

Е.Н. Слугин, Е.В. Левченко, Е.Н. Имянитов, О.О. Лопушанская

Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рак легкого — наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование во всем мире, и в настоящее время уровень смертности от него остается одним из самых высоких. Обнаружение и активное использование EGFR мутации в клиническую практику позволило рассматривать ее в качестве одного из перспективных прогностических факторов. Как уже известно, на протяжении последнего десятилетия мутации гена EGFR являются предиктивным фактором при назначении ингибиторов тирозинкиназы (ИТК EGFR) у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Одним из малоизученных вопросов является оценка роли данной мутации в качестве прогностического фактора для пациентов, перенесших хирургическое лечение, в ответ на развитие резистентности, которая развивается при приеме ИТК EGFR. В данном обзоре литературы затронуты ключевые аспекты роли мутации EGFR в качестве фактора, который может влиять на тактику лечения и использования хирургического метода.

Ключевые слова: рак легкого, НМРЛ, ИТК EGFR, EGFR мутация, цДНК, хирургическое лечение, таргетная терапия, резистентность

Рак легкого наиболее часто диагностируется из всех видов онкологических заболеваний и является причиной около 1,8 млн. смертей в год во всем мире [1]. На территории Российской Федерации ежегодно выявляется более 50 000 новых случаев возникновения рака легкого. В течении последнего десятилетия отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости раком легкого: в 2008 г. распространенность раком легкого составляла 81,5 человек на 100 тыс. жителей, в 2018 г. этот же показатель составлял 98,0 человек. Ежегодно в России умирает от рака легкого 60 000 человек [2].

В настоящее время, хирургический метод является наиболее радикальным методом терапии НМРЛ. К сожалению, удельный вес радикально оперированных больных составляет не более 13–18% от впервые выявленных случаев РЛ. У 70–85% пациентов с НМРЛ на момент установ-

ления диагноза выявляется III–IV стадия заболевания, когда единственным методом лечения является системная цитостатическая терапия. Химиотерапевтические режимы на основе платины являются стандартным методом лечения распространенных форм НМРЛ при частоте терапевтических ответов на используемые в настоящее время схемы от 30% до 40%. Однако, у пациентов с течением времени отмечается развитие резистентности к проводимому химиотерапевтическому лечению, в результате чего медиана общей выживаемости составляет всего 8–10 мес [3].

В течение последних лет, приоритетной задачей системной химиотерапии является поиск биологических маркеров, изучаемых в качестве прогностических факторов, которые могут влиять на принятие решений о тактике лечения. При этом одним из наиболее перспективных направлений являются изучение «драйверных» мутаций. Наиболее значимыми в выборе тактики лечения больных НМРЛ являются мутация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), транслокация гена анапластической лимфомы (ALK) и реаранжировка ROS1-гена рецепторной тирозинкиназы, изучение которых привело к целенаправленной разработке новых лекарственных препаратов [4, 5].

Самую продолжительную историю изучения на сегодняшний момент имеет мутация EGFR, которая впервые была описана в 2003–2004 гг., после наблюдения положительного ответа на терапию gefitinибом в подгруппе пациентов с НМРЛ в 2 больших клинических испытаниях II фазы (IDEAL1 и -2) [6, 7, 8, 9]. Было обнаружено, что в этой подгруппе пациентов с выраженным ответом на ИТК в опухолевой ткани содержится мутация гена соматического EGFR в киназном домене. Наиболее распространенные мутации EGFR у пациентов с НМРЛ включают короткие делеции в экзоне 19 и специфическую точечную мутацию экзона 21 в кодоне 858, на долю которых приходится примерно 80–90% из всех обнаруженных мутаций EGFR [10]. Частота встречаемости активирующей мутации EGFR гораздо выше у больных с аденокарциномой легкого, у женщин, некурящих пациентов,

и у людей азиатской национальности. Данные факторы являются известными клиническими предикторами наличия активирующих мутаций EGFR и, как следствие, более выраженного ответа на терапию ИТК [6].

