



© Д.В. Михеев, А.П. Чернякова, Н.В. Митюшкина, В.И. Тюрин,  
 А.С. Никитина, К.А. Асадулаева, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов

## Распространённость редких мутаций в гене *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Dmitry V. Mikheev, Alexandra P. Chernyakova, Natalia V. Mitiushkina, Vladislav I. Tyurin,  
 Alisa S. Nikitina, Karimat A. Asadulaeva, Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov

## The Spectrum of Uncommon *EGFR* Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Активирующие мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) — одна из основных мишеней таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Более 80 % всех мутаций *EGFR* составляют делеции в 19 экзоне и замена *L858R*. Оставшиеся 15–20 % представлены большим разнообразием более редких соматических вариантов *EGFR*. Редкие мутации менее изучены и связаны с разной чувствительностью к анти-*EGFR* терапии.

**Цель.** Анализ спектра редких мутаций в гене *EGFR* при НМРЛ у российских больных.

**Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 3 187 случаев НМРЛ. В гистологическом опухолевом материале был выполнен поиск делеций в 19 экзоне, замена *L858R*, инсерции в 20 экзоне, миссенс-мутаций *T790M*, *L861Q*, *S768I* и *G719X* в гене *EGFR* при помощи комбинации ПЦР-методов и секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты.** Мутации *EGFR* были обнаружены у 497 (15,6 %) пациентов. Варианты *ex19del* и *L858R* присутствовали в 425 из 497 (85,5 %) *EGFR*-позитивных случаев. Среди редких мутаций преобладали инсерции в 20 экзоне (44,9 %) и двойные мутации, представленные сочетанием двух редких или редкого и частого вариантов (25,6 %). Замены *G719X* и *S768I* обнаруживались преимущественно в комбинациях с другими вариантами. Частота мутаций *EGFR* была выше у женщин и у некурящих пациентов. Вместе с тем среди больных с редкими мутациями доля женщин оказалась значительно ниже, чем при НМРЛ с частыми мутациями (60,3 % и 78,7 % соответственно,  $p = 0,0005$ ). Также для случаев с редкими мутациями оказался характерен более молодой возраст ( $p = 0,009$ ).

**Выводы.** Доля редких вариантов в гене *EGFR* при НМРЛ составляет около 15 %, значительная часть из них приходится на инсерции в 20 экзоне *EGFR*. В 5 % всех НМРЛ с мутациями наблюдаются сочетания двух разных вариантов (двойные мутации). Редкие варианты *EGFR* чаще, чем делеции в 19 экзоне или замена *L858R*, встречаются у мужчин и у более молодых пациентов.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; редкие мутации *EGFR*; молекулярно-генетическая диагностика

**Для цитирования:** Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Никитина А.С., Асадулаева К.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Распространённость

**Introduction.** Activating mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene are one of the main objectives of targeted therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). More than 80 % of all *EGFR* mutations are deletions in exon 19 and the *L858R* substitution. The remaining 15–20 % are represented by a large number of rare somatic *EGFR* variants. Rare mutations are less well studied and are associated with variable sensitivity to anti-*EGFR* therapy.

**Aim.** To analyze the spectrum of uncommon *EGFR* mutations in Russian NSCLC patients.

**Materials and methods.** The study group consisted of 3 187 NSCLC cases. Deletions in exon 19, *L858R* substitutions, insertions in exon 20, missense variants *T790M*, *L861Q*, *S768I* and *G719X* in the *EGFR* gene were tested in histological tumor material using a combination of PCR methods and Sanger sequencing.

