L., Riely G.J., Miller V.A., Sima C.S. et al. Incidence of *EGFR* exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2066–2070. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6181>.
2. Brennan C.W., Verhaak R.G., McKenna A., Campos B., Nounshmehr H., Salama S.R. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462–477. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
3. Ашхацава Т., Татарина М., Когония Л., Насхлеташвили Д., Жуков В. Современные подходы молекулярно-генетической диагностики



- глиобластом с точки зрения клинициста. *Вопросы онкологии*. 2021;67(1):13–19. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1>.
- Ashkhatsava T., Tatarinova M., Kogonia L., Naskhletashvili D., Zhukov V. Modern approaches to molecular genetic diagnostics glioblastoma from the clinician's point of view. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1>.
4. Sledzinska P., Bebyn M.G., Furtak J., Kowalewski J., Lewandowska M.A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10373. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>.
  5. Carey K.D., Garton A.J., Romero M.S., Kahler J., Thomson S., Ross S. et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res*. 2006;66(16):8163–8171. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0453>.
  6. Kobayashi Y., Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179–1186. <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
  7. Tanaka K., Babic I., Nathanson G., Akhavan D., Guo D., Gini B. et al. Oncogenic *EGFR* signaling activates an mTORC2-NF- $\kappa$ B pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov*. 2011;1(6):524–538. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0124>.
  8. Huang P.H., Mukasa A., Bonavia R., Flynn R.A., Brewer Z.E., Cavenee W.K. et al. Quantitative analysis of *EGFRvIII* cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(31):12867–12872. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705158104>.
  9. Horvath S., Zhang B., Carlson M., Lu K.V., Zhu S., Felciano R.M. et al. Analysis of oncogenic signaling networks in glioblastoma identifies ASPM as a molecular target. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(46):17402–17407. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608396103>.
  10. Lal A., Glazer C.A., Martinson H.M., Friedman H.S., Archer G.E., Sampson J.H., Riggins G.J. Mutant epidermal growth factor receptor up-regulates molecular effectors of tumor invasion. *Cancer Res*. 2002;62(12):3335–3339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067969/>.
  11. Mukasa A., Wykosky J., Ligon K.L., Chin L., Cavenee W.K., Furnari F. Mutant *EGFR* is required for maintenance of glioma growth in vivo, and its ablation leads to escape from receptor dependence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(6):2616–2621. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914356107>.
  12. Inda M.-del-M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D.W.Y., Vandenberg S. et al. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant *EGFR*-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes Dev*. 2010;24(16):1731–1745. <https://doi.org/10.1101/gad.1890510>.
  13. Yun C.-H., Boggon T.J., Li Y., Woo M.S., Greulich H., Meyerson M., Eck M.J. Structures of lung cancer-derived *EGFR* mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):217–227. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.12.017>.
  14. Shan Y., Eastwood M.P., Zhang X., Kim E.T., Arkhipov A., Dror R.O. et al. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the *EGFR* kinase and promote receptor dimerization. *Cell*. 2012;149(4):860–870. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.063>.
  15. Landau M., Ben-Tal N. Dynamic equilibrium between multiple active and inactive conformations explains regulation and oncogenic mutations in ErbB receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1785(1):12–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.08.001>.
  16. Eck M.J., Yun C.-H. Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(3):559–566. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.010>.
  17. He M., Capelletti M., Nafa K., Yun C.-H., Arcila M.E., Miller V.A. *EGFR* exon 19 insertions: a new family of sensitizing *EGFR* mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1790–1797. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
  18. Yasuda H., Park E., Yun C.-H., Sng N.J., Lucena-Araujo A.R., Yeo W.-L. et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med*. 2013;5(216):216ra177. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007205>.
  19. Wang J., Li X., Xue X., Ou Q., Wu X., Liang Y. et al. Clinical outcomes of *EGFR* kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2677–2682. <https://doi.org/10.1002/ijc.31895>.
  20. Baik C.S., Wu D., Smith C., Martins R.G., Pritchard C.C. Durable response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a lung Cancer patient harboring epidermal growth factor receptor tandem kinase domain duplication. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):e97–e99. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000586>.
  21. Costa D.B. Kinase inhibitor-responsive genotypes in *EGFR* mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):331–337. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.04>.
  22. Lee A., Arasaratnam M., Chan D.L.H., Khasraw M., Howell V.M., Wheeler H. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD013238. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013238.pub2>.
  23. Lee K., Koo H., Kim Y., Kim D., Son E., Yang H. et al. Therapeutic Efficacy of GC1118, a Novel Anti-*EGFR* Antibody, against Glioblastoma with High *EGFR* Amplification in Patient-Derived Xenografts. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
  24. Weller M., Butowski N., Tran D.D., Recht L.D., Lim M., Hirte H. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, *EGFRvIII*-expressing glioblastoma (ACT IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373–1385. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30517-X).
  25. Garrett T.P.J., Burgess A.W., Gan H.K., Luwor R.B., Cartwright G., Walker F. et al. Antibodies specifically targeting a locally misfolded region of tumor associated *EGFR*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5082–5087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
  26. Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the *EGFR* ectodomain structurally convergeto remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(20):10009–10018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821442116>.
  27. Narita Y., Muragaki Y., Maruyama T., Kagawa N., Asai K., Kuroda J. et al. Phase I/II study of depatuxizumab mafodotin (ABT-414) monotherapy or combination with temozolomide in Japanese patients with/without *EGFR*-amplified recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15\_Suppl):2065–2065. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_SUPPL.2065](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.2065).
  28. Bent M.J.V.D., Eoli M., Sepulveda J.M., Smits M., Walenkamp A., Frenel J.-S. et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent *EGFR* amplified glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2020;22(5):684–693. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz222>.
  29. Gan H.K., Reardon D.A., Lassman A.B., Merrell R., van den Bent M., Butowski N. et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(6):838–847. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox202>.

### Информация об авторах:

**Когония Лали Михайловна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru

**Губенко Марина Сергеевна**, ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; artz\_marina@mail.ru

**Ашхацава Турна Игоревна**, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Е.И. Гусева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doctor.turna@bk.ru

### Information about the authors:

**Lali M. Kogoniya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru

**Marina S. Gubenko**, Resident of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; artz\_marina@mail.ru

**Turna I. Ashkhatcava**, Postgraduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doctor.turna@bk.ru