Учитывая высокую значимость наличия EGFR мутации для определенной подгруппы пациентов, ее выявление стало стандартизированной диагностической процедурой, которая помогает осуществлять более точную идентификацию пациентов, которые могли бы извлечь выгоду из терапии EGFR ингибиторами. Стандартный метод выявления мутаций заключается в прямом секвенировании геномной ДНК, усиленной полимеразной цепной реакцией (ПЦР), которая соответствует экзонам 18–22 гена EGFR [11]. Ключевым моментом для данного метода является зависимость от количества содержащихся опухолевых клеток в исследуемом образце. Чувствительность прямого секвенирования напрямую зависит от, так называемого, «загрязнения» опухолевых тканей неопухолевыми клетками. Образцы с низким содержанием исследуемого клеточного материала должны быть обогащены при помощи микро- или макродиссекции областей, богатых опухолевыми клетками. Кроме стандартных имеется ряд других методов выявления, используемых для повышения их чувствительности и для обнаружения мутаций с низкой частотой встречаемости [12]. Эти методы включают в себя: метод анализа плавления с высоким разрешением (HRM), анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP) и высокоэффективная жидкостная хроматография, метод фиксации пептидной нуклеиновой кислотой и коампликации при более низкой температуре денатурации в сочетании с ПЦР [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Хотя такие методы могут обнаруживать мутированную ДНК, составляющую всего от 0,1 до 5% в образце, они могут идентифицировать только специфические известные мутации и могут потребовать большего количества матричной ДНК, чем прямое секвенирование. Тем не менее, некоторые из этих методов полезны для быстрого скрининга большого количества образцов, после чего прямое секвенирование может использоваться для определения и/или подтверждения положительных результатов.

Вне зависимости от метода выявления EGFR мутации для каждого из них необходимо наличие ткани опухоли. В клинической практике не всегда имеется возможность для выполнения полноценной биопсии. Кроме того, учитывая гетерогенность НМРЛ и возможность изменения структуры опухолевой ткани под воздействием цитостатической терапии, необходимо использование метода, позволяющего оценить молеку-

лярно-генетические характеристики опухоли и эффективность проводимого лечения. Одним из возможных методов, является поиск и количественная оценка свободно-циркулирующих нуклеиновых кислот в плазме крови. В роли биомаркеров могут служить «драйверные» мутации, в частности EGFR мутация.

Свободно-циркулирующие опухолевые ДНК (сцДНК) — это двухцепочечные низкомолекулярные молекулы геномной ДНК, фрагментированные на короткие (70–200 пар оснований) и длинные (до 21 тыс. пар оснований) отрезки, устойчивые к РНКазам и проназам, но расщепляемые с помощью ДНКазы I [19]. Свободно-циркулирующие нуклеиновые кислоты впервые были описаны в 1948 г. Mandel P. и Metais P., но длительное время оставались без внимания со стороны исследователей. Только к концу XX столетия стали появляться работы, которые выявляли повышенную концентрацию сцДНК у пациентов со злокачественными опухолями, в которых отмечалась корреляция со степенью тяжести заболевания и стадией. У больных раком легкого более высокий уровень сцДНК в плазме крови выявлялся на более поздних стадиях заболевания (среднее значение: 38 нг/мл, доверительный интервал 95% (ДИ): 26–56 нг/мл), чем у пациентов на ранней стадии (среднее значение: 23 нг/мл). (95% ДИ: 18–30 нг/мл). Уровень сцДНК в плазме более 100 нг/мл с большей вероятностью обнаруживается у пациентов с мелкоклеточным раком легкого по сравнению с НМРЛ [20]. Существует несколько гипотез о появлении сцДНК опухоли в плазме крови. Данный процесс может быть обусловлен результатом апоптоза и некроза опухолевых клеток или путем активного высвобождения ДНК опухолевыми клетками [21, 22]. Согласно данной гипотезе циркулирующие-опухолевые ДНК (цоДНК) высвобождаются во время апоптоза или некроза, а нити ДНК, которые не фагоцитированы, попадают в кровоток в виде цоДНК [21]. Кроме того, в поддержку этой гипотезы, нити цоДНК в длину составляют 180 пар оснований ДНК, которые являются характерными для апоптоза [21, 22, 23]. Более поздние данные указывают, что причиной появления цоДНК служат не апоптоз и некроз, а активная «секреция» опухолевых клеток, при которой цоДНК выступают в качестве сигнальной молекулы [24].

