

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова  
Минздрава России  
(Санкт-Петербург, Россия)

<sup>3</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова  
(Санкт-Петербург, Россия)

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦОДНК У БОЛЬНЫХ НМРЛ, АКТИВИРУЮЩИХ МУТАЦИЙ EGFR

Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,3</sup>, Н.М. Волков<sup>1</sup>, А.С. Жабина<sup>1,2</sup>, М.Л. Степанова<sup>1</sup>,  
Н.А. Рысев<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>, А.В. Мыслик<sup>1</sup>, Е.В. Артемьева<sup>1</sup>,  
Н.Х. Абдулоева<sup>1</sup>, В.В. Егоренков<sup>1</sup>, В.М. Моисеенко<sup>1</sup>

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LONGITUDINAL EVALUATION ON EGFR MUTANT CTDNA DURING TKI TREATMENT IN NSCLC

**Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,3</sup>**

Доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий отделением химиотерапии,  
Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический); научный сотрудник,  
научный отдел инновационных  
методов терапевтической онкологии и  
реабилитации, НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова Минздрава России;  
профессор, кафедра онкологии,  
Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова.  
197758, Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А.  
E-mail: moiseenkofov@gmail.com.

**Н.М. Волков<sup>1</sup>**

Кандидат медицинских наук,  
начальник отделений  
химиотерапевтического и  
радиотерапевтического профиля.  
E-mail: volkovnm@gmail.com.

**А.С. Жабина<sup>1,2</sup>**

Кандидат медицинских наук,  
врач отделения химиотерапии,  
Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр  
специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический); научный сотрудник,  
научный отдел инновационных методов  
терапевтической онкологии  
и реабилитации, НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова Минздрава России.  
E-mail: albina\_zhabina@inbox.ru.

**М.Л. Степанова<sup>1</sup>**

Научный сотрудник научного отдела.  
E-mail: stepanova100992@mail.ru.

**F.V. Moiseenko<sup>1,2,3</sup>**

Doctor of Medicine, Associate Professor,  
Head of the Chemotherapy,  
St. Petersburg Clinical Research and  
Practical Center of Specialized Types for  
Medical Care (Oncological);  
Researcher, Department of Innovative  
Methods of Therapeutic Oncology and  
Rehabilitation,  
N.N. Petrov National Medical Research  
Center of Oncology;  
Professor of the Department of Oncology,  
North-Western State Medical University  
named after I.I. Mechnikov.  
197758, St. Petersburg, pos. Pesochnyi,  
Leningradskaya ul., 68A.  
E-mail: moiseenkofov@gmail.com.

**N.M. Volkov<sup>1</sup>**

Candidate of Medicine,  
Head of Chemotherapy and Radiotherapy  
Departments unit.  
E-mail: volkovnm@gmail.com.

**A.S. Zhabina<sup>1,2</sup>**

Candidate of Medicine,  
Physician of Chemotherapy Department,  
St. Petersburg Clinical Research and  
Practical Center of Specialized Types for  
Medical Care (Oncological);  
Researcher,  
Department of Innovative Methods of  
Therapeutic Oncology and Rehabilitation,  
N.N. Petrov National Medical Research  
Center of Oncology.  
E-mail: albina\_zhabina@inbox.ru.

**M.L. Stepanova<sup>1</sup>**

Researcher of Scientific Department.  
E-mail: stepanova100992@mail.ru.

**N.A. Rjsev<sup>1</sup>**

Head of Pathology Department.  
E-mail: v.a.beinstein@gmail.com.

Н.А. Рысев<sup>1</sup>

Врач паталогоанатомического отделения.  
E-mail: v.a.beinstein@gmail.com.

В.В. Клименко<sup>1</sup>

Научный сотрудник научного отдела.

А.В. Мыслик<sup>1</sup>

Врач амбулаторно-консультативного отделения.  
E-mail: Myslik1986@mail.ru.

Е.В. Артемьева<sup>1</sup>

Врач отделения химиотерапии.  
E-mail: Mukbina\_ev@mail.ru.

Н.Х. Абдулова<sup>1</sup>

Кандидат медицинских наук,  
заведующая амбулаторно-консультативным отделением.  
E-mail: Abduloeva-n@mail.ru.

В.В. Егоренков<sup>1</sup>

Кандидат медицинских наук,  
заместитель директора по хирургическому лечению.  
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru.

В.М. Моисеенко<sup>1</sup>

Доктор медицинских наук, профессор, директор.  
E-mail: moiseyenko@gmail.com.

E.V. Klimentko<sup>1</sup>

Researcher of Scientific Department.

A.V. Myslik<sup>1</sup>

Head of Ambulatory Department.  
E-mail: Myslik1986@mail.ru.

