

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.24-006

Вопросы онкологии, 2020. Том 66, № 2

*Ф.В. Моисеенко^{1,2}, М.Л. Степанова¹, Н.М. Волков¹, А.С. Жабина¹,
А.В. Мыслик¹, А.А. Мелдо¹, Н.В. Рысев¹, Д.Д. Крылова¹, В.В. Клименко¹,
А.А. Богданов¹, В.М. Моисеенко¹*

Предиктивное значение динамического определения циркулирующей опухолевой ДНК на фоне терапии осимертинибом у больных немелкоклеточным раком легкого с EGFR мутацией

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Цель: изучение предиктивного значения определения цоДНК на фоне терапии осимертинибом у больных НМРЛ с EGFR мутацией.

Методы: в работу были включены пациенты с метастатическим EGFR-ассоциированным НМРЛ, у которых при прогрессировании на фоне ИТК 1–2-го поколений выявлена мутация T790M. Больные получали терапию осимертинибом 80 мг/сут, ежедневно, до прогрессирования. До начала лечения, а затем каждые 2 месяца проводилось взятие цельной крови, для проведения качественной оценки цоДНК в динамике методом RT-PCR.

Результаты: с 2016 по 2019 г. в Санкт-Петербургском КнПЦСВМП(о) T790M-ассоциированное прогрессирование EGFR НМРЛ было выявлено у 22 пациентов. Из них 81,9% (18/22) женщины, 18,1% (4/22) мужчины. Средний возраст 61,2 года (50-75). 1/22 имел стаж курения более 30 лет, остальные никогда не курили. Молекулярно-генетический профиль у 16/22 (72,7%) представлен ex19del, 5/22 (22,7%) L858R, 1/22 (4,5%) — комбинацией редких мутаций G719S S768I. Медиана ВДП на фоне первой линии ИТК составила 22,7 (9,2–47,2) мес. Прогрессирования в 59,1% (13/22) характеризовалось появлением новых метастазов, 40,9% (9/22) — увеличением ранее выявленных очагов. Эффект терапии оценен у 20/22 пациентов. Частичный регресс и стабилизация заболевания зарегистрированы у 9/20 (45%) и 10/20 (50%) соответственно. Медиана ВДП — 16,7 мес. (ДИ 95%, 11,4–22,0). У 12/22 пациентов отмечено исчезновение цоДНК T790M через 2 мес. терапии осимертинибом. ВДП у пациентов с отсутствием мутации на втором месяце лечения составляет 18,9 мес. (ДИ 95%, 14,8–19,7) по сравнению с группой у которых опреде-

лялась цоДНК 8,0 мес. (ДИ 95%, 4,2–11,8) ($p = 0,015$). Корреляционный анализ не выявил клинических факторов, ассоциированных с исчезновением цоДНК.

Заключение: исчезновение цоДНК в плазме через 2 мес. терапии осимертинибом позволяет выделить группу больных с большей длительностью ВВП и может рассматриваться как предиктивный маркер у больных с EGFR T790M с метастатическим НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, осимертиниб, жидкая биопсия, цоДНК, NSCLC, TKI, liquid biopsy, ctDNA

Введение

Исследование iPASS (2005) продемонстрировало преимущество назначения таргетных препаратов у пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием мутации в гене EGFR в частоте объективных ответов (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВВП) перед стандартной платиносодержащей химиотерапией. С этого времени выбор тактики лечения больных основывается на поиске активирующих мутаций с помощью молекулярно-генетических исследований [1]. В течение десяти последующих лет были детально изучены различные варианты терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого (эрлотиниб, gefitinib), а затем и второго (афатиниб, дакомитиниб) поколения. Кроме того, были рассмотрены возможности их комбинирования с другими методами противоопухолевого лечения и выявлены потенциальные механизмы резистентности к этому классу препаратов [2–3]. Следующим значимым прорывом в этой области стало создание новых лекарственных препаратов, позволяю-

ших блокировать мутации T790M в гене EGFR, определяющую резистентность к ингибиторам 1-2 поколения [4–8]. В исследованиях AURA, AURA II и AURA III, необратимый ингибитор EGFR третьего поколения осимертиниб показал преимущество в ЧОО, равно как и во влиянии на ВВП, относительно цитостатической терапии. Таким образом, применение данного препарата в лечении больных, резистентных к терапии ИТК первого и второго поколений, с мутацией T790M стало стандартом [9–10].