Геномный анализ цоДНК может быть использован для выявления известных опухолевых мутаций («драйверных»). В подтверждение гипотезы, может ли цоДНК быть использована для анализа мутаций, Lebofsky и соавт. в своем исследовании сравнивали мутационный статус образцов цоДНК в плазме с образцами тканевой биопсии у 34 пациентов с ЗНО IV стадии. У

27 из этих пациентов 28 из 29 общих мутаций, обнаруженных в образцах, полученных из ткани опухоли, были также обнаружены в плазме в виде цоДНК [25].

Принимая во внимание, что некоторые воспалительные заболевания легких могут повышать уровни цоДНК в плазме, Szpечcinski и соавт. обнаружили, что уровень цоДНК в плазме у пациентов с НМРЛ был значительно выше, чем у пациентов с воспалительными заболеваниями легких (астма, хроническая обструктивная болезнь легких и саркоидоз) или у здоровых контрольных пациентов [26]. Так же в данном исследовании были определены уровни цоДНК у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу НМРЛ. У 50 пациентов, которым было выполнено радикальное хирургическое вмешательство (лобэктомия, пневмонэктомия), определялся уровень цоДНК до и после операции в течении 3 и 6-месячного наблюдения. У пациентов с признаками рецидива уровень цоДНК был значительно выше. Подобный метод раннего выявления прогрессирования продемонстрировал свою перспективность, но низкая специфичность метода не позволяет его применять на практике.

Уровень цоДНК может использоваться в роли диагностического критерия, хотя его роль, как показателя эффективности терапии, остается неясной. Исследование Tissot и соавт. опубликованное в 2015 г. показало, что нет никакой корреляции между уровнями цоДНК в плазме и ответом на химиотерапию на основе препаратов платины у пациентов с НМРЛ, хотя пациенты с высокими концентрациями цоДНК (самый высокий уровень) на исходном этапе лечения имели значительно более низкие показатели общей выживаемости, чем пациенты с более низкими концентрациями: средняя выживаемость 10 мес (95% ДИ 10,7–13,9) против 14,2 мес (95% ДИ 12,6–15,8) соответственно, $p=0,001$ [27]. Более того, в отчете Li В.Т. и соавт. (2016 г.), в котором изучалось влияние нескольких типов лечения (химиотерапия и ИТК) на уровни цоДНК в плазме, не выявлено корреляции между уровнями цоДНК в плазме и прогнозом опухоли у пациентов на поздних стадиях НМРЛ [28]. Данные этих исследований указывают, что уровни цоДНК могут быть неэффективными для мониторинга ответа на проводимое лечение, но они не исключают полезности анализа опухолеспецифических мутаций в цоДНК.

Учитывая низкую специфичность данной методики, одним из основных направлений было выявление опухолеспецифических соматических мутаций, характеризующих терапевтическую резистентность, используя цоДНК. В исследовании Del Re и соавт. (2016 г.) у пациентов с наличи-

ем EGFR мутации, которые ранее принимали ИТК, используя цифровую капельную ПЦР для анализа образцов цоДНК, в 27 из 33 образцов были обнаружены мутации, характеризующие резистентность к проводимой терапии — 11 образцов с мутацией EGFR T790M, 3 образца с мутацией в KRAS и 13 образцов, где выявлены обе мутации [29]. Следовательно, анализ мутаций в цоДНК, а не их уровней, может дать представление об эффективности лечения.

В 2016 г. Wenwei Hu и соавт. опубликовали исследование, в котором у 36 пациентов с НМРЛ определялась мутационная (EGFR) цоДНК до и после радикального оперативного вмешательства. Уровень мутационной цоДНК перестал определяться практически у всех пациентов через 30 дней после операции. Мутация EGFR в плазме продолжала выявляться у 2 пациентов, у которых был выявлен рецидив в течении 4 мес. Учитывая исследование мутационной цоДНК, была достигнута высокая специфичность метода, которая позволяет с большей точностью оценивать результаты хирургического лечения [30]. Подобные результаты подтвердили в своей работе Kezhong Chen и соавт. (2017 г.), исследовав мутационную цоДНК в группе 10 человек, которые подвергались хирургическому лечению [31].