E.V. Artemieva<sup>1</sup>

Physician of Chemotherapy Department.  
E-mail: Mukbina\_ev@mail.ru.

N.H. Abduloeva<sup>1</sup>

Candidate of Medicine,  
Head of Ambulatory Department.  
E-mail: Abduloeva-n@mail.ru.

V.V. Egorenkov<sup>1</sup>

Candidate of Medicine,  
Deputy Director for Surgical Treatment.  
E-mail: v.egorenkov@inbox.ru.

V.M. Moiseyenko<sup>1</sup>

Doctor of Medicine, Professor,  
Director of St. Petersburg Clinical Research  
and Practical Center of Specialized Types  
for Medical Care  
(Oncological).  
E-mail: moiseyenko@gmail.com.

Определение мутаций EGFR в опухолевой ткани является золотым стандартом для назначения терапии ИТК. Однако эффект терапии, длительность ответа и выживаемость даже у больных со сходным молекулярным профилем будут различны. Мы провели проспективное клиническое исследование прогностического значения цДНК с мутацией EGFR у больных аденокарциномой легкого, получающих ИТК в качестве лечения первой линии.

**Материалы и методы:** в исследование включено 122 пациента аденокарциномой легкого с наличием мутации EGFR, которым выполнялось определение цДНК до начала терапии.

У всех пациентов была первичная опухолевая ткань и соответствующие образцы плазмы, 99 из них проводилась оценка цДНК в динамике через 2 месяца.

**Результаты:** в 32/99 образцах, взятых перед началом терапии ИТК и через 2 месяца терапии, цДНК не была выявлена (группа 1). У 67/99 больных выявлена цДНК до начала лекарственной терапии. У 42/67 (62,7%) цДНК не обнаружена в плазме крови через 2 месяца терапии (группа 2), а сохранение цДНК на фоне терапии выявлено у 25/67 (37,3%) (группа 3). ОВ была достоверно выше в группе с отсутствием цДНК по сравнению с группой, где цДНК определялась перед началом терапии (56,2 месяцев против 15,4 месяца,  $p < 0,000$ ). Объективный ответ был достоверно выше в 1-ой и 2-ой группах по сравнению с 3-ей группой (50% и 66,7% против 28,0%,  $p = 0,002$ ). ВВП была также выше в 1 и 2 группах по сравнению с 3-ей (24,1 месяца и 19,0 месяцев против 10,3 месяцев,  $p = 0,003$ ).

**Выводы:** отсутствие мутаций EGFR в цДНК до начала лечения и исчезновение мутаций через 2 месяца терапии характеризует группу с благоприятным прогнозом течения заболевания. Целесообразность интенсификации лечения для больных с неблагоприятным прогнозом требует исследования в рандомизированном исследовании.

**Ключевые слова:** мутации, EGFR, опухоль, цДНК, терапия.

Detection of EGFR mutations in tumor tissue is the gold standard for prescribing tyrosine kinase inhibitor therapy. However even in the same molecularly defined population effect of the treatment, response duration and survival might differ significantly. We did a prospective clinical trial to assess ctDNA-based EGFR mutations as a prognostic marker for patients with lung adenocarcinoma receiving TKI as first-line treatment.

**Materials and methods.** A total of 122 patients with lung adenocarcinoma had EGFR mutations in tumor tissue. The determination of ctDNA was performed before the start of therapy. The determination of ctDNA after 2 months of the therapy was performed for 99 patients.

**Results.** In 32/99 samples taken before the start of TKI therapy and after 2 months of therapy, no ctDNA was detected (group 1). In 67/99 patients, ctDNA was detected before the start of drug therapy: in 42/67 (62,7%) ctDNA was not detected in blood after 2 months of therapy (group 2), in 25/67 (37,3%) patient ctDNA was detected in blood during therapy (group 3).

Survival was significantly higher in the group with no ctDNA compared to the group where the ctDNA was determined before starting therapy (56,2 months vs 15,4 months,  $p < 0,000$ ).

The objective response was significantly higher in the 1st and 2nd groups compared to the 3rd group (50% and 66,7% vs 28,0%,  $p = 0,002$ ). PFS was also higher in groups 1 and 2 compared to groups 3 (24,1 months and 19,0 months vs 10,3 months,  $p = 0,003$ ).

**Conclusions.** The absence of EGFR mutated ctDNA at baseline and clearance after 2 months of TKI therapy defines a group with the best prognosis.