**Results.** *EGFR* mutations were detected in 497 (15.6 %) patients. The *ex19del* and *L858R* variants were present in 425 of 497 (85.5 %) *EGFR*-positive cases. Uncommon mutations were dominated by insertions in exon 20 (44.9 %) and double mutations represented by a combination of two rare or rare and frequent variants (25.6 %). *G719X* and *S768I* substitutions were found predominantly in combinations with other variants. The frequency of *EGFR* mutations was higher in women and in nonsmoking patients. However, among patients with rare mutations, the proportion of women was significantly lower than in NSCLC with two common *EGFR* variants (60.3 % and 78.7 %, respectively,  $p = 0.0005$ ). Cases with uncommon mutations were characterized by a younger age ( $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** Uncommon variants account for about 15 % of all *EGFR* mutations in NSCLC. The most frequent type of uncommon mutations are insertions in exon 20. Combinations of two different variants (double mutations) are observed in 5 % of *EGFR*-mutated cases. Compared to exon 19 deletions or *L858R*, rare *EGFR* variants occur more frequently in males and in younger patients.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; uncommon *EGFR* mutations; molecular-genetic diagnostics

**For Citation:** Dmitry V. Mikheev, Alexandra P. Chernyakova, Natalia V. Mitiushkina, Vladislav I. Tyurin, Alisa S. Nikitina, Karimat A. Asadulaeva, Aglaya G. Iyevleva,

редких мутаций в гене *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1115-1121.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121

Evgeny N. Imyanitov. The spectrum of uncommon *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1115-1121. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121

✉ Контакты: Михеев Дмитрий Владимирович, dmitryvladimirovich@internet.ru

## Введение

Мутации в гене рецептора эпидермально-го фактора роста (*EGFR*) являются вторым по частоте, после мутаций *KRAS*, «драйверным» онкогенным событием при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ), и одной из основных мишеней таргетной терапии НМРЛ. Они локализируются в киназном домене *EGFR* (экзоны 18-21), сопровождаются лиганд-независимой активацией нижележащих внутриклеточных сигнальных путей, стимуляцией пролиферации и канцерогенеза. Разные типы мутаций приводят к неодинаковым конформационным изменениям белка, и поэтому могут отличаться по степени активации киназной функции *EGFR* и способности рецептора связываться с лекарственными препаратами [1]. Повреждения *EGFR* встречаются у 12–20 % пациентов европеоидной расы и у 30–50 % больных азиатского происхождения [2, 3]. «Классические» активирующие мутации *EGFR* при НМРЛ представлены двумя типами нарушений: делециями в 19 экзоне и заменой *L858R* в 21 экзоне. Эти повреждения составляют более 80 % выявляемых мутаций, связаны с хорошим клиническим ответом на ингибиторы *EGFR* и включены во все используемые для молекулярной диагностики НМРЛ тест-системы. Они встречаются преимущественно в аденокарциномах, значительно чаще обнаруживаются у женщин и у некурящих пациентов [4]. Ещё одна клинически значимая разновидность мутаций — замена *T790M*. Этот вариант обуславливает резистентность к ингибиторам *EGFR* 1 и 2 поколений и обнаруживается в 40–50 % НМРЛ после прогрессирования на фоне терапии этими препаратами, хотя может иногда присутствовать и в первичной опухоли [5]. До 5–10 % всех мутаций *EGFR* приходится на инсерции в 20 экзоне. Описано множество разных типов инсерций, при этом большинство из них связаны с резистентностью к тирозинкиназным ингибиторам (ТКИ) *EGFR* двух первых поколений [6]. Для лечения таких пациентов в настоящее время одобрены необратимый киназный ингибитор мобоцетиниб и биспецифическое анти-*EGFR* и анти-MET антитело амивантамаб [7]. К более редким повторяющимся разновидностям мутаций относятся миссенс-варианты *E709X* (экзон 18), *G719X* (экзон 18), *S768I* (экзон 20) и *L861Q* (экзон 21). Эти мутации практически не представлены в большинстве клинических исследо-

ваний III фазы, в которых сравнивались разные поколения ТКИ *EGFR* или ТКИ и химиотерапия. Их клинико-эпидемиологические особенности также изучены меньше, чем свойства *ex19del+* и *L858R+* опухолей. Недавно Borgeaud с соавт. обобщили ретроспективные сведения о лекарственной чувствительности НМРЛ с нетипичными мутациями и показали, что эффективность ингибиторов *EGFR* 1-3 поколений сильно варьирует в зависимости от разновидности мутации. Максимальные показатели объективного ответа в случае замен *G719X* и *S768I* наблюдались для афатиниба ( $\approx 50\%$ ), а при мутации *L861Q* — для осимертиниба (75 %) [8]. Целью данного исследования стал анализ встречаемости частых и редких мутаций *EGFR* при НМРЛ и связанных с ними клинико-демографических особенностей у российских пациентов.

