

*К.К. Лактионов, А.М. Казаков, К.А. Саранцева, Е.В. Реутова, А.Л. Арзуманян,
Н.М. Москалюк*

Роль жидкостной биопсии в выборе тактики лечения немелкоклеточного рака лёгкого

Федеральное государственное бюджетное учреждение «национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В данной статье описываются потенциальные возможности применения жидкостной биопсии при немелкоклеточном раке лёгкого в качестве метода определения мутационного профиля, а также минимальной резидуальной болезни после радикального хирургического лечения. Описаны преимущества и недостатки данного метода по сравнению с традиционной тканевой биопсией. Представлены потенциальные возможности применения жидкостной биопсии для персонализации лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, жидкостная биопсия, мутационный профиль, минимальная резидуальная болезнь, обзор

Введение

Рак лёгкого является одной из наиболее часто встречаемых злокачественных опухолей. По данным American Cancer Society, рак лёгкого по распространённости в США среди мужчин и женщин занимает второе место, уступая только раку предстательной железы и раку молочной железы соответственно. В Европе же, по данным ВОЗ за 2018 г., рак лёгкого по частоте встречаемости у мужчин (311 843 новых случаев) уступает только раку простаты, а среди женщин (158 196 новых случаев) — раку молочной железы и колоректальному раку¹. Около 80% опухолей лёгкого приходится на немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ). НМРЛ является чрезвычайно гетерогенной группой, в которой обнаруживается множество генетических альтераций (EGFR, ALK/ROS1, BRAF, KRAS и др.), что даёт возможность использовать достаточно широкий спектр таргетной терапии при лечении распространённых форм заболевания [1]. На данный момент «золотым стандартом» для обнаружения мутаций при НМРЛ является молекулярный анализ материала, полученного путём тканевой биопсии, однако данный метод имеет ряд недостатков, а именно: определён-

ный риск, связанный с его выполнением (кровотечение, пневмоторокс и др.), трудность или невозможность проведения повторных биопсий, связанные с соматическим состоянием пациента, локализацией опухоли и др., невозможность в полной мере отразить гетерогенность опухоли, невозможность периодического проведения забора материала для оценки ответа на лечение [2]. В связи с этим, всё больше растёт интерес к перспективному альтернативному методу определения генетических нарушений при большом количестве опухолей, в том числе и при НМРЛ — жидкостной биопсии. Данный метод лишён недостатков, присущих традиционной тканевой биопсии, однако на данный момент не является полноценной его заменой, поскольку не существует чётких стандартов для его проведения и оценки его результатов, что также отражено в клинических рекомендациях по лечению НМРЛ NCCN 2019 г.

Жидкостная биопсия как альтернативный метод определения мутационного профиля опухоли

Жидкостная биопсия — минимально инвазивный метод получения материала для определения генетического паспорта опухоли при помощи циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК), циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), микроРНК и экзосом, тромбоцитов [3, 4]. Наиболее изученным является анализ мутаций в цоДНК и ЦОК, хотя в клинических рекомендациях NCCN в качестве метода определения мутационного профиля отражено использование только цоДНК. На опухолевую ДНК приходится от 0,01 до 90% от всей циркулирующей внеклеточной ДНК, в зависимости от размера опухоли, её васкуляризации, биологических свойств. Опухолевая ДНК попадает в кровоток в результате апоптоза, некроза, фагоцитоза опухолевых клеток, а также в процессе целенаправленного выделения опухолевыми клетками. Время полураспада цоДНК в кровеносном русле составляет от 16 минут до 2,5 часов, что позволяет исполь-

¹ The Global Cancer Observatory — All Rights Reserved — May, 2019

зовать её как биомаркёр, отражающий опухолевую нагрузку «real time» [5]. Исследование циркулирующих опухолевых клеток на данный момент является более дорогостоящим методом, а технология его осуществления нуждается в доработке. Однако, в перспективе, исследование ЦОК позволит не только получать данные о наличии генетических мутаций и приобретении вторичной резистентности, но и судить о метастатическом потенциале опухоли и о возможной диссеминации болезни [6]. Получение данной информации возможно благодаря определению признаков эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) — увеличение агрессивности опухоли, усилением инвазии и метастатического потенциала за счет потери адгезивных свойств, полярности и изменений цитоскелета в ЦОК [7]. Кроме того, в ЦОК также могут быть выявлены маркёры стволовых клеток опухоли (СКО), наличие которых может влиять на резистентность к лечению, и как следствие, на прогноз [6]. Выделение ЦОК в перспективе позволит культивировать данные клетки с последующим иммуногистохимическим анализом экспрессии PD-L1 [8]. Что же касается использования экзосом, микроРНК и тромбоцитов, данные методы в настоящее время находятся в состоянии разработки и работы, посвящённые им, имеют больше исследовательский, нежели прикладной характер.