**Keywords:** mutations, EGFR, tumor, ctDNA, therapy.

## Введение

Эффективность таргетной терапии была показана во множестве клинических исследований у больных с НМРЛ, ассоциированных с наличием EGFR мутации [1–5]. На текущий момент терапия ИТК назначается всем пациентам с распространенным НМРЛ при наличии мутации EGFR [6]. Однако эффективность терапии: объективный ответ, его длительность и общая выживаемость могут значительно отличаться [7, 8]. Во многих клинических исследованиях проводилось изучение разнообразных факторов, которые могли бы влиять на эти параметры. Чувствительность к ИТК отличалась в зависимости от наличия мутации в ex19del или ex21, общего соматического статуса, уровня опухолевой нагрузки [9, 10]. Тем не менее, нет убедительных доказательств, которые могли бы повлиять на выбор терапии ИТК в зависимости от дополнительных факторов.

Выявить цодНК до начала терапии удается у 80% пациентов, что коррелирует с выживаемостью на фоне терапии ИТК, и возможно связано с высокой опухолевой нагрузкой [11]. Стоит отметить, что цодНК в плазме крови в различные временные интервалы (от 3 недель до 2 месяцев) также коррелирует с выживаемостью пациентов [12, 13]. Таким образом, всех пациентов можно разделить на 3 прогностические группы: группа без цодНК перед началом терапии, те, у кого цодНК не определялась на фоне проводимой терапии, и те, у кого сохранялась цодНК, несмотря на терапию ИТК. В нашем исследовании было проведено сравнение прогностических групп между собой на основе опыта одного центра (ГБУЗ КНПЦСВМП).

## Материалы и методы

Наша работа представляет собой проспективное когортное исследование динамического определения мутаций EGFR до лечения и через 2 месяца с помощью метода «жидкостной» биопсии. Основной целью исследования было изучение прогностического значения цодНК для метастатического EGFR – ассоциированного НМРЛ. Вторичной целью работы была оценка связи между клиническими характеристиками пациентов и особенностями детекции цодНК в исходном состоянии и через 2 месяца на фоне терапии ИТК, а также определение чувствительности данного метода.

Оценка эффективности лечения проводилась с помощью критериев RECIST 1.1. Эффективность

лечения оценивалась каждые 6–8 недель с помощью КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, по показаниям выполнялось МРТ головного мозга.

Выживаемость без прогрессирования подразумевала время от начала лечения ИТК до прогрессирования заболевания. При бессимптомном прогрессировании пациентам было рекомендовано продолжить первую линию ИТК. Общая выживаемость определялась как время от начала первой линии терапии до смерти или последнего контакта с пациентом.

## Исследуемая популяция

В исследование включены больные НМРЛ в период с ноября 2017 по декабрь 2019 года, проходившее лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Все пациенты были старше 18 лет и имели гистологически верифицированный, EGFR-ассоциированный НМРЛ. До начала исследования у всех пациентов было получено информированное согласие. Забор крови для исследования цодНК производился до начала лечения и далее каждые 2 месяца терапии на визитах оценки эффекта. Для анализа основных клинических характеристик использована информация, полученная из первичной медицинской документации.

Пациенты, включенные в исследование, получали терапию ИТК в стандартном режиме, в дозах, рекомендованных к применению. Пациенты наблюдались на всем протяжении лекарственной терапии до смерти или отказа от дальнейших контактов с персоналом центра.

## Молекулярно-генетическое тестирование

Для анализа на наличие мутации в вакуумные пробирки Improvacuter с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) отбирали образцы цельной крови объемом 8–10 мл. Далее образец центрифугировался в течение 10 минут при 3000 об/мин., после чего в эппендорф переносили не менее 2 мл отделенной плазмы и выдерживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для выделения цодНК был использован Cobas® cfDNA в соответствии с протоколом производителя. Мутационный тест Cobas® EGFR (тест v2) представляет собой ПЦР-тест для качественного обнаружения EGFR.

Согласно литературным данным, ложноотрицательный результат выявления цоДНК при применении данного метода Cobas® EGFR наблюдался в определенном диапазоне соотношений разведения (от 1:20 до 1:50) – что рассматривалось как исчезновение цоДНК(14).

## Результаты

В наше исследование включено 1050 пациентов НМРЛ. У 450/1050 была выявлена аденокарцинома, и из них у 122 – мутация в гене EGFR.

Распределение по полу было следующим: женщины – 99/145 (81,1%), мужчины – 23/122 (18,9%). Средний возраст составил 65 (мин. 35 – макс. 85) лет. Молекулярно-генетический профиль был представлен следующими мутациями: ex19del – 88/122 (72,1%), L858 – 32/122 (25,2%), другие – 2/122 (1,7%).

Мы провели оценку связи между наличием EGFR мутации в ткани опухоли и плазме крови. Только в

плазме мутация выявлена в 3 образцах (2,5%). У этих пациентов гистологический материал был получен на фоне терапии ИТК, ввиду невозможности проведения стандартной биопсии перед началом лечения. У 119 больных (97,5%) мутация EGFR была выявлена в опухолевом материале, полученном при выполнении рутинной биопсии. Мутация EGFR цоДНК была обнаружена в 67/99 (67,7%) образцах плазмы, а отрицательный результат в 32 образцах (32,3%).

