

*А.С. Мартьянов<sup>1,2</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>3</sup>, А.С. Жабина<sup>3</sup>, Т.Н. Соколова<sup>1,4</sup>, С.А. Белухин<sup>3</sup>,  
Т.А. Лайдус<sup>1,2</sup>, М.М. Холматов<sup>1,2</sup>, В.И. Тюрин<sup>1,2</sup>, Н.М. Волков<sup>3</sup>, Е.Ш. Кулигина<sup>1,2</sup>, Г.А. Янус<sup>1</sup>*

2

## **Изменения концентрации циркулирующей в плазме опухолевой ДНК в первые часы таргетной терапии позволяют прогнозировать ответ опухоли у пациентов с EGFR-зависимым раком легкого**

<sup>1</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

<sup>3</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов  
медицинской помощи (онкологический)

Развитие современных высокочувствительных методов детекции мутаций позволило «жидкостной» биопсии стать полноценной альтернативой стандартной «тканевой» биопсии и войти в клиническую практику для неинвазивного анализа злокачественных новообразований. Чрезвычайно значимым приложением «жидкостной» биопсии стал мониторинг течения заболевания в ходе терапии. Целью данного исследования являлся анализ изменений циркулирующей в плазме свободной ДНК (цДНК), происходящих в первые часы после начала терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR (EGFR-TKI). В исследование было включено 30 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), связанным с мутациями в гене EGFR. От каждого пациента получали серийные образцы плазмы: непосредственно перед приемом первой таблетки и через 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 и 48 ч после начала терапии. Концентрацию мутантных аллелей EGFR в плазме измеряли с помощью цифровой-капельной ДНК (ddPCR). Копии цДНК, содержащие EGFR мутации, были обнаружены в стартовой точке у 25 из 30 (83%) участников исследования. Применение таргетного препарата ингибитора EGFR приводило к немедленным колебаниям концентрации циркулирующих фрагментов, причем обнаруженные «паттерны» динамики можно было условно отнести к трем категориям: а) постепенное снижение уровня цДНК; б) продолжающееся увеличение количества мутантных копий EGFR; в) чередующиеся всплески и падения концентрации цДНК. В качестве единого контрольного пункта для измерения динамики цДНК была выбрана точка «48 часов» после начала приема препарата. Двенадцать (50%) из 24 информативных пациентов показали снижение содержания цДНК за этот период более чем на 25%; у всех этих пациентов рентгенологические исследования подтвердили стабилизацию (SD) или частичный регресс (PR) опухолевого процесса («контроль заболевания») в течение 8–12 следующих недель. У остальных 12 человек уровень EGFR-мутантной цДНК либо возрос (n=7), либо остался неизменным (n=5). 10 из 12 пациентов с повышенным или стабильным уровнем цДНК достигли объективного ответа опухоли через 4 нед, но только 5 из них по-прежнему демонстрировали «контроль заболевания» через 8–12 нед (p=0,014 по сравнению с группой со снижением цДНК). Падение количества циркулирующих мутантных копий EGFR также коррелировало с более длительной выживаемостью без прогрессирования (ВБП; 14,7 мес против 8,5 мес, p=0,013). Полученные данные свидетельствуют о том, что мониторинг концентрации ДНК с EGFR-мутацией в плазме в течение первых часов терапии TKI может использоваться в качестве непосредственного (предиктора) ответа опухоли на лечение.

**Ключевые слова:** НМРЛ; EGFR; циркулирующая опухолевая ДНК; терапия TKI; опухолевый ответ

*A.S. Martianov<sup>1,2</sup>, F.V. Moiseenko<sup>3</sup>, A.S. Zhabina<sup>3</sup>, T.N. Sokolova<sup>1</sup>, S.A. Belukhin<sup>3</sup>, T.A. Laidus<sup>1,2</sup>,  
M.M. Kholmатов<sup>1,2</sup>, V.I. Turin<sup>1,2</sup>, N.M. Volkov<sup>3</sup>, E.S. Kuligina<sup>1,2</sup>, G.A. Yanus<sup>1,2</sup>*

## **Changes in the concentration of EGFR-mutated plasma DNA in the first hours of anti-EGFR therapy allow the prediction of tumor response in patients with EGFR-driven lung cancer**

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg

<sup>3</sup> Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological),  
St Petersburg

This study aimed to analyze changes in the plasma concentration of EGFR-mutated DNA occurring immediately after the start of therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The study included 30 patients with EGFR mutation-driven non-small cell lung cancer (NSCLC). Serial plasma samples were collected before intake of the first tablet and at 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 and 48 hours after the start of the therapy. EGFR-mutated plasma DNA (EGFR+ ctDNA) was detectable at diagnosis in 25 out of 30 study participants. There were different patterns of changes of the amount of circulating tumor DNA, i.e., the consistent decline of ctDNA content, or continuing increase of the number of circulating EGFR mutant copies, or alternating spikes and drops in the ctDNA concentration. Correlation with the disease outcome was observed only for the measurement performed at 48 hours. Twelve (50%) out of 24 informative patients showed >25% reduction of the ctDNA content at 48 h time point; all these patients demonstrated disease control after 4 and 8–12 weeks of therapy. The remaining 12 individuals showed either stable content of circulating EGFR+ DNA (n=5) or the elevation of ctDNA concentration (n=7). 10 of 12 patients with elevated or stable ctDNA level achieved an objective response at 4 weeks, but only 5 of 10 evaluable patients still demonstrated disease control at 8–12 weeks (p=0.014, when compared to the group with ctDNA decrease). The decline of the amount of circulating EGFR mutant copies also correlated with longer progression-free survival (PFS; 14.7 months vs. 8.5 months, p=0.013). Conclusion: Monitoring of plasma EGFR-M+ concentration within the first hours of the TKI therapy may be used as an immediate predictor of tumor response to the treatment.

**Key words:** NSCLC; EGFR; circulating tumor DNA; TKI therapy; tumor response