## Материалы и методы

Исследуемую группу составили 3 187 случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (преимущественно аденокарцином) от пациентов, которым в марте-декабре 2023 г. было выполнено молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Медиана возраста больных составила 65 лет (диапазон: 18–92 г.), доля пациентов мужского пола была 66,7 %. Выделение ДНК из архивного гистологического опухолевого материала осуществлялось после мануальной микродиссекции по описанному ранее протоколу [9]. Всем пациентам был выполнен поиск самых частых (к которым были отнесены делеции в 19 экзоне и замены *L858R*) и более редких (инсерций в 20 экзоне, замен *T790M*, *L861Q*, *S768I*, *G719X*) мутаций в гене *EGFR*. Скрининг делеций в 19 экзоне, инсерций в 20 экзоне и точечных мутаций в 18 экзоне осуществлялся при помощи анализа плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (high resolution melting analysis, HRMA). ПЦР-продукты, демонстрирующие отличия в профилях кривых плавления в 19 и 20 экзонах, подвергались электрофорезу в 20 % полиакриламидном геле для подтверждения присутствия делеций/инсерций. Для детекции точечных мутаций *L858R*, *L861Q*, *T790M* и *S768I* использовалась аллель-специфическая ПЦР. Верификация мутаций в 18 экзоне, обнаруженных при помощи HRMA, выполнялась при помощи секвенирования по Сэнгеру и/или аллель-дискриминационной ПЦР. Секвенирование

по Сэнгеру также применялось для образцов с выявленными при HRMA отличиями в профилях плавления в 19 или 20 экзонах *EGFR*, не содержащих делеции/инсерции. В образцах с низким содержанием опухолевых клеток (< 1 %) или в случаях с промежуточными результатами, по данным аллель-специфической ПЦР, дополнительно использовался более чувствительный метод — цифровая каплевая ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR). Использованные праймеры, зонды и условия реакций представлены в таблице (см. приложение online).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования python для работы со свободно распространяемым пакетом SciPy. Для анализа применялись следующие статистические критерии: критерий Шапиро – Уилка для проверки исследуемых распределений на нормальность; U-критерий Манна – Уитни для анализа различий в распределении групп пациентов по возрасту; точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона для оценки значимости статуса курения и пола среди пациентов с частыми и редкими мутациями гена *EGFR*. Везде, где это представлялось возможным, был использован двухсторонний вариант критерия.

### Результаты

Мутации *EGFR* были обнаружены у 497 (15,6 %) пациентов. Делеции в 19 экзоне (n = 260) или миссенс-вариант *L858R* (n = 165) присутствовали в 425 из этих 497 случаев (85,5 %). Спектр выявленных мутаций представлен в табл. 1 и на рис. 1. Следующим по частоте после *ex19del* и *L858R* типом мутаций оказались инсерции в 20 экзоне *EGFR*. Они были обнаружены в 35 НМРЛ, что составило 7,0 % от общего числа *EGFR*-позитивных случаев. Более чем один раз также были детектированы замены *G719X* (n = 11), *L861Q* (n = 10), *S768I* (n = 9), *T790M* (n = 9), *E709A/K* (n = 5), *L747P* (n = 2), вариант *E709\_T710delinsD* (n = 2). У 26/497 (5,2 %) пациентов наблюдались двойные мутации *EGFR*, причем половина из них представляла собой сочетание двух редких вариантов. Например, у 5 больных встретилось сочетание вариантов *G719X* и *S768I*, а у трёх — *E709A* и *G719X*. Варианты *G719X*, *S768I* и *E709A/K* обнаруживались преимущественно в составе двойных мутаций (в 9/11, 7/9 и 5/5 случаях соответственно). У 9 пациентов одним из двух повреждений *EGFR* была известная мутация резистентности к ингибиторам *EGFR* первых поколений — *T790M*. В семи из этих случаев имелась информация о типе протестированного материала и предшествующем лечении: у трёх больных *T790M* присутствовала в первичной

опухоли (*L858R+T790M*: n = 2; *L861Q+T790M*: n = 1), а у четырёх обнаружилась в материале рецидива после терапии афатинибом/гефитинибом (*ex19del+T790M*: n = 2, *L858R+T790M*: n = 2).