Определение мутации EGFR

Мутации в гене EGFR характерны для аденокарциномы НМРЛ и ассоциируется с женским полом, отсутствием курения в анамнезе, а также преобладанием у пациентов из Восточной Азии [9]. Наиболее часто встречающимися мутациями EGFR являются делеция в 19 экзоне (около 50%) и замена аргинина на лейцин в 21 экзоне (около 40%). Кроме того, существуют и более редкие мутации, такие как тройная R670W/H835L/L833V в 17 и 21 экзонах, которая также чувствительна к терапии ингибиторами тирозинкиназы [10]. Помимо вышеперечисленных, существуют и мутации, связанные с первичной (de novo) и приобретённой в ходе лечения резистентностью опухоли к таргетной терапии. Мутация T790M чаще всего (около 50% пациентов с мутацией EGFR) выявляется на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы 1-2 поколения и вызывает резистентность к последним, однако может встречаться и de novo в 2-14% случаев, что является неблагоприятным прогностическим фактором, связанным с уменьшением безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [5, 11, 12]. В отличие от T790M, инсерция в 20 экзоне является только de novo мутацией, встречающейся

примерно в 2-14% НМРЛ и характеризуется отсутствием чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы 1, 2, 3 поколения [13]. Все из вышеперечисленных мутаций, как ассоциирующиеся с возможностью применения таргетной терапии, так и придающие опухоли свойства резистентности, можно определить при помощи жидкостной биопсии [14, 15]. Это подтверждается большим количеством работ, в которых группам пациентов проводилась жидкостная биопсия одновременно с биопсией опухолевой ткани до начала лечения для определения конкордантности результатов двух методов, а также чувствительности и специфичности жидкостной биопсии. В качестве примера можно привести два крупных международных исследования: IGNITE и ASSESS, в которых оценивалась жидкостная биопсия на основе определения мутаций EGFR в цоДНК. В исследовании IGNITE было включено 3382 пациентов, из которых 2581 была проведена одновременно жидкостная и тканевая биопсия с оценкой мутации EGFR. Результат исследования — конкордантность двух методов — 80,5%, чувствительность жидкостной биопсии — 46,9%, специфичность — 95,6% [16]. Исследование ASSES включало 1162 пациентов с проведением жидкостной и тканевой биопсии, результат — конкордантность двух методов — 89,1%, чувствительность жидкостной биопсии — 46%, специфичность — 97,4% [17]. Если посмотреть на результаты данных исследований, то можно заметить, что чувствительность жидкостной биопсии в обоих из них ниже 50%, что безусловно мало для диагностического метода. Подгрупповой анализ показал, что чувствительность в различных центрах, участвовавших в данных исследованиях, составляла от 30 до 100%. Такое различие объясняется использованием различных методов детекции мутации EGFR, использовавшихся в различных лабораториях. Наилучшие результаты показало использование Therascreen RGQ на основе ПЦР в реальном времени с использованием зондов Scorpion и технологии ARMS (amplification-refractory mutation system): конкордантность— 95%, чувствительность жидкостной биопсии — 73%, специфичность — 99%, и The Cobas EGFR Mutation Test v2: конкордантность — 96%, чувствительность жидкостной биопсии — 75%, специфичность — 100% [18]. Таким образом, использование оптимальных методов определения мутаций повышает чувствительность, а также влияет на конкордантность результатов жидкостной и тканевой биопсии. Степень конкордантности между жидкостной и тканевой биопсией зависит не только от чувствительности метода детекции, но и от опухолевой нагрузки и распространённости болезни. Так в исследовании Chia-Yu Kuo et al. было показано,