Проведена оценка зависимости цоДНК с полом ( $p=0,092$ ), типом мутации ( $p=0,21$ ), ECOG ( $p=0,091$ ), наличием метастазов в головном мозге ( $p=0,12$ ), видом терапии: 1, 2, 3 поколение ИТК ( $p=0,24$ ). Статистически значимой зависимости не выявлено.

В нашем исследовании было показано, что чувствительность метода составляет 69%, специфичность 95%, прогностический положительный результат 98,7%, прогностический отрицательный результат 91,1%.

Таблица 1.

*Клиническая характеристика больных EGFR мутированным НМРЛ, включенных в исследование*

	Группа 1. Нет цоДНК до начала терапии и нет через 2 мес. (n=32)	Группа 2. Наличие цоДНК до начала терапии и отсутствие через 2 мес. (n=42)	Группа 3. Сохранение цоДНК через 2 мес. (n=25)	P	Общее
<b>Пол</b>					
Мужской	7(21,9%)	7(16,7%)	6(24,0%)		20(20,2%)
<b>Статус курения</b>					
Курившие когда-либо	2(6,3%)	3(7,2%)	2(6,4%)		7(7,1%)
<b>ECOG</b>				<b>0,007</b>	
0/1	30(93,8%)	34(81,0%)	15(60,0%)		79(79,8%)
2/3	2(6,3%)	8(19,0%)	10(40,0%)		20(20,2%)
<b>Количество очагов поражения</b>				<b>0,008</b>	
1	23(71,9%)	25(59,5%)	9(36,0%)		57(57,6%)
2	4(12,5%)	8(19,0%)	8(32,0%)		20(20,2%)
3<	5(15,6%)	9(21,4%)	8(32,0%)		22(22,2%)
<b>Метастазы в головном мозге</b>				<b>0,047</b>	
До начала терапии ИТК	4(12,5%)	6(14,3%)	9(36,0%)		19(19,2%)
<b>EGFR мутации</b>				<b>0,153</b>	
Ex19del	21(65,6%)	33(78,6%)	12(48,0%)		66(66,7%)
L858R	10(31,3%)	8(19,0%)	12(48,0%)		30(30,3%)
Другие	1(3,1%)	1(2,4%)	1(4,0%)		3(3,0%)



Также в работе проанализировали образцы крови 99 пациентов с распространенным НМРЛ EGFR+, которые получали терапию зарегистрированными ИТК любого поколения.

По данным оценки плазмы крови на наличие цоДНК мы разделили пациентов на следующие группы:

1 группа – пациенты без выявленной цоДНК до начала терапии (n=32);

2 группа – пациенты с наличием мутации цоДНК до начала терапии и без выявления через 2 месяца терапии (n=42);

3 группа – пациенты с наличием цоДНК до начала терапии и через 2 месяца цоДНК (n=25).

Клинические характеристики представлены в таблице 1.

Данные клинической эффективности представлены в таблице 2. Частота объективных ответов для всех включенных пациентов составила 51,5% (4/99 (4%) – полный ответ, 47,5% – частичный регресс). Стабилизация заболевания была зафиксирована в 41,1%, а прогрессирование заболевания в 3% (3/99). Медиана ВВП во всей группе составила 17,8 месяцев (95% ДИ 13,7–21,9).

В 32/99 образцах, взятых перед началом терапии ИТК и через 2 месяца терапии, цоДНК не была выявлена (группа 1). У 67/99 больных выявлена цоДНК до начала лекарственной терапии: у 42/67 (62,7%) цоДНК не обнаружена в плазме крови через 2 месяца терапии (группа 2), а сохранение цоДНК на фоне терапии выявлено у 25/67 (37,3%) (группа 3).

Результаты лечения в зависимости от статуса цоДНК представлены в таблице 3. Объективный ответ был достоверно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой (50% и 66,7% против 28,0%,  $p=0,002$ ). ВВП была также выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й (24,1 месяца и 19,0 месяцев против 10,3 месяца,  $p=0,003$ ). Интересным фактом явилось то, что разницы в ВВП не было выявлено между группами 1 и 2 ( $p=0,395$ ). При однофакторном анализе других факторов, влияющих на ВВП, выявлено не было (пол ( $p=0,234$ ), тип мутации ex19del против L858R ( $p=0,790$ ), поколение ИТК: I против II ( $p=0,138$ ), II против III ( $p=0,953$ ) и I против III ( $p=0,468$ )).