Возраст начала заболевания, пол пациентов и статус курения были сопоставлены в *EGFR*-негативных и *EGFR*-позитивных случаях, а также в НМРЛ с частыми и редкими мутациями (табл. 2). К группе частых мутаций были отнесены варианты *ex19del*, *L858R* и 4 случая сочетания данных мутаций с вторичной мутацией *T790M*. Все остальные типы мутаций, за исключением двух случаев *ex19del+T790M* с неизвестным статусом *T790M*, считались редкими.

Таблица 1. Перечень всех обнаруженных мутаций *EGFR*

Table 1. List of all detected *EGFR* mutations

| Тип мутации             | Экзон | Количество случаев |
|-------------------------|-------|--------------------|
| <i>ex19del</i>          | 19    | 256                |
| <i>L858R</i>            | 21    | 157                |
| <i>ex20ins</i>          | 20    | 35                 |
| <i>L861Q</i>            | 21    | 8                  |
| <i>L858R+T790M</i>      | 20+21 | 4                  |
| <i>ex19del+T790M</i>    | 19+21 | 4                  |
| <i>S768I</i>            | 20    | 2                  |
| <i>L747P</i>            | 19    | 2                  |
| <i>G719C+S768I</i>      | 18+20 | 2                  |
| <i>G719A+S768I</i>      | 18+20 | 2                  |
| <i>E709_T710delinsD</i> | 18    | 2                  |
| <i>V774L</i>            | 20    | 1                  |
| <i>K714E</i>            | 18    | 1                  |
| <i>K713T</i>            | 18    | 1                  |
| <i>G719P</i>            | 18    | 1                  |
| <i>G719A</i>            | 18    | 1                  |
| <i>R748T</i>            | 19    | 1                  |
| <i>ex19ins</i>          | 19    | 1                  |
| <i>I780M</i>            | 20    | 1                  |
| <i>H773L+V774M</i>      | 20    | 1                  |
| <i>D770G</i>            | 20    | 1                  |
| <i>E709K+S720F</i>      | 18+18 | 1                  |
| <i>E709A+K713T</i>      | 18+18 | 1                  |
| <i>E709A+G719S</i>      | 18+18 | 1                  |
| <i>E709A+G719C</i>      | 18+18 | 1                  |
| <i>E709A+G719A</i>      | 18+18 | 1                  |
| <i>G719R+S768I</i>      | 18+20 | 1                  |
| <i>S768I+L858R</i>      | 18+21 | 1                  |
| <i>L703V+L858R</i>      | 18+21 | 1                  |
| <i>G719A+L861Q</i>      | 18+21 | 1                  |
| <i>D761Y+L858R</i>      | 19+21 | 1                  |
| <i>S768I+V769L</i>      | 20+20 | 1                  |
| <i>L861Q+T790M</i>      | 20+21 | 1                  |
| <i>G779C+L858R</i>      | 20+21 | 1                  |