Значимость мутации EGFR при использовании ИТК у пациентов с распространенным НМРЛ широко изучена и внедрена в клиническую практику. Ряд исследователей, выявили преимущество назначения ИТК в сравнении с химиотерапией у больных при опухолях с мутацией в гене EGFR [32, 33]. Значимыми оказались результаты нескольких крупных рандомизированных исследований (LUX-Lung, LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 4, LUX-Lung 5, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7), которые повлияли на формирование показаний к назначению ИТК [35]. Учитывая, что мутация в гене EGFR представляет собой спектр разнообразных типов мутаций, одним из направлений данной работы, была оценка влияния использования ИТК (Афатиниба) на редкие типы мутаций в гене EGFR. В 3 из 7 исследований, таких как LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6, пациенты с редкими типами мутаций в гене EGFR были разделены на 3 группы — точечные мутации и/или дупликации в 18-21 экзонах, мутация de novo T790M в 20 экзоне и другие типы мутаций в 20 экзоне. В ходе исследований было отмечено, что в первой группе большее количество пациентов достигли объективного ответа (71,1%), в сравнении с двумя другими группами (14,3 и 8,7% соответственно). Кроме того, в первой группе были отмечены более высокие цифры безрецидивной и общей выживаемости. Ранее опубликованное исследование M.E.Arcila и соавт. в 2013 г. выявило,

что больные с НМРЛ с мутацией 20 экзона составляют около 9% от всего объема пациентов с мутациями в гене EGFR, и представляют собой весьма гетерогенную группу, в которой ответ на проводимую терапию ИТК может быть весьма переменчивым [34]. В исследовании Yusoo Lee и соавт. (2019 г.) выявлена эффективность ИТК третьего поколения (осимертиниб) у пациентов, имеющих мутацию EGFR в 20 экзоне, в сравнении с терапией ИТК первого и второго поколений [36].

На настоящий момент, согласно последним рекомендациям NCCN Guidelines Version 2.2021, выявленная EGFR мутация в 20 экзоне является показанием для дополнительного исследования, так как ряд точечных мутаций в данном экзоне (p.A763_Y764insFQEA, p.A763_Y764insLQEA) могут ассоциироваться с объективным ответом на проводимую терапию ИТК.

Но, несмотря на полученные результаты, прогностическая роль EGFR мутации остается предметом дискуссий. Особый интерес вызывает ее возможное влияние на различные клинические исходы и течение заболевания, а также ее роль в качестве прогностического фактора у пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство.

Первым исследованием, где были затронуты данные вопросы является работа Sasaki и соавт. (2006 г.), в которой авторы описали влияние EGFR мутации на более длительное время выживания, хотя при многомерном статистическом анализе различий выявлено не было [37]. В 2008 и 2009 г. были опубликованы ряд работ, в которых исследователи приводили противоречивые данные. Так, Kobayashi и соавт. (2008 г.) у пациентов с аденокарциномой легкого IA стадии, содержащие EGFR мутацию, не отметили наличие корреляции с безрецидивной выживаемостью или общей выживаемостью [38]. Схожие результаты сообщили Nose и соавт. (2009 г.), не обнаружив влияния мутации EGFR на безрецидивную выживаемость у 393 пациентов с аденокарциномой легкого I–IV стадии, которым был выполнен радикальный объем хирургического вмешательства [39]. Противоположные данные представили Kosaka и соавт. в 2009 г. В своей работе авторы указали, что при однофакторном анализе был отмечен более длительный период общей выживаемости у пациентов с наличием мутации EGFR ($p=0,0046$), хотя при многофакторном анализе роль EGFR мутации в качестве независимого прогностического фактора доказаны не была [40]. Схожие результаты указали и другие авторы в своих исследованиях [41, 42]. В исследовании 2012 г. на большой когорте пациентов Sandra P.D'Angelo и соавт. сообщили о том, что пациенты с наличием EGFR мутации

имели более высокий уровень общей выживаемости (медиана общей выживаемости 6,9 года) по сравнению с пациентами без EGFR мутации (медиана общей выживаемости 6,3 года) ($p<0,001$) и в ходе дополнительного статистического анализа выявлено наличие влияния EGFR мутации на безрецидивную и общую выживаемость [43]. В исследовании 2017 г., опубликованном Masaya Yotsukura и соавт., несмотря на более высокий показатель безрецидивной выживаемости в группе пациентов с наличием мутации EGFR, не было выявлено различий в общей выживаемости в группах пациентов [44]. В недавнем исследовании 2018 г., Kevin Jao и соавт. сообщили о наличии статистически значимого влияния наличия EGFR мутации на безрецидивную выживаемость ($HR=4,37$, $p=0,001$), и отсутствие влияния на общую выживаемость [45]. В этом же году Masaoki Ito и соавт. сообщили об отсутствии статистически значимого влияния на безрецидивную и общую выживаемость [46].