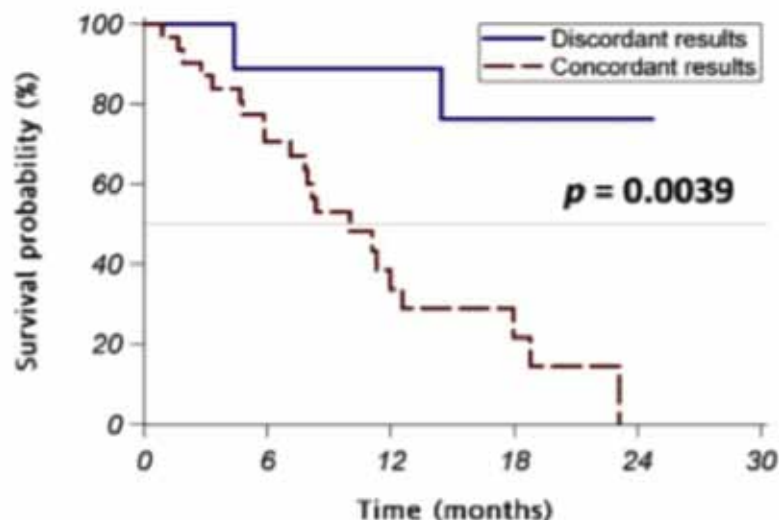


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у пациентов с конкордантными и дискордантными результатами жидкостной и тканевой биопсии, получавшие в 1 линию ингибиторы EGFR [19]

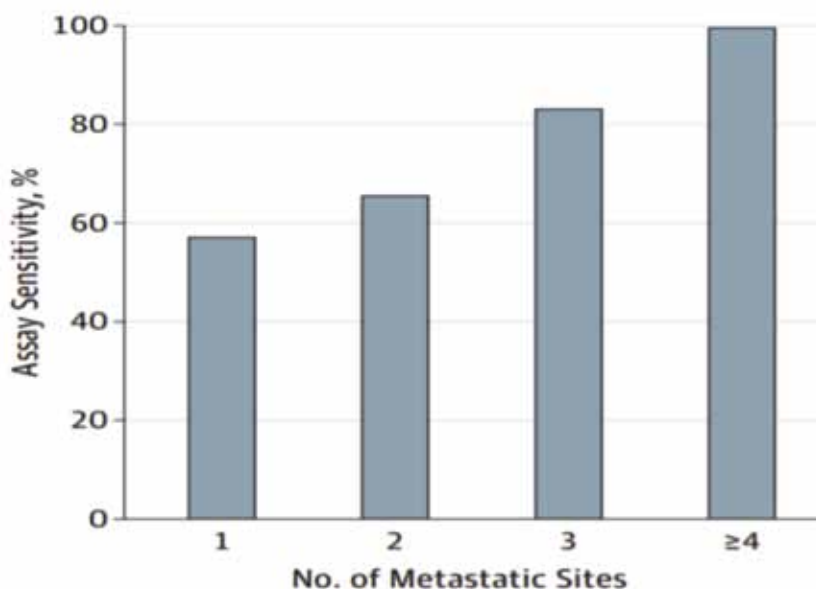


Рис. 2. Чувствительность жидкостной биопсии при определении мутаций в гене EGFR в зависимости от количества метастазов [20]

что у больных с N1-3, отдалёнными метастазами в кости и мозг, а также IV стадией заболевания конкордантность двух методов была значительно выше и составляла 82% в случае N+ и 100% в случае M1. Кроме того конкордантность результатов жидкостной и тканевой биопсии статически значимо коррелировала с ухудшением БРВ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы [19] (рис. 1).

В проспективном исследовании Adrian G. Sacher et al., в которое входили 120 пациентов, оценивалась жидкостная биопсия для определения мутаций EGFR в 19, 21 экзонах, а также T790M. По итогам исследования чувствительность жидкостной биопсии для делеции в 19 экзоне составила 82%, для L858R и T790M — 74% и 77% соответственно. Чувствительность,

показанная в данном исследовании, превышает такую в IGNITE и ASSESS, что вероятно связано с тем, что 95% пациентов, входивших в данную работу имели IV стадию заболевания. Подгрупповой анализ показал, что чувствительность повышалась при увеличении количества отдалённых метастазов, достигая 100% при их количестве 4 и более [20] (рис. 2).

Хотя чувствительность жидкостной биопсии в целом уступает таковой при тканевой биопсии, в ряде случаев мутации, например T790M, могут быть обнаружены в цДНК и отсутствовать в опухолевой ткани. Данный феномен связан с опухолевой гетерогенностью. Отдалённые метастазы могут иметь различный спектр мутаций и отличаться не только от первичного очага, но и между собой [21, 22].