Медиана времени наблюдения на момент публикации данных составила 21,7 месяца (95% ДИ 18,6–24,8). ОВ была достоверно выше в группе с отсутствием цоДНК по сравнению с группой, где цоДНК определялась перед началом терапии (56,2 месяца против 15,4 месяца,  $p<0,000$ ), группе 2 и 3 (не достигнута против 15,4 месяца,  $p<0,000$ ). В тоже время не было никакой разницы в медиане ОВ между 1 и 2 группой ( $p=0,172$ ).

У 49/99 пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания на первой линии ИТК. Значительная часть среди этих пациентов получала или локальную терапию при олигопрогрессировании, без влияния на ОВ ( $p=0,083$ ), или лечение тем

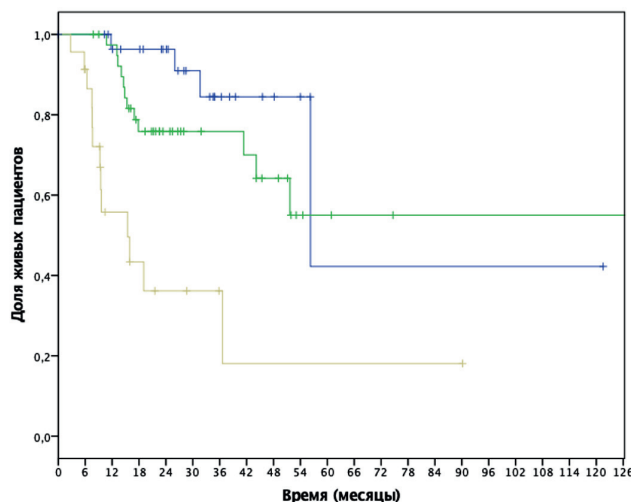


Рис. 1. Общая выживаемость НМРЛ с наличием мутации EGFR на фоне терапии ИТК, стратифицированные по данным цоДНК: 1 группа (синий) 56,2 месяца (95% ДИ 21,794–90,673), 2 группа (зеленый) не достигнута, 3 группа (желтый) – 15,4 месяца (95% ДИ 3,932–26,935)

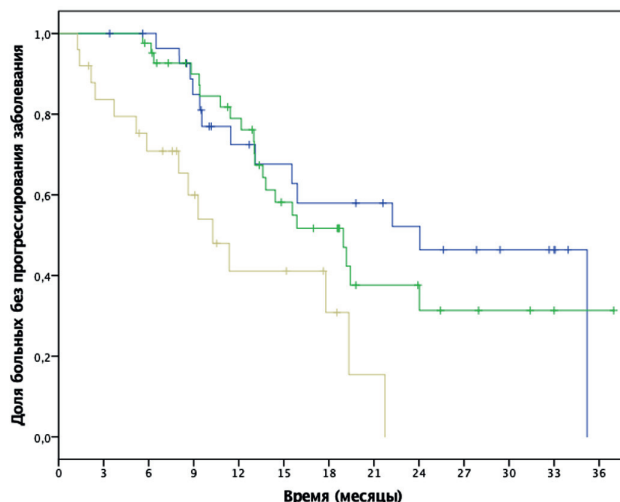


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных НМРЛ с наличием EGFR мутации, стратифицированные по данным цоДНК: 1-я группа (синий) – 24,1 месяца (95% ЛВ 16,8–31,3), 2-я группа (зеленый) – 19,0 месяца (95% ДИ 13,7–24,2), группа 3-я (желтая) – 10,3 месяца (95% ДИ 7,0–13,5)

же самым ИТК с положительным влиянием на ОВ ( $p=0,007$ ). Также проведен подгрупповой анализ по статусу цоДНК. При стратификации пациентов по 2-х месячному статусу цоДНК (отрицательный против положительного) наблюдалось достоверное влияние местного лечения на фоне ИТК на ОВ в 1-й группе ( $p=0,004$ ) и 3-й группе ( $p=0,001$ ), в то время как во 2-й группе различий не было. На фоне терапии ИТК без прогрессирования заболевания наблюдалась обратная картина, более высокая выживаемость отмечалась у пациентов во 2-й группе ( $p=0,002$ ) и без различий в 1-й группе ( $p=0,728$ ) и 3-й ( $p=0,019$ ).

Таблица 2.