Одновременно с появлением новых терапевтических подходов существенно расширился и арсенал диагностических возможностей. Так, уже в исследовании AURA изучались методы определения мутации резистентности не в гистологическом материале, полученном из опухолевых очагов, увеличивающихся при прогрессировании заболевания, а на основании исследования циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), которые получили название «жидкостная биопсия» [10–11]. Результаты этого и последующих работ показали, что цоДНК выявляется у 77% больных. При этом, вероятность ее выявления напрямую зависит от объема опухолевой массы в организме. В работе Oxnard et al. также была показана принципиальная возможность идентификации мутаций резистентности на основании исследования цоДНК. Информативность жидкостной биопсии оказалась сопоставимой с традиционным методом, сравнение показателей выживаемости на фоне терапии осимертинибом, в зависимости от метода детекции не выявило различий [11].

Молекулярная генетика достигла значительных успехов в индивидуализации лечения больных НМРЛ с мутациями EGFR. Однако, длительность эффекта на фоне терапии осимертинибом, может существенно варьировать у больных с T790M-ассоциированной резистентностью к ИТК. Для определения тактики лечения, ключевое значение имеет стратификация больных и выделение в особую группу тех из них, у кого ожидаемый эффект от лечения заведомо недостаточен. Наше исследование направлено на поиск причин отсутствия успеха терапии и одновременно на разработку оптимального алгоритма лечения больных НМРЛ с активирующей мутацией EGFR при резистентности к ингибиторам 1–2 поколения.

Материалы и методы

Работа представляет собой проспективное исследование предиктивного значения динамического изменения концентрации цоДНК для прогнозирования длительности эффекта терапии осимертинибом у больных НМРЛ с наличием мутаций EGFR, резистентных к терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого или второго поколений.

Выполнен анализ первичной документации 1050 пациентов, получающих лечение в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» за период с 2016–2019 гг. Аденокарцинома была выявлена у 450 больных, 102 из которых имели нарушения в гене EGFR. В исследуемую группу вошли 22 пациента, продолжающие терапию ИТК 1го или 2го поколений с 2008 — 2015 гг. Суммарно было исследовано 124 пациента, получающих лечение с метастатическим или местнораспространенным НМРЛ, ассоциированным с наличием одной из активирующих мутаций EGFR, а также T790M, выявленной при исследовании повторной биопсии и/или цоДНК при прогрессировании заболевания на фоне терапии ингибиторами EGFR первого или второго поколения (гефитиниб, афатиниб).

Основной целью исследования было выявление взаимосвязи динамического определения T790M и/или первичной активирующей мутации в цоДНК на выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших терапию осимертинибом. Вторичной целью работы была оценка токсичности лечения и ЧОО.

Пациенты, включенные в проспективную часть исследования, получали осимертиниб либо в рамках программы расширенного доступа на основании индивидуального разрешения на дорегистрационное применение по жизненным показаниям МЗ РФ, либо, с 2018 г. в соответствии с зарегистрированными на территории РФ показаниями для его применения. Еще до начала приема препарата пациенты подписали информированное согласие на забор крови для последующего исследования цоДНК.

Больные постоянно получали осимертиниб 80 мг/сут в соответствии с инструкцией применения препарата. Оценка эффекта производилась по критериям RECIST 1.1 каждые 8 недель методом компьютерной томографии [12].

Забор крови для исследования цоДНК производился до начала лечения и далее каждые 8 недель терапии на визитах оценки эффекта. Для анализа на наличие мутации в вакуумные пробирки Improvacuter для гематологических исследований с K2 и K3 ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) отбирали образцы цельной крови объемом 8–10 мл. Далее центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об./мин., после чего в пустую пробирку переносили не менее 2 мл отделенной плазмы, избегая попадания эритроцитов и лейкоцитов в образец. Полученную плазму повторно центрифугировали в течение 15 мин. на скорости 15000 g и снова переносили полученный образец плазмы. Далее его использовали для выделения цоДНК сразу, либо, при необходимости, однократно замораживали при температуре не выше -70°C.

Молекулярно-генетический анализ проводился методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с инструкцией к наборам EGFR-плазма-24 (производитель ООО «Тест Ген», Ульяновск, Россия) на амплификаторах CFX96 (Био-Рад Лаборатории, США). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями производителя наборов для определения мутаций.

Результаты

С 2016 по 2019 гг. в клинике СПбКНпЦСВМП(о) 102 первичных пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ. 22 больных продолжали терапию ИТК более трех лет без прогрессирования заболевания, поэтому они были также включены в исследование T790M и эффективности осимертиниба. CONSORT-диаграмма включенных пациентов представлена на рис. 1. Из 124 больных, включенных в исследование, прогрессирование заболевания