Помимо определения исходного мутационного статуса гена EGFR, перспективным направлением является динамическое исследование исходной мутации в цоДНК на фоне таргетной терапии, а также отслеживание появления мутации резистентности — T790M [23]. В работе J.Y. Lee et al. (в рамках Корейского консорциума по раку лёгких) у группы пациентов была определена мутация в гене EGFR. Далее проводился мониторинг наличия мутантного гена в цоДНК через 2 мес. после начала таргетной терапии. В группе пациентов, у которых мутация становилась неопределяемой медиана БРВ составила 10,1 мес., тогда как в группе с определяемой мутацией БРВ составила 6,3 мес. [24]. В проспективном исследовании Jeng-Sen Tseng et al. в группе пациентов из 62 человек мутации в гене EGFR (делеция в 19 экзоне — 54,8%, L858R — 45,2%) были определены при помощи тканевой биопсии, у 37 пациентов данные мутации также были определены с помощью жидкостной биопсии. Все пациенты получили терапию ингибиторами тирозинкиназы (гефитиниб/эрлотиинб). Жидкостная биопсия проводилась до на-

чала лечения, через 10 недель на фоне терапии и в момент прогрессирования заболевания по данным визуализационного исследования (КТ, МРТ). Пациенты были разделены на 3 группы: А- отсутствие мутации EGFR в плазме до и после лечения, В — определяемая при помощи жидкостной биопсии EGFR мутация до лечения и отсутствие таковой в плазме после терапии, С — определяемая мутация в плазме до и после таргетной терапии. Далее было проведено сравнение ОБ и БРВ между данными группами [25] (рис. 3, 4).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что динамические изменения в статусе мутации EGFR в плазме могут служить независимым предиктором исхода заболевания и использоваться для идентификации пациентов с риском быстрого прогрессирования.

Помимо определения эффективности терапии, использование жидкостной биопсии в динамике позволяет отследить появление мутации T790M во время терапии раньше, чем будет определена прогрессия с помощью визуализационных методов исследования. В работах B.S. Sorensen et al.

Survival Time	Time (Months)	Hazard Ratio	95% CI	P ¹	P ²
Progression-free survival					
Group A vs. B	10.6 vs. 10.9	0.97	0.49–1.91	0.933	<0.001
Group A vs. C	10.6 vs. 4.8	1.85	1.18–2.90	0.007	
Group B vs. C	10.9 vs. 4.8	4.42	1.85–10.57	0.001	
Overall survival					
Group A vs. B	NR vs. 20.5	1.35	0.43–4.31	0.608	0.002
Group A vs. C	NR vs. 10.8	2.06	1.09–3.88	0.025	
Group B vs. C	20.5 vs. 10.8	5.47	1.45–20.62	0.012	

Рис. 3. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от определения мутации EGFR в цоДНК плазмы до и после лечения [25]

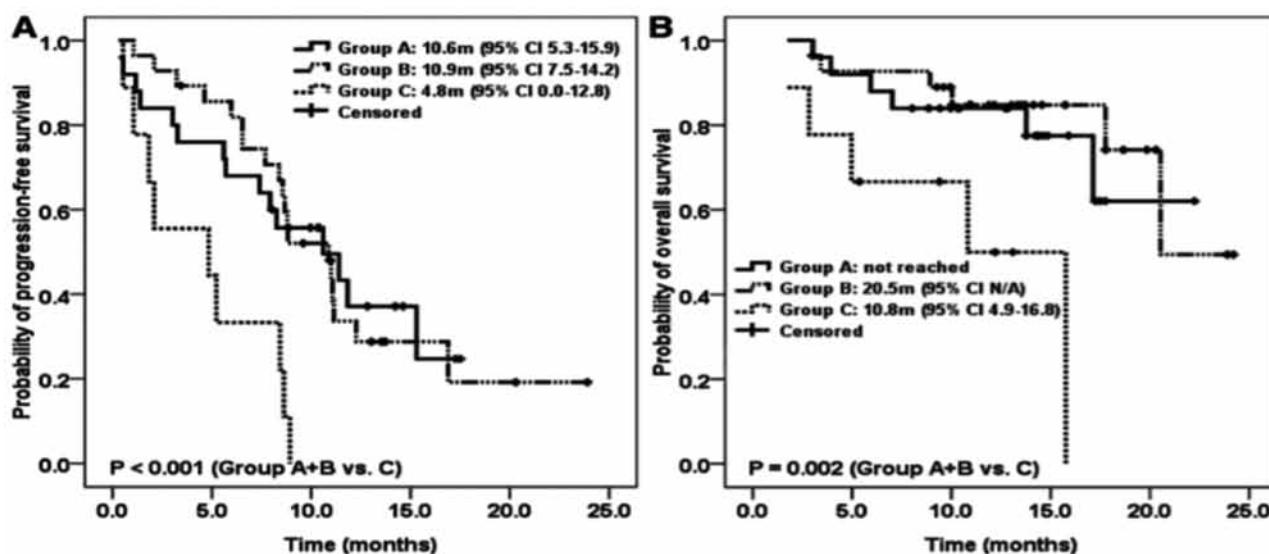


Рис. 4. Кривая Каплана — Мейера. Зависимость общей и безрецидивной выживаемости от определения мутации EGFR в цоДНК плазмы до и после лечения [25]