**Результаты лечения в зависимости от наличия цоДНК на разных этапах терапии**

	Группа 1. Нет цоДНК до начала терапии и нет через 2 мес. (n=32)	Группа 2. Наличие цоДНК до начала терапии и отсутствие через 2 мес. (n=42)	Группа 3. Сохранение цоДНК через 2 мес. (n=25)	Общее
<b>Препарат</b>				
Эрлотиниб/ гефитиниб	28(84,8%)	38(90,5%)	21(84,0%)	87(88,0%)
Афатиниб	4(12,2%)	3(7,1%)	3(12,0%)	10(10,0%)
Осимертиниб	0	1(2,4%)	1(4,0%)	2(2,0%)
<b>Объективный ответ</b>				
ЧОО	16(50%)	28(66,7%)	7(28,0%)	51(51,5%)
Полный регресс	3(9,4%)	1(2,4%)	0(0%)	4(4,0%)
Частичный регресс	13(40,6%)	27(64,3%)	7(28,0%)	47(47,5%)
Стабилизация заболевания	12(37,5%)	14(33,3%)	15(60,0%)	41(41,4%)
Прогрессирование заболевание	0	0	3(12,0%)	3(3,0%)
Не оценено	4(12,5%)	0	0	4(4,0%)
Контроль заболевания	28(87,5%)	42(100%)	22(88%)	92(93%)
<b>ВВП (мес.)</b>	24,07(16,8–31,3)	19,0(13,7–24,2)	10,3(7,0–13,5)	17,8(13,7–21,9)
<b>ОВ (мес.)</b>	56,233(95%CI 21,794–90,673)	NA	15,433(95%CI 3,932–26,935)	56,233

Таблица 3.

**Характеристика особенностей лечения больных с прогрессированием болезни на фоне ИТК**

	Группа 1. Нет цоДНК до начала тера- пии и нет через 2 мес. (n=32)	Группа 2. Наличие цоДНК до начала терапии и отсутствие через 2 мес. (n=42)	Группа 3. Сохранение цоДНК через 2 мес. (n=25)	Total (n=99)
<b>Прогрессирование на фоне ИТК</b>	13(44,8%)	21(50,0%)	15(60,0%)	49(49,5%)
Локальное лечение	10/13	16/21	5/15	31(63,3%)
Продолжение ИТ после прогрессирования	8/13	12/21	6/15	26(57,8%)
цоДНК T790M+	1/13	11/21	5/15	
блок T790M+	2/13	12/21	6/15	

**Обсуждение результатов**

Мы провели определение цоДНК до начала терапии ИТК и через 2 месяца после начала терапии у 99 пациентов НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR, получавших терапию ИТК разными поколениями. В нашем исследовании удалось показать статистические и клинические различия в ВВП между груп-

пами пациентов в зависимости от колебания цоДНК ( $p=0,003$ ). Так, пациенты с отсутствием мутации через 2 месяца от начала терапии не имели различий в медиане ВВП по сравнению с группой пациентов, у которых цоДНК не была выявлена до начала терапии. Кроме того, больных из групп, у которых до терапии

цодНК не обнаружена и с исчезновением мутации через 2 месяца (группы 1+2) продемонстрировали более длительную медиану ОБ по сравнению с группой пациентов, у которых цодНК сохранялась через 2 месяца терапии (группа 3) ( $p < 0,000$ ). Важно, что медиана ОБ не различалась между 1-й и 2-й группами ( $p = 0,172$ ).

В исследовании AURA3 была продемонстрирована корреляция между детекцией цодНК и объемом опухолевого поражения. Эти результаты могут быть применимы к пациентам, ранее не получавшим терапию ИТК. Комплексный анализ цодНК, проведенный в III фазе изучения осимертиниба в первой линии (FLAURA), продемонстрировал лучший прогноз как для стандартного лечения ИТК первого поколения, так и для осимертиниба в группе, в которой не определялась цодНК до начала лечения [Gray, 2019 #59]. Наши результаты сравнимы с результатами крупных рандомизированных исследований, подтверждают их выводы: в группах 1+2 медиана ВБВ была выше (24,1 месяца), что может быть связано с меньшим опухолевым объемом [1–5]. В нашем исследовании мы отметили статистически значимую разницу как медианы ВБП (24,1 месяца против 15,6 месяца,  $p = 0,108$ ), так и медианы ОБ (56,2 месяца против 51,7 месяца,  $p = 0,012$ ) в группах с отсутствием цодНК до начала лечения и исчезновением цодНК через 2 месяца против группы с сохранением цодНК на фоне лечения.

Ранее было продемонстрировано, что пациенты с исчезновением цодНК на фоне терапии ИТК имеют более благоприятный прогноз [15, 16]. Мы наблюдали ту же картину, в зависимости от наличия/отсутствия цодНК медиана ВБП составила 19,0 месяца против 10,3 месяца ( $p = 0,006$ ) соответственно. Важно, что в рамках нашего исследования удалось показать, что показатели выживаемости статистически не различаются у пациентов с отсутствием цодНК до начала лечения и при ее исчезновении через 2 месяца терапии ИТК ( $p = 0,530$ ). Это может быть лабораторным инструментом для отбора пациентов с соответствующим прогнозом на монотерапию ТК1.