Немаловажным и малоизученным остается вопрос о целесообразности оперативного вмешательства у EGFR позитивных пациентов с распространенной формой НМРЛ, с наличием мутации EGFR, после получения системного ответа на терапию ИТК. Эффект от подобного лечения может быть весьма значительным и с учетом регресса опухолевой массы и появления возможности выполнения хирургического лечения, данный вопрос остается предметом дискуссий. Основная масса работ, описывающих данную проблему, представлена описанием ряда клинических случаев [47–60, 70]. Показанием к назначению ИТК EGFR не всегда являлось наличие отдаленного метастазирования. В некоторых случаях, пограничная резектабельность, сочетающаяся со снижением функциональных резервов определяли противопоказания к выполнению радикального хирургического вмешательства и являлись причиной назначений системной терапии ИТК. Описанный значимый частичный регресс у пациентов в ходе приема таргетных препаратов, который был выявлен при контрольных диагностических исследованиях, являлся основным фактором, позволяющим пересмотреть тактику лечения в пользу выполнения оперативного вмешательства.

Использование только ИТК EGFR, согласно данным исследования Hishida и соавт., опубликованным в 2010 г., в большинстве случаев не способно привести к полному излечению, так как механизм EGFR-ингибиторов является цитостатическим, а не цитотоксическим, и ИТК не могут уничтожать микрометастазы даже после выраженного клинического ответа [52]. Исследования 2013 и 2016 гг., отметили, что применение локальных методов лечения, таких как

лучевая терапия и хирургическое лечение, после назначения ИТК приводит к лучшему местному контролю и позволяет значительно увеличить безрецидивную выживаемость по сравнению с методами, где применялась только поддерживающая терапия [61, 62].

Другим возможным механизмом оптимальной хирургической циторедукции на фоне терапии ИТК EGFR является удаление остаточной опухоли, приобретающей, с течением времени, способность к последующим мутациям, определяющим нечувствительность к таргетной терапии. К данным мутациям, в частности, можно отнести T790M, выявление которой свидетельствует о развитии вторичной резистентности опухоли к проводимой терапии ИТК EGFR. В работе Westover и соавт., опубликованной в 2018 г., описываются три вида прогрессирования, ключевым фактором которых является выявленная мутация T790M: системное или множественное, олигопрогрессирование (3 и менее выявленных очагов, но без поражения органов ЦНС) и изолированное метастатическое поражение органов ЦНС [63]. Используя данную классификацию, для преодоления резистентности при множественном прогрессировании единственным методом является использование системной терапии второй линии. В настоящее время стандартной терапией является осимертиниб, мутант-селективный ИТК EGFR, который был разработан для преодоления устойчивости к мутации T790M [66–68]. Большой интерес вызывает 2 тип прогрессирования, а именно, олигометастатический. Данная тематика широко не исследовалась, но в 2013 г. опубликовано исследование Helena и соавт., в котором 18 пациентам, у которых была подтверждена резистентность к проводимой терапии ИТК EGFR и отсутствие метастатического поражения органов ЦНС, выполнялись различные методы локального лечения [69]. 11 пациентам были выполнены различные объемы хирургических вмешательств (лобэктомия, клиновидная резекция, пневмонэктомия). Медиана общей выживаемости составила 41 мес, среднее время до прогрессирования после применения локальной терапии — 10 мес (95% ДИ: от 2 до 27 мес). Данное исследование указывало, что ряд пациентов, с приобретенной резистентностью на фоне приема ИТК EGFR, могут иметь преимущества после проведенного локального лечения и, в частности, хирургического вмешательства перед пациентами, которым применялась только системная терапия. С учетом все более широкого использования осимертиниба в клинической практике, вопрос о необходимости применения хирургического метода в подходах преодоления резистентности опухоли к ИТК EGFR, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Роль хирургического лечения, в обсуждении данного вопроса, остается неясной. Судя по количеству опубликованных работ, доля подобных пациентов невелика и для объективной оценки необходимо исследование данного вопроса на большей когорте пациентов в проспективных исследованиях.