и M. Provencio et al. было показано, что выявление T790M в цоДНК предшествовало выявлению прогрессирования по данным КТ на срок от 15 до 344 дней в первом исследовании и в среднем на 51 день во втором [26, 27]. Эти исследования демонстрируют ещё одно прикладное применение исследования мутационного статуса при помощи жидкостной биопсии — раннее выявление мутации резистентности и, соответственно, изменение терапии раньше, чем оно было бы при прогрессировании по данным визуализации [28]. Во второй фазе первого проспективного исследования применения осимертиниба при прогрессировании НМРЛ на фоне ингибиторов тирозинкиназы, основанном только на данных жидкостной биопсии (без определения мутационного статуса при помощи тканевой биопсии), было показано, что эффективность лечения (частота объективных ответов, медиана БРВ и др.) не уступала аналогичному при назначении осимертиниба на основании тканевой биопсии. Авторами данного исследования был сделан вывод о том, что жидкостная биопсия с исследованием цоДНК может заменить стандартную биопсию опухолевой ткани для выявления мутации T790M у предлеченных ингибиторами тирозинкиназы пациентов. Однако, авторы также говорят о том, что при отсутствии мутации в цоДНК, всё же рекомендовано проведение тканевой биопсии для уточнения [29].

Жидкостная биопсия как метод определения минимальной резидуальной болезни

Минимальная резидуальная болезнь (МРБ) определяется как наличие изолированных или циркулирующих опухолевых клеток у пациента

после радикального удаления опухоли, которые не могут быть обнаружены при помощи применяемых сегодня рутинных диагностических методов [30]. Термин МРБ относительно рака легкого применим к группе больных с I-IIIa стадией заболевания, перенесших радикальную операцию [31]. На данный момент единственной опцией, доступной для данной группы пациентов является адъювантная ПХТ [32]. Однако, в настоящее время активно изучается альтернативная тактика ведения данных пациентов — назначение таргетной терапии в адъюванте на основе мутационного статуса опухоли [33]. Как пример можно привести крупное рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RADIANT. В данную работу было включено 2500 пациентов, с I-IIIa стадией НМРЛ, которым было проведено радикальное хирургическое лечение с последующей оценкой операционного материала на предмет наличия мутации в гене EGFR. В послеоперационном периоде пациенты были рандомизированы на 2 группы: получающие эрлотиниб и получающие плацебо. По результатам исследования не было статистически значимой разницы в БРВ — медиана, 50,5 мес. для эрлотиниба и 48,2 мес. для плацебо. Однако, подгрупповой анализ показал, что среди 161 пациента (16,5%) в EGFRm-позитивной подгруппе БРВ в группе эрлотиниба оказалась лучше чем в группе плацебо — 46,4 против 28,5 мес. (рис. 4), хотя данные и были со статистической погрешностью из-за иерархической системы тестирования [34].

Даже группа пациентов с EGFRm первичной опухолью является неоднородной в плане опухолевого и мутационного статуса после операции (рис. 6).

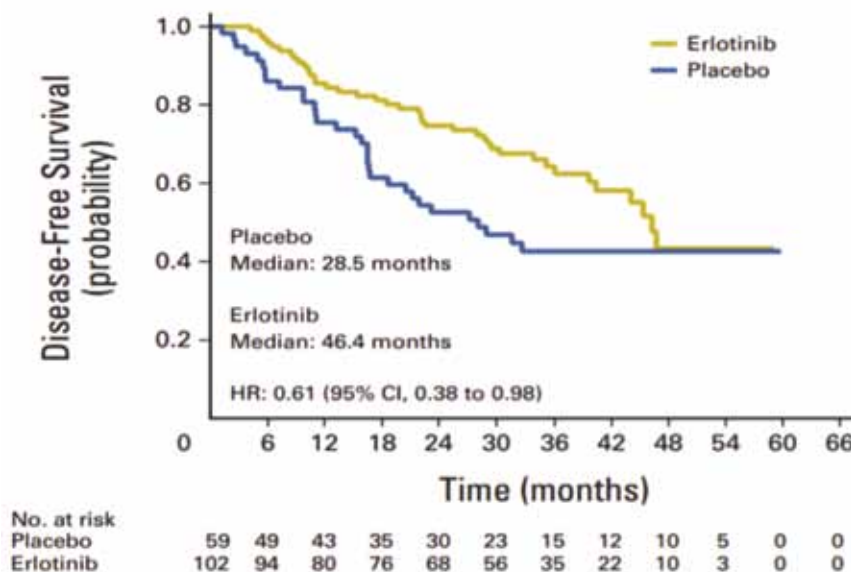


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов, получавших эрлотиниб, подгруппе с мутации в гене EGFR vs плацебо [34]