Несмотря на небольшой размер выборки пациентов, нерандомизированный характер исследования, некоторые выводы, сделанные на основе анализа подгрупп, кажутся интуитивно правильными. Учитывая улучшение показателей выживаемости у пациентов с олигопрогрессированием (без детекции цодНК) на фоне продолжения терапии, можно подтвердить теоретическую идею о подавлении первичных, устойчивых к терапии ИТК клонов с помощью лучевой терапии.

Исходя из полученных данных, в течение первых 2 месяцев мы можем выделить группу пациентов с благоприятным прогнозом на фоне терапии ИТК. Вероятнее всего группа с плохим прогнозом нуждается в интенсификации лечения с добавлением химиотерапии или ингибиторов ангиогенеза, лучевой терапии или перехода на ИТК третьего поколения.

## Список литературы

1. *Abn M., Han J., Tsai C., Delmonte A., Hsia T., Laskin J., Kim S., He Y., Hida T., Maemondo M., Kato T., Jenkins S., Markovets A., Thress K., Mok T.* OA 10.01 Detection of EGFR mutations from plasma ctDNA in the osimertinib Phase III trial (AURA3): comparison of three plasma assays // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2017. – Vol. 12, № 11/01. – P. S1771.
2. *Han A.L., Kim H.R., Choi K.H., Hwang K.E., Zhu M., Huang Y., Wu M., Lee Y.J., Park M.C., Cho J.H., Park D.S.* Comparison of cobas EGFR Mutation Test v2 and PANAMutyper-R-EGFR for Detection and Semi-Quantification of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Plasma and Pleural Effusion Supernatant // *Ann Lab Med*. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 478–487.
3. *Mok T., Wu Y.L., Lee J.S., Yu C.J., Sriuranpong V., Sandoval-Tan J., Ladrera G., Thongprasert S., Srimuninnimit V., Liao M., Zhu Y., Zhou C., Fuerte F., Margono B., Wen W., Tsai J., Truman M., Klughammer B., Shames D.S., Wu L.* Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy // *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21, № 14. – P. 3196–203.
4. *Mok T.S., Cheng Y., Zhou X., Lee K.H., Nakagawa K., Niho S., Lee M., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M.R., Pluzanski A., Sbar E.I., Wang T., White J.L., Wu Y.L.* Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, № 22. – P. 2244–2250.
5. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chiu D.T., Saijo N., Sumpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361, № 10. – P. 947–57.
6. *Park K., Tan E.H., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Yang J.C., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S.W., Laskin J., Kim D.W., Arvis C.D., Kolbeck K., Laurie S.A., Tsai C.M., Shabidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 577–89.
7. *Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J.,*



Munoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L., Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de P.-C., Associazione Italiana Oncologia T. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 239–46.

8. Schuler M., Paz-Ares L., Sequist L.V., Hirsh V., Lee K.H., Wu Y.L., Lu S., Zhou C., Feng J., Ellis S.H., Samuelsen C.H., Tang W., Marten A., Ehrnrooth E., Park K., Yang J.C. First-line afatinib for advanced EGFR+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials // *Lung Cancer.* – 2019. – Vol. 133. – P. 10–19.

9. Singhi E.K., Horn L., Sequist L.V., Heymach J., Langer C.J. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ ALK-Rearranged Populations // *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* – 2019. – № 39. – P. e187–e197.

10. Soria J.C., Obe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenkov Y., Ramalingam S.S., Investigators F. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, № 2. – P. 113–125.

11. Thress K., Markovets A., Barrett C., Chmielecki J., Goldberg S., Shepherd F., Vowler S., Oxnard G. Complete clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial // *Journal of Clinical Oncology.* – 2017. – Vol. 35. – P. 9018.

12. Wang Z., Cheng Y., An T., Gao H., Wang K., Zhou Q., Hu Y., Song Y., Ding C., Peng F., Liang L., Hu Y., Huang C., Zhou C., Shi Y., Zhang L., Ye X., Zhang M., Chuai S., Zhu G., Hu J., Wu Y.L., Wang J. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial // *Lancet Respir Med.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 681–690.

13. Wei Y.F., Huang W.T., Liu T.C., Shieh J.M., Chian C.F., Wu M.F., Chang C.C., Lin C.H., Ko J.C., Lin C.M., Hsia T.C. Factors associated with improvement in symptoms and quality of life for first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer – A multicenter prospective SMILE study // *J Cancer.* – 2019. – Vol. 10, № 17. – P. 4151–4158.

14. Yamanaka Y., Seki Y., Ishikawa T., Kuwano K. Long-lasting response to afatinib that persisted after treatment discontinuation in a case of EGFR-mutated lung adenocarcinoma // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12, № 1.

15. Zhang B., Wang S., Qian J., Yang W., Qian F., Lu J., Zhang Y., Qiao R., Han B. 140PD Complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and responses to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced lung adenocarcinomas // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. S82.