Таким образом, роль EGFR мутации у пациентов с НМРЛ в настоящее время является предметом дискуссий, а намеченные исследования, направлены на изучение выбора тактики и путей преодоления резистентности. Роль мутации EGFR в рутинной хирургической практике оценена достаточно мало и подходы к оперативному лечению пациентов с положительным EGFR статусом в настоящее время не отличаются от других типов НМРЛ. Не выясненными остаются такие ключевые аспекты как влияние мутации EGFR на исходы хирургического лечения и ее использование в качестве прогностического маркера раннего рецидивирования, роль неоадьювантной таргетной терапии, и циторедуктивных вмешательств после терапии ИТК EGFR. Изучение данных аспектов позволит уточнить полный спектр возможностей использования мутации EGFR в персонализации подходов в лечении НМРЛ на всех стадиях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 17-75-30027).

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. International agency for research on cancer. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30455-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30455-8)
2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow: MNIOL them. P.A. Herzen — branch of the FSBI «NMITs of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2019.
3. Blackhall F, Frese KK, Simpson K et al. Will liquid biopsies improve outcomes for patients with small-cell lung cancer? // *Lancet Oncol.* 2018;19(9):470–481. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30455-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30455-8)
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
6. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The

- IDEAL 1 Trial // *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2237–2246. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038>
7. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial // *JAMA*. 2003;290(16):2149–2158. <https://doi.org/10.1001/jama.290.16.2149>
 8. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
 9. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. 2004;304(5676):1497–1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
 10. Imyanitov EN, Demidova IA, Gordiev MG et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer // *Mol Diagn Ther*. 2016;20(4):401–406. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0213-4>
 11. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE et al. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting // *J Clin Oncol*. 2008;26(6):983–994. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9858>
 12. Pao W, Ladanyi M. Epidermal growth factor receptor mutation testing in lung cancer: searching for the ideal method // *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):4954–4955. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1387>
 13. Willmore-Payne C, Holden JA, Layfield LJ. Detection of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2 activating mutations in lung adenocarcinoma by high-resolution melting amplicon analysis: correlation with gene copy number, protein expression, and hormone receptor expression // *Hum Pathol*. 2006;37(6):755–763. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.02.004>
 14. Nomoto K, Tsuta K, Takano T et al. Detection of EGFR mutations in archived cytologic specimens of nonsmall cell lung cancer using high-resolution melting analysis // *Am J Clin Pathol*. 2006;126(4):608–615. <https://doi.org/10.1309/N5PQNGW2QKMX09X7>
 15. Fukui T, Ohe Y, Tsuta K et al. Prospective study of the accuracy of EGFR mutational analysis by high-resolution melting analysis in small samples obtained from patients with nonsmall cell lung cancer // *Clin Cancer Res*. 2008;14(15):4751–4757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5207>
 16. Janne PA, Borrás AM, Kuang Y et al. A rapid and sensitive enzymatic method for epidermal growth factor receptor mutation screening // *Clin Cancer Res*. 2006;12(3 Pt 1):751–758. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2047>
 17. Nagai Y, Miyazawa H, Tanaka T et al. Genetic heterogeneity of the epidermal growth factor receptor in nonsmall cell lung cancer cell lines revealed by a rapid and sensitive detection system, the peptide nucleic acid–locked nucleic acid PCR clamp // *Cancer Res*. 2005;65(16):7276–7282. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0331>
 18. Li J, Wang L, Mamon H et al. Replacing PCR with COLD-PCR enriches variant DNA sequences and redefines the sensitivity of genetic testing // *Nat Med*. 2008;14(5):579–584. <https://doi.org/10.1038/nm1708>
 19. Yoshimasu T, Maebeya S, Suzuma T et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies // *Biol Markers*. 1999 Apr-Jun;14(2):99–105.
 20. Fournie GJ, Courtin JP, Laval F et al. Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patients suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours // *Cancer Lett*. 1995;91(2):221–227. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03742-f](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03742-f)
 21. Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells // *Cancer Res*. 2001;61(4):1659–1665.
 22. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release // *Clin Chim Acta*. 2001;313(1–2):139–142. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00665-9](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00665-9)
 23. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U et al. Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing // *Clin Chem*. 2010;56(8):1279–1286. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.144188>
 24. Bronkhorst AJ, Wentzel JF, Aucamp J et al. Characterization of the cell-free DNA released by cultured cancer cells // *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(1):157–165. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.10.022>
 25. Lebofsky R, Decraene C, Bernard V et al. Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types // *Mol Oncol*. 2015;9(4):783–790. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.12.003>
 26. Szczechcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R et al. Cell-free DNA levels in plasma of patients with non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease // *Br J Cancer*. 2015;113(3):476–483. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.225>
 27. Tissot C, Toffart AC, Villar S et al. Circulating free DNA concentration is an independent prognostic biomarker in lung cancer // *Eur Respir J*. 2015;46(6):1773–1780. <https://doi.org/10.1183/13993003.00676-2015>
 28. Li BT, Drilon A, Johnson ML et al. A prospective study of total plasma cell-free DNA as a predictive biomarker for response to systemic therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancers // *Ann Oncol*. 2016;27(1):154–159. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv498>
 29. Del Re M, Tiseo M, Bordi P et al. Contribution of KRAS mutations and c. 2369C>T (p.T790M) EGFR to acquired resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant NSCLC: a study on circulating tumor DNA // *Oncotarget*. 2017;8(8):13611–13619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6957>
 30. Hu W, Yang Y, Zhang L et al. Post surgery circulating free tumor DNA is a predictive biomarker for relapse of lung cancer // *Cancer Med*. 2017;6(5):962–974. <https://doi.org/10.1002/cam4.980>
 31. Chen K, Zhang J, Guan T et al. Comparison of plasma to tissue DNA mutations in surgical patients with non-small cell lung cancer // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1123–1131. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.04.073>
 32. Tsao MS, Sakurada A, Cutz J et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome // *N Engl J Med*. 2005;353(2):133–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050736>
 33. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell

- lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib // *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5900–5909. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.857>
34. Arcila ME, Nafa K, Chaff JE et al. EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics // *Mol Cancer Ther.* 2013;12(2):220–229. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0620>
 35. Sharma N, Graziano S. Overview of the LUX-Lung clinical trial program of afatinib for non-small cell lung cancer // *Cancer Treat Rev.* 2018;69:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.018>
 36. Lee Y, Kim TM, Kim DW et al. Preclinical modeling of osimertinib for NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations // *J Thorac Oncol.* 2019;14(9):1556–1566. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.006>
 37. Sasaki H, Shimizu S, Endo K et al. EGFR and erbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients // *Int J Cancer.* 2006;118(1):180–184. <https://doi.org/10.1002/ijc.21301>
 38. Kobayashi N, Toyooka S, Ichimura K et al. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung // *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):704–710. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817c6080>
 39. Nose N, Sugio K, Oyama T et al. Association between estrogen receptor-beta expression and epidermal growth factor receptor mutation in the postoperative prognosis of adenocarcinoma of the lung // *J Clin Oncol.* 2009;27(3):411–417. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3251>
 40. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R et al. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma // *J Thorac Oncol.* 2009;4(1):22–29. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181914111>
 41. Lee YJ, Park I.K, Park MS et al. Activating mutations within the EGFR kinase domain: a molecular predictor of disease-free survival in resected pulmonary adenocarcinoma // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(12):1647–1654. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0611-7>
 42. Matsumura Y, Owada Y, Yamaura T et al. Epidermal growth factor receptor gene mutation as risk factor for recurrence in patients with surgically resected lung adenocarcinoma: a matched-pair analysis // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;23(2):216–222. <https://doi.org/10.1093/icvts/iww116>
 43. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N et al. Distinct Clinical Course of EGFR-Mutant Resected Lung Cancers: Results of Testing of 1118 Surgical Specimens and Effects of Adjuvant Gefitinib and Erlotinib // *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1815–1822. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31826bb7b2>
 44. Yotsukura M, Yasuda H, Shigenobu T et al. Clinical and pathological characteristics of EGFR mutation in operable early stage lung adenocarcinoma // *Lung Cancer.* 2017;109:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.014>
 45. Jao K, Tomasini P, Kamel-Reid S et al. The prognostic effect of single and multiple cancer-related somatic mutations in resected non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer.* 2018;123:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.06.023>
 46. Ito M, Miyata Y, Kushitani K et al. Increased risk of recurrence in resected EGFR-positive pN0M0 invasive lung adenocarcinoma // *Thorac Cancer.* 2018;9(12):1594–1602. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12866>
 47. Sakanoue I, Hamakawa H, Kaji R et al. Sleeve lobectomy for lung adenocarcinoma treated with neoadjuvant afatinib // *J Thorac Dis.* 2018;10(3):170–174. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.02.03>
 48. Hishida T, Yoshida J, Aokage K et al. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(7):429–433. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0508-5>
 49. Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation // *Lung Cancer.* 2007;58(1):149–155. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.04.016>
 50. Kappers I, Klomp HM, Burgers JA et al. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4205–4207. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3709>
 51. Levchenko EV, Moiseyenko VM, Matsko DE et al. Downstaging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention: follow-up of two cases // *Onkologie.* 2009;32(11):674–677. <https://doi.org/10.1159/000242220>
 52. Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T et al. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):69–71. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.035>
 53. Shen H, Zhong X, Ge X.Q et al. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment // *Clin Respir J.* 2010;4(3):192–193. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00167.x>
 54. Liu M, Jiang G, He W et al. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy // *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):11–12. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.021>
 55. Ong M, Kwan K, Kamel-Reid S et al. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIA papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation // *Curr Oncol.* 2012;19(3):222–226. <https://doi.org/10.3747/co.19.908>
 56. Hashimoto K, Horinouchi H, Ohtsuka T et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(12):851–854. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0087-2>
 57. Marech I, Vacca A, Gnani A et al. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature // *Tumori.* 2013;99(5):241–244. <https://doi.org/10.1700/1377.15324>
 58. Funakoshi Y, Takeuchi Y, Maeda H. Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013;21(4):482–484. <https://doi.org/10.1177/0218492312462834>
 59. López-González A, Almagro E, Salas C et al. Use of a tyrosine kinase inhibitor as neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer: a case report // *Respir Med Case Rep.* 2013;9:8–10. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.02.002>
 60. Yamamoto Y, Kodama K, Maniwa T et al. Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR TKI: presentation of two cases and a literature review // *J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 23;12(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0668-3>