Рис. 6. Распределение пациентов, перенесших операцию, на группы относительно наличия/отсутствия MRD и мутационного статуса оставшихся опухолевых клеток

Таким образом, применение таргетных препаратов в качестве адъювантного лечения может являться одной из альтернатив для пациентов, перенесших радикальное лечение, однако требует чётких критериев назначения, которые отсутствуют на данный момент. Очевидно, что биопсия операционного материала не может предоставить необходимую информацию, а жидкостная биопсия с оценкой мутаций в цоДНК может ответить на ряд ключевых вопросов: присутствуют ли в организме оставшиеся опухолевые клетки и имеют ли они таргетную мутацию. Учитывая короткий период полураспада цоДНК — от 16 минут до 2,5 часов, результаты жидкостной биопсии даже в раннем послеоперационном периоде будут предоставлять актуальную информацию, поскольку цоДНК, продуцируемые первичной опухолью уже деградируют к этому времени.

Помимо потенциальной роли в выработке критериев назначения адъювантной таргетной терапии, жидкостная биопсия перспективна и в селекции группы пациентов, которые получат максимальное преимущество от назначения адъювантной химиотерапии [35]. По данным крупного мета-анализа, адъювантная химиотерапия на основе платины даёт около 5% прибавки к 5-ти летней выживаемости пациентам с резектабельным НМРЛ [36]. Более того, не все пациен-

ты получают выигрыш от проведения ПХТ [37]. Поскольку обнаружение цоДНК в плазме указывает на наличие остаточной опухолевой ткани, было предложено использовать этот биомаркер для оценки МРБ после хирургического лечения НМРЛ. Chaudhuri et al., показали, что послеоперационное обнаружение цоДНК было связано в 100% случаев (20/20 пациентов) с рецидивом заболевания. Кроме того, обнаружение цоДНК предшествовало рентгенологическому обнаружению прогрессирования у 72% пациентов со средним значением 5,2 мес. Наличие цоДНК в этом исследовании было признано независимым прогностическим фактором: у пациентов с наличием цоДНК в образце, взятом менее чем через 4 месяца после операции, была значительно ниже БРВ и ОВ, чем у пациентов с неопределяемой цоДНК — 36-месячная БРВ = 0% против 93% соответственно [38].

Таким образом, перспективным выглядит исследование, в котором пациенты после радикальной операции будут тестироваться на наличие цоДНК, после чего при отрицательном результате наблюдаться до прогрессирования, а при положительном — рандомизироваться на 2 группы — в контрольной наблюдаться до прогрессирования а затем получать адъювантную химиотерапию, в экспериментальной — сразу получать стандартную адъювантную ПХТ (рис. 7).

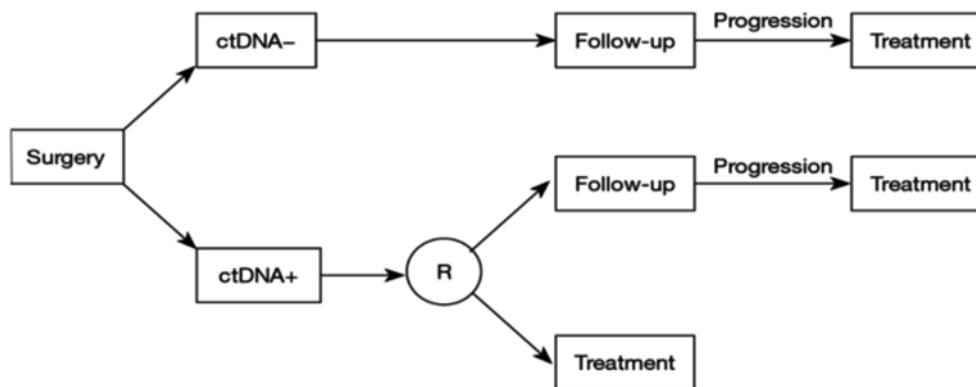


Рис. 7. Дизайн исследования, определяющего наличие/отсутствие преимущества назначения адъювантной химиотерапии на основе тестирования пациентов на наличие/отсутствие цоДНК после радикальной операции