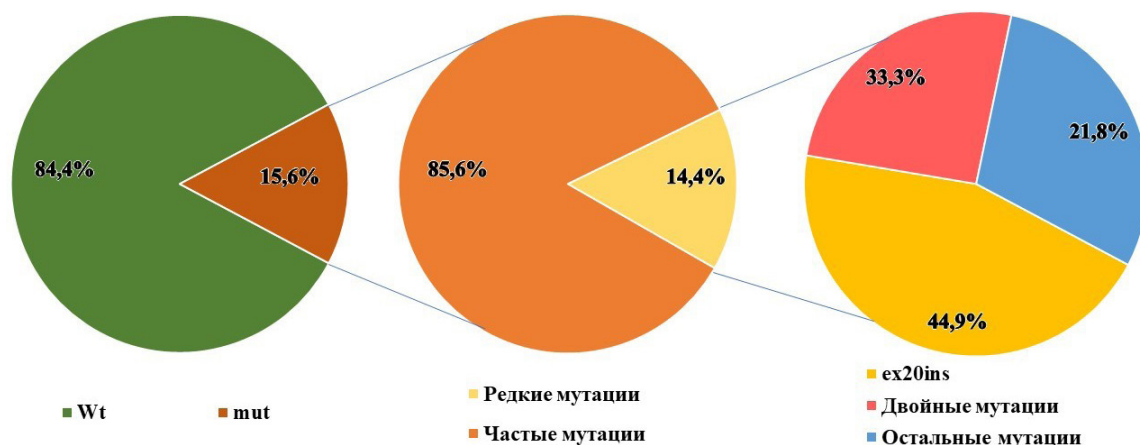


Рис. 1. Спектр выявленных мутаций *EGFR*  
Fig. 1. Spectrum of detected *EGFR* mutations

Таблица 2. Клинические характеристики *EGFR*-положительных и -негативных случаев НМРЛ  
Table 2. Clinical characteristics of *EGFR*-positive and -negative NSCLC cases

| Характеристика        | Мутации <i>EGFR</i> |              | Значимость (p) | Тип мутаций <i>EGFR</i> * |             | Значимость (p) |
|-----------------------|---------------------|--------------|----------------|---------------------------|-------------|----------------|
|                       | нет                 | есть         |                | Частые                    | Редкие      |                |
| Возраст               |                     |              |                |                           |             |                |
| Медиана (диапазон)    | 65 (18-90)          | 67 (30-92)   | 0,0001         | 67 (30-92)                | 64 (36-85)  | 0,009          |
| ≤ 40 (n = 67)         | 54 (80,6 %)         | 13 (19,4 %)  |                | 10 (76,9 %)               | 3 (23,1 %)  |                |
| 41-50 (n = 215)       | 184 (85,6 %)        | 31 (14,4 %)  |                | 24 (77,4 %)               | 7 (22,6 %)  |                |
| 51-60 (n = 669)       | 580 (86,7 %)        | 89 (13,3 %)  |                | 73 (82,1 %)               | 15 (16,8 %) |                |
| 61-70 (n = 1468)      | 1261 (85,9 %)       | 207 (14,1 %) |                | 169(81,6 %)               | 38 (18,4 %) |                |
| >70 (n = 768)         | 611 (79,6 %)        | 157 (20,4 %) |                | 141(89,8 %)               | 15 (9,5 %)  |                |
| Пол                   |                     |              |                |                           |             |                |
| Мужчины (n = 2191)    | 2069 (94,4 %)       | 122 (5,6 %)  | < 0,0001       | 89 (21,3 %)               | 31 (39,7 %) | 0,0005         |
| Женщины (n = 996)     | 621 (62,4 %)        | 375 (37,6 %) |                | 328 (78,7 %)              | 47 (60,3 %) |                |
| Статус курения        |                     |              |                |                           |             |                |
| Курящие (n = 430)     | 402 (93,5 %)        | 28 (6,5 %)   | < 0,0001       | 25 (20,7 %)               | 3 (13,0 %)  | 0,3991         |
| Некурящие (n = 433)   | 315 (72,7 %)        | 118 (27,3 %) |                | 96 (79,3 %)               | 20 (87,0 %) |                |
| Нет данных (n = 2324) |                     |              |                |                           |             |                |
| Всего                 | 2690                | 497          |                | 417                       | 78          |                |

\*2 НМРЛ с сочетанием ex19del и T790M были исключены из анализа.