16. Zhou C., Imamura F., Cheng Y., Okamoto I., Cho B.C., Lin M.C., Majem M., Gautschi O., Gray J.E., Boyer M.J., Chmielecki J., Hartmaier R., Bulusu K., Barrett J.C., Hodge R., Saggese M., McKeown A., Ramalingam S.S. Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Vol. 37, № 15\_suppl. – P. 9020.

## References

1. Abn M., Han J., Tsai C., Delmonte A., Hsia T., Laskin J., Kim S., He Y., Hida T., Maemondo M., Kato T., Jenkins S., Markovets A., Thress K., Mok T. OA 10.01 Detection of EGFR mutations from plasma ctDNA in the osimertinib Phase III trial (AURA3): comparison of three plasma assays. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017; 12: S1771. doi: 10.1002/cncr.32503.

2. Han A.L., Kim H.R., Choi K.H., Hwang K.E., Zhu M., Huang Y., Wu M., Lee Y.J., Park M.C., Cho J.H., Park D.S. Comparison of cobas EGFR Mutation Test v2 and PANAMutyper-R-EGFR for Detection and Semi-Quantification of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Plasma and Pleural Effusion Supernatant. *Ann Lab Med.* 2019; 39(5): 478-87. doi: 10.3343/alm.2019.39.5.478.

3. Mok T., Wu Y.L., Lee J.S., Yu C.J., Sriuranpong V., Sandoval-Tan J., Ladrera G., Thongprasert S., Srimuninnimit V., Liao M., Zhu Y., Zhou C., Fuerte F., Margono B., Wen W., Tsai J., Truman M., Klughammer B., Shames D.S., Wu L. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(14): 3196-203.

4. Mok T.S., Cheng Y., Zhou X., Lee K.H., Nakagawa K., Niho S., Lee M., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M.R., Pluzanski A., Sbar E.I., Wang T., White J.L., Wu Y.L. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2244-50. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994.

5. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947-57.

6. Park K., Tan E.H., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Yang J.C., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S.W., Laskin J., Kim D.W., Arvis C.D., Kolbeck K., Laurie S.A., Tsai C.M., Shabidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer



(LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.

7. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover L., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Munoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L., Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de P.-C., Associazione Italiana Oncologia T. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239-46.

8. Schuler M., Paz-Ares L., Sequist L.V., Hirsch V., Lee K.H., Wu Y.L., Lu S., Zhou C., Feng J., Ellis S.H., Samuelsen C.H., Tang W., Marten A., Ebrunrooth E., Park K., Yang J.C. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. *Lung Cancer.* 2019; 133: 10-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.006.

9. Singhi E.K., Horn L., Sequist L.V., Heymach J., Langer C.J. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ ALK-Rearranged Populations. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2019; 39: e187-e97. doi: 10.1200/EDBK\_237821.

10. Soria J.C., Obe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M., Hodge R., Marotti M., Rukazenzov Y., Ramalingam S.S., Investigators F. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 113-25. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.

11. Thress K., Markovets A., Barrett C., Chmielecki J., Goldberg S., Shepherd F., Vowler S., Oxnard G. Complete clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of outcome on osimertinib in the AURA trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35: 9018.

12. Wang Z., Cheng Y., An T., Gao H., Wang K., Zhou Q., Hu Y., Song Y., Ding C., Peng F., Liang L., Hu Y., Huang C., Zhou C., Shi Y., Zhang L., Ye X., Zhang M., Chuai S., Zhu G., Hu J., Wu Y.L., Wang J. Detection of EGFR mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(9): 681-90.

13. Wei Y.F., Huang W.T., Liu T.C., Shieh J.M., Chian C.F., Wu M.F., Chang C.C., Lin C.H., Ko J.C., Lin C.M., Hsia T.C. Factors associated with improvement in symptoms and quality of life for first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer – A multicenter prospective SMILE study. *J Cancer.* 2019; 10(17): 4151-8.

14. Yamanaka Y., Seki Y., Ishikawa T., Kuwano K. Long-lasting response to afatinib that persisted after treatment discontinuation in a case of EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(1). doi: 10.1136/bcr-2018-227383.

15. Zhang B., Wang S., Qian J., Yang W., Qian F., Lu J., Zhang Y., Qiao R., Han B. 140PD Complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and responses to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced lung adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018; 13(4): S82.

16. Zhou C., Imamura F., Cheng Y., Okamoto I., Cho B.C., Lin M.C., Majem M., Gautschi O., Gray J.E., Boyer M.J., Chmielecki J., Hartmaier R., Bulusu K., Barrett J.C., Hodge R., Saggese M., McKeown A., Ramalingam S.S. Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(15\_suppl): 9020.