Заключение

Жидкостная биопсия является перспективным методом диагностики НМРЛ, позволяющим определить мутационный статус в случае распространённого заболевания для назначения I линии таргетной терапии. Данный метод лишён многих недостатков, присущих тканевой биопсии, с его помощью становится возможным отслеживании мутационной нагрузки в динамике как на фоне таргетного лечения, так и после радикальной операции для дальнейшего стратифицирования пациентов, конечно, данные методы в настоящий момент не применяются в рутинной практике, однако клинические исследования показывают их потенциальную эффективность. Пожалуй единственным недостатком жидкостной биопсии является недостаточно высокая чувствительность, по сравнению с тканевой биопсией, однако данная проблема скорее всего будет решена путём оптимизации и доработки методов детекции циркулирующей опухолевой ДНК и её мутационного статуса. Кроме того, при использовании жидкостной биопсии в ряде случаев обнаруживаются мутации, не выявленные в первичной опухоли, что позволяет нивелировать феномен опухолевой гетерогенности при диагностике НМРЛ.

Таким образом, данный метод заслуживает внимания и нуждается в дальнейшем исследовании для полноценного использования в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Miranda B. Carper and Pier Paolo Claudio. Clinical potential of gene mutations in lung cancer. *Clin Transl Med.* 2015; 4: 33. doi: 10.1186/s40169-015-0074-1.
- Minji Lim, Vijaya Sunkara, Chi-Ju Kim et al. Liquid Biopsy in Lung Cancer: Clinical Applications of Circulating Biomarkers (CTCs and ctDNA). Article in *Micro machines.* 2018; 9(3):100. doi: 10.3390/mi9030100.
- Camila D.M. Campos, Joshua M. Jackson, Małgorzata A. Witek et al. Molecular Profiling of Liquid Biopsy Samples for Precision Medicine. *Cancer J.* 2018; 24(2): 93–103. doi: 10.1097/PPO.0000000000000311.
- Sato Y., Matoba R., Kato K. Recent Advances in Liquid Biopsy in Precision Oncology Research. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(3):337-342. doi: 10.1248/bpb.b18-00804.
- Jatta Saarenheimo, Natalja Eigeliene, Heidi Andersen et al. The Value of Liquid Biopsies for Guiding Therapy Decisions in Non-small Cell Lung Cancer. *Front. Oncol.* 2019; https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00129.
- Pasini L., Ulivi P. Liquid Biopsy for the Detection of Resistance Mechanisms in NSCLC: Comparison of Different Blood Biomarkers. *J. Clin. Med.* 2019; 8(7): 998. https://doi.org/10.3390/jcm8070998.
- Liu Q., Qiao L., Liang N., Xie J. et al. The relationship between vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transitions. *J Cell Mol Med.* 2016; 20(9): 1761–1769. doi: 10.1111/jcmm.12851.
- Kloten V., Lampignano R., Krahn T. et al. Circulating Tumor Cell PD-L1 Expression as Biomarker for Therapeutic Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition in NSCLC. *Cells.* 2019; 8(8): 809. doi: 10.3390/cells8080809.
- Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2005; 97(5), 339–346. doi:10.1093/jnci/dji055.
- Qin B.D., Jiao X.D., Yuan L.Y. et al. The effectiveness of afatinib and osimertinib in a Chinese patient with advanced lung adenocarcinoma harboring a rare triple EGFR mutation (R670W/H835L/L833V): a case report and literature review. *Onco Targets Ther.* 2018; 11:4739–45. doi: 10.2147/OTT.S167346.
- Eric Santoni-Rugiu, Linea C. Melchior, Edyta M. Urbanska et al. Intrinsic Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers.* 2019; 11(7): 923. https://doi.org/10.3390/cancers11070923.
- Liu Y., Sun L., Xiong Z.-C. et al. Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2267–2279. doi: 10.2147/OTT.S133082.
- Fang W., Huang Y., Hong S. et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):595. doi: 10.1186/s12885-019-5820-0.
- Mayo-de-Las-Casas C., Jordana-Ariza N., Garza n-Iba ez M. et al. Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. *Ann Oncol.* 2017; 28:2248–55. doi: 10.1093/annonc/mdx288.
- Tran H., Lam V., Vasquez M. et al. P1.01-98 Outcomes in Advanced NSCLC Patients Treated with 1st Line EGFR-TKI Based on Mutation Detection from Tissue or cfDNA-Based Genomic Sequencing. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.813.
- Han B., Tjulandin S., Hagiwara K. et al. GFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer.* 2017; 113: 37-44. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.021.
- Reck M., Hagiwara K., Han B. et al. ctDNA Determination of EGFR Mutation Status in European and Japanese Patients with Advanced NSCLC: The ASSESS Study. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(10):1682-9. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.036.
- Goldman J.W., Noor Z.S., J Remon et al. Are liquid biopsies a surrogate for tissue EGFR testing? *Annals of Oncology.* 2018; 29(1): i38–i46. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx706.
- Kuo C.-Y., Lee M.-H., Tsai M.-J. et al. The Factors Predicting Concordant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Detected in Liquid/Tissue Biopsy and the Related Clinical Outcomes in Patients of Advanced Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations. *J Clin Med.* 2019; 8(11). pii: E1758. doi: 10.3390/jcm8111758.
- Adrian G. Sacher, Cloud Paweletz, Suzanne E. Dahlberg et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(8):1014-22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0173.