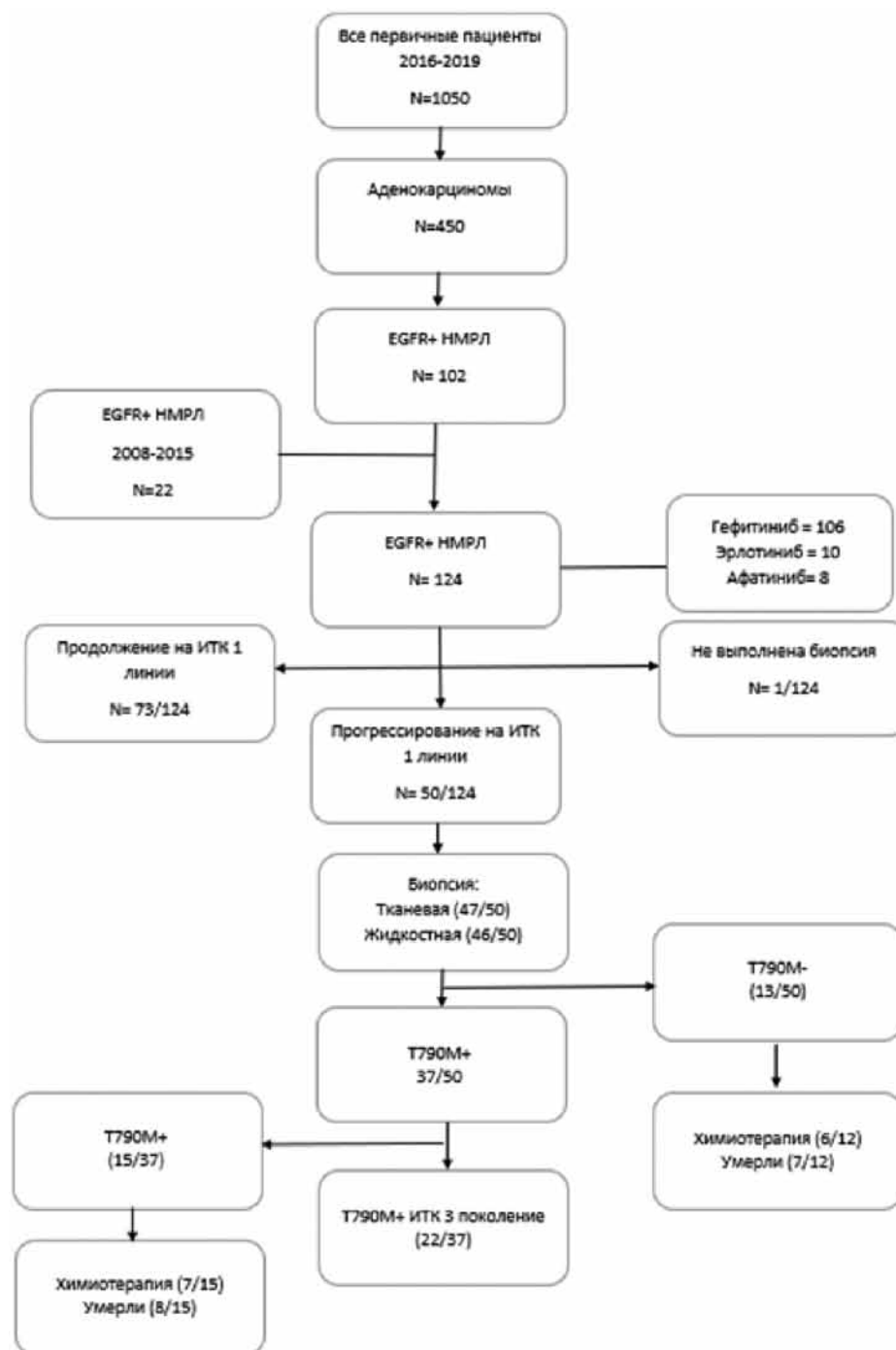


Рис. 1. CONSORT-диаграмма пациентов СПбКНпЦСВМП(о), включенных в исследование

было выявлено у 50 пациентов. Их краткая клиническая характеристика представлена в табл. 1. У всех 50 больных был исследован статус T790M методами «жидкостной» и/или тканевой биопсии. Мутация T790M выявлена у 37/50 пациентов.

Терапию осимертинибом получали 22 пациента. Их клинические характеристики представлены в табл. 1. Женщин было большинство (18/22). Средний возраст включенных пациентов составил 61,2 года (50–75). На момент начала

лечения осимертинибом метастатическое поражение головного мозга было выявлено у пяти пациентов, из них у двух очаги были выявлены до начала первой линии терапии. Большинство больных (18/22; 81,8%) в качестве первой линии терапии получали гефитиниб, 4/22 больных (18,2%) получали афатиниб. Медиана времени до прогрессирования на фоне первой линии таргетной терапии составила 21,0 мес. (95% ДИ 9,2–47,2). У 13/22 (59,1%) больных терапия первой линии продолжалась после прогрессирования

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование цоДНК на фоне терапии осимертинибом

Характеристика	Пациенты, резистентные к ИТК 1-2 поколения n=50	Пациенты на фоне ИТК 3 поколения n=22