Таблица 3. Клинические характеристики НМРЛ с основными типами мутаций *EGFR*  
Table 3. Clinical characteristics of NSCLC with different types of *EGFR* mutations

| Характеристика     | Тип мутаций <i>EGFR</i>     |                           |                            |                             | Значимость (p)  |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
|                    | <i>Ex19del</i><br>(n = 256) | <i>L858R</i><br>(n = 157) | <i>Ex20ins</i><br>(n = 35) | Двойные мутации<br>(n = 20) |   |
| Возраст            |                             |                           |                            |                             |   |
| Медиана (диапазон) | 67 (30-92)                  | 68 (36-88)                | 64 (36-78)                 | 65 (40-78)                  | 0,0114 ( <i>L858R</i> vs. <i>ex20ins</i> )<br>0,037 ( <i>L858R</i> vs. двойные) |
| <70                | 162 (63,3 %)                | 89 (56,7 %)               | 27 (77,1 %)                | 18 (90,0 %)                 | 0,0075  |
| ≥70                | 94 (36,7 %)                 | 68 (43,3 %)               | 8 (22,8 %)                 | 2 (10,0 %)                  |   |
| Пол                |                             |                           |                            |                             |   |
| Мужчины            | 56 (21,9 %)                 | 33 (21,0 %)               | 13 (37,1 %)                | 9 (45,0 %)                  | 0,0222  |
| Женщины            | 200 (78,1 %)                | 124 (79,0 %)              | 22 (62,9 %)                | 11 (55,0 %)                 |   |
| Статус курения     |                             |                           |                            |                             |   |
| Курящие            | 15 (22,7 %)                 | 10 (18,9 %)               | 0 (0 %)                    | 3 (42,9 %)                  | 0,1522  |
| Некурящие          | 51 (77,3 %)                 | 43 (81,1 %)               | 11 (100 %)                 | 4 (57,1 %)                  |   |

Таблица 4. Распределение пациентов с разным статусом *EGFR* по полу в зависимости от анамнеза курения

Table 4. Distribution of cases with and without *EGFR* mutations according to smoking status

| Пол               | Мутации <i>EGFR</i> |             | Значимость (p) |
|-------------------|---------------------|-------------|----------------|
|                   | нет                 | есть        |                |
| Некурящие         |                     |             |                |
| Мужчины (n = 186) | 166 (89,3 %)        | 20 (10,8 %) | < 0,0001       |
| Женщины (n = 247) | 149 (60,3 %)        | 98 (39,7 %) |                |
| Курящие           |                     |             |                |
| Мужчины (n = 395) | 375 (94,9 %)        | 20 (5,1 %)  | < 0,0001       |
| Женщины (n = 35)  | 27 (77,1 %)         | 8 (22,9 %)  |                |

Медиана возраста пациентов с мутациями *EGFR* достоверно отличалась от таковой у больных без мутации (67 лет vs. 65 лет соответственно,  $p = 0,0001$ , табл. 2). В случаях с редкими вариантами она была ниже, чем в группе частых мутаций (64 года vs. 67 лет,  $p = 0,0093$ ). Делеции в 19 экзоне и замена *L858R* чаще встречалась у более пожилых пациентов, а инсерции в 20 экзоне и двойные мутации — у более молодых. Так, доля больных старше 70 лет составила в этих группах 36,7 %, 43,3 %, 22,8 % и 10,0 % соответственно ( $p = 0,0222$ ) (табл. 3).

*EGFR*-позитивные опухоли достоверно чаще встречались у женщин, чем у мужчин, и у некурящих больных, по сравнению с курильщиками ( $p < 0,0001$  для обоих сравнений, табл. 2). Ассоциация с женским полом сохранялась вне зависимости от статуса курения (табл. 4).

Среди пациентов с частыми мутациями *EGFR* доля женщин оказалась значительно выше (78,7 %), чем среди больных с редкими вариантами (60,3 %) ( $p = 0,0005$ ) (табл. 2, 3).

### Обсуждение

В результате исследования был охарактеризован спектр мутаций в киназном домене гена *EGFR* в 3 187 последовательных случаях НМРЛ. Общая частота выявленных мутаций составила 15,6 %. Наиболее частые варианты *ex19del* и *L858R* изолированно или в комбинации с другими вариантами обнаружались в 425/3187 (13,3 %) опухолей. На долю редких вариантов пришлось примерно 15 % от всех выявленных мутаций, что соответствует данным в других популяциях [2, 10]. Существенная часть редких мутаций была представлена инсерциями в 20 экзоне (44,9 %). Ещё четверть (25,6 %) пришлась на двойные мутации, т. е. сочетания двух повреждений гена в одной опухоли. Миссенс-варианты *E709A/K*, *G719X* и *S768I* почти всегда обнаруживались именно в составе двойных мутаций, чаще всего встречались комбинации *G719X+S768I* и *E709A+G719X*. Вариант *T790M*, вызывающий