21. Li, C., Jia, R., Liu, H. et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Diagn Pathol.* 2018; 13, 49. doi: 10.1186/s13000-018-0728-6.
22. Ana Finzel, Helen Sadik, Gregori Ghitti et al. The combined analysis of solid and liquid biopsies provides additional clinical information to improve patient care. *J Cancer Metastasis Treat.* 2018;4:21. doi: 10.20517/2394-4722.2018.10.
23. Chenguang Li, Rui Jia, Hailin Liu et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Diagn Pathol.* 2018; 13, 49 doi:10.1186/s13000-018-0728-6.
24. Lee J.Y., Qing X., Xiumin W. et al. Longitudinal monitoring of EGFR mutations in plasma predicts outcomes of NSCLC patients treated with EGFR TKIs: Korean Lung Cancer Consortium (KLCC-12-02). *Oncotarget.* 2016;7(6):6984-93. doi: 10.18632/oncotarget.6874.
25. Tseng J.-S., Yang T.-Y., Tsai C.-R. et al. Dynamic Plasma EGFR Mutation Status as a Predictor of EGFR-TKI Efficacy in Patients with EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015; 10(4), 603–610. doi:10.1097/jto.0000000000000443.
26. Sorensen B.S., Wu L., Wei W. et al. Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer.* 2014;120(24):3896-901. doi: 10.1002/cncr.28964.
27. Provencio M., Torrente M., Calvo V. et al. Prognostic value of quantitative ctDNA levels in non small cell lung cancer patients. *Oncotarget.* 2017;9(1):488-494. doi: 10.18632/oncotarget.22470.
28. Gray J.E., Peled N., Markovets A. et al. Longitudinal circulating tumour DNA (ctDNA) monitoring for early detection of disease progression and resistance in advanced NSCLC in FLAURA. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (suppl_5): v851-v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
29. Park C.-K., Cho H.-J., Choi Y.-D. et al. A Phase II Trial of Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with the EGFR T790M Mutation, Detected from Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2. *Cancer Res Treat.* 2019; 51(2): 777–787. doi: 10.4143/crt.2018.387.
30. Chudacek J., Bohanes T., Klein J. et al. Detection of minimal residual disease in lung cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(2):189-93. doi: 10.5507/bp.2013.019.
31. Hosch S.B., Scheunemann P., Izbicki J.R. Minimal residual disease in non-small-cell lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2001;20(4):278-81. doi: 10.1002/ssu.1045.
32. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO#3s2. 2019; 9: 32-48. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-32-48.
33. Ye T., Chen H. Adjuvant targeted therapy for resected NSCLC: to be or not to be? *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 26): S3297–S3299. doi: 10.21037/jtd.2018.07.111.
34. Karen Kelly, Nasser K. Altorki, Wilfried E.E. et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non–Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(34), 4007–4014. doi:10.1200/jco.2015.61.8918.
35. Herbreteau G., Vall e A., Charpentier S. et al. Circulating free tumor DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical application and future perspectives. Vol 11, Supplement 1 (January 2019); *Journal of Thoracic Disease (Advances in Theranostic Biomarkers for Lung Cancer: from Clinical to Molecular Pathology)* Submitted Oct 02, 2018. Accepted for publication Nov 30, 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.12.18.
36. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ.* 1995; 311:899-909.
37. Nagasaka M., Gadgeel S.M. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(1):63-70. doi: 10.1080/14737140.2018.1409624.
38. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F. et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov* 2017;7:1394-403. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0716.

Поступила в редакцию 16.01.2020 г.

K.K. Laktionov, A.M. Kazakov, K.A. Sarantseva, E.V. Reutova, A.L. Arzumanyan, N.M. Moskalyuk

The role of liquid biopsy in the choice of tactics for the treatment of non-small cell lung cancer

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

This article describes the potential uses of liquid biopsy for non-small cell lung cancer as a method for determining the mutational profile, as well as minimal residual disease after radical surgical treatment. This paper describes the advantages and disadvantages of this method compared to tissue biopsy. Presented potential applications of liquid biopsy to personalize treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, fluid biopsy, mutation profile, minimal residual disease, overview