61. Yu HA, Sima CS, Huang J et al. Local therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors // *J Thorac Oncol.* 2013;8(3):346–351. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827e1f83>
62. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30532-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30532-0)
63. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_1):10–19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx703>
64. Imyanitov EN. Molecular targets in lung cancer: current status // *Practical oncology.* 2018;19(2):93–104. <https://doi.org/https://www.doi.org/10.31917/1902093>
65. Imyanitov EN. General concepts of targeted therapy // *Practical oncology.* 2010;11(3):123–130.
66. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046–1061. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0337>
67. J nne PA, Yang JC-H, Kim D-W et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689–1699. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411817>
68. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer // *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
69. Yu HA, Sima CS, Huang J et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors // *J Thorac Oncol.* 2013;8(3):346–351. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827e1f83>
70. Ragulin UA, Smolenov EI, Usachev VS, Aphonin GV. Targeted therapy of locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation // *Oncology. Journal PA. Hergen,* 2016;2, 48–53.

Поступила в редакцию 15.05.2020 г.

*E.N. Slugin, E.V. Levchenko, E.N. Imyanitov,
O.O. Lopushanskaya*

The role of EGFR mutation testing in the choice for surgical tactics in NSCLC treatment

FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Lung cancer is the most commonly diagnosed cancer in the world, and currently the mortality rate from this disease is one of the highest. The detection of EGFR mutation plays an important role in the choice of treatment in clinical practice. As already known, over the past decade, EGFR mutations have been a predictive factor for the prescription of tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The role of EGFR mutation as a prognostic factor for patients undergoing surgery and the possibility of using surgery to overcome the resistance mechanisms that develop in response to EGFR TKIs remain unexplored. This literature review examines key aspects of the EGFR mutation as a factor that can influence the treatment and using the surgical method.

Key words: lung cancer, NSCLC, EGFR TKI, EGFR mutation, ctDNA, surgical treatment, targeted therapy, resistance