резистентность к гефитинибу, эрлотинибу и афатинибу, также был обнаружен исключительно в комбинации с другими мутациями. В 3 из 7 случаев замена *T790M* имела первичный характер, т. е. присутствовала в значительной фракции в ткани опухоли до лечения. Такие случаи могут характеризоваться худшим прогнозом [11, 12]. Предполагается, что двойные мутации в онкогенах, расположенные на одном аллеле (*in cis*), представляют собой сочетание двух «слабых» драйверных событий, которые сами по себе не имеют сильного онкогенного потенциала, а вместе оказывают аддитивный или синергетический эффект [13, 14].

В целом присутствие мутаций *EGFR*, как и во многих исследованиях в других популяциях, ассоциировалось с женским полом и с негативным статусом курения [4]. Связь с женским полом сохранялась среди некурящих и курящих пациентов (табл. 4). У некурящих женщин мутации *EGFR* обнаружались в 39,7 % случаев. Вместе с тем НМРЛ с частыми и редкими мутациями сильно отличались по распределению полов: среди больных с редкими мутациями доля мужчин оказалась существенно выше ( $p = 0,0005$ ). Меньше всего женщин было среди случаев НМРЛ с мутациями *G719X*: 3/11 (27,3 %). Эти результаты согласуются с описанными в некоторых других исследованиях особенностями нетипичных мутаций *EGFR* [15, 16].

В нашем исследовании пациенты с мутациями *EGFR* отличались старшим возрастом, по сравнению с *EGFR*-негативными случаями. При анализе разных типов мутаций по отдельности выяснилось, что больший возраст характерен для частых мутаций, в особенности для *L858R*, в то время как пациенты с инсерциями в 20 экзоне и двойными мутациями, напротив, в среднем моложе (табл. 3). Рост частоты замены *L858R* с возрастом был ранее продемонстрирован в крупном исследовании частых мутаций *EGFR* у российских пациентов [17]. Тенденция к большей встречаемости нетипичных мутаций у молодых пациентов также отмечалась в некоторых работах [16, 18, 19].

## Заключение

Доля различных редких вариантов в гене *EGFR* при НМРЛ у российских пациентов суммарно составляет около 15 %, почти половина из них приходится на инсерции в 20 экзоне *EGFR*. Примерно 5 % от всех выявляемых повреждений *EGFR* составляют двойные мутации, представляющие собой сочетание двух нетипичных или одной частой и одной редкой мутации. Опухоли легкого с редкими вариантами *EGFR* отличаются по демографическим характеристикам от случаев с делециями в 19 экзоне и заменой *L858R* — они чаще встречаются у мужчин и у более молодых пациентов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in the article.

### Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 24-45-10014.

### Financing

The study was funded by Russian Science Foundation (grant №24-45-10014).

### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Работа проведена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом (выписка № 3/274, протокол № 23 от 28.09.22).

### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, 2013 edition. The work was carried out in the Laboratory of Molecular Oncology of the Federal State Budgetary Institution, the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The local ethical committee approved the work (statement No. 3/274, protocol No. 23 dated 28/09/22).

### Участие авторов

Михеев Д.В., Имянитов Е.Н. — концепция и дизайн исследования;

Чернякова А.П., Асадулаева К.А., Михеев Д.В. — сбор и обработка клинического материала;

Иевлева А.Г., Никитина А.С., Митюшклина Н.В., Тюрин В.И. — молекулярно-генетический анализ;

Михеев Д.В., Иевлева А.Г. — анализ результатов, подготовка и редактирование рукописи.

### Authors' contribution

Mikheev D.V., Imyanitov E.N. — study conception and design;

Chernyakova A.P., Asadulaeva K.A., Mikheev D.V. — collection and processing of clinical material;

Iyevleva A.G., Nikitina A.S., Mitiushkina N.V., Tyurin V.I. — molecular-genetic analysis;

Mikheev D.V., Iyevleva A.G. — data interpretation, manuscript preparation and editing.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoshikawa S., Kukimoto-Niino M., Parker L., et al. Structural basis for the altered drug sensitivities of non-small cell lung cancer-associated mutants of human epidermal growth factor receptor. *Oncogene*. 2013; 32(1): 27-38.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.21>.
2. Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020; 61: 167-179.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015>.
3. Li K., Yang M., Liang N., Li S. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). *Oncol Rep.* 2017; 37(3): 1347-1358.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5409>.
4. Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(48): 78985-78993.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
5. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(8): 473-481.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.104>.
6. Zwierenga F., van Veggel B.A.M.H., van den Berg A., et al. A comprehensive overview of the heterogeneity of EGFR exon 20 variants in NSCLC and (pre)clinical activity to currently available treatments. *Cancer Treat Rev.* 2023; 120(Sep): 102628.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102628>.
7. Ou S.H.I., Prawitz T., Lin H.M., et al. Efficacy of mobocertinib and amivantamab in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertions previously treated with platinum-based chemotherapy: an indirect treatment comparison. *Clin Lung Cancer.* 2024; 25(3): e145-e152. e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.11.011>.
8. Borgeaud M., Parikh K., Banna G.L., et al. Unveiling the landscape of uncommon EGFR mutations in NSCLC-A systematic review. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(7): 973-83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.016>.
9. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., et al. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30(3): 686.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0686-5>.
10. Hou J., Li H., Ma S., et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomark Res.* 2022; 10(1): 21.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00372-6>.
11. Beau-Faller M., Pencreach E., Leduc C., et al. Independent prognostic value of ultra-sensitive quantification of tumor pre-treatment T790M subclones in EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by first/second generation TKI, depends on variant allele frequency (VAF): Results of the French cooperative thoracic intergroup (IFCT) biomarkers France project. *Lung Cancer.* 2020; 140: 19-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.013>.
12. Matsumoto Y., Kawaguchi T., Watanabe M., et al. Prognostic impact of pretreatment T790M mutation on outcomes for patients with resected, EGFR-mutated, non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 775.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09869-7>.
13. Chen Z., Feng J., Saldivar J.S., et al. EGFR somatic doublets in lung cancer are frequent and generally arise from a pair of driver mutations uncommonly seen as singlet mu-

- tations: one-third of doublets occur at five pairs of amino acids. *Oncogene*. 2008; 27(31): 4336-4343.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.71>.
14. Yavuz B.R., Tsai C.J., Nussinov R., Tuncbag N. Pan-cancer clinical impact of latent drivers from double mutations. *Commun Biol*. 2023; 6(1): 202.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04519-5>.
  15. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
  16. Wu S.G., Chang Y.L., Yu C.J., et al. Lung adenocarcinoma patients of young age have lower EGFR mutation rate and poorer efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *ERJ open Res*. 2017; 3(3).-DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2016>.
  17. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., et al. Distribution of EGFR mutations in 10,607 Russian patients with lung cancer. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20(4): 401-406.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0213-4>.
  18. Morita C., Yoshida T., Shirasawa M., et al. Clinical characteristics of advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertions. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 18762.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98275-3>.
  19. Wang T., Cao J., Song Q., et al. Structure-based classification of EGFR mutations in operable pre-invasive and invasive non-small cell lung cancer: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*. 2022; 14(9): 3508-3516.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1054>.
- Поступила в редакцию / Received / 03.07.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.07.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дмитрий Владимирович Михеев / Dmitry V. Mikheev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7100-8235>, SPIN: 6381-1614.

Александра Павловна Чернякова / Alexandra P. Chernyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0209-3410>, SPIN: 7316-5597.

Наталья Владимировна Митюшкина / Natalya V. Mitiushkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>, SPIN: 3304-2513.

Владислав Ильич Тюрин / Vladislav I. Tyurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, SPIN: 2446-9691.

Алиса Сергеевна Никитина / Alisa S. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9860-0771>.

Каримат Амирхановна Асадулаева / Karimat A. Asadulaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-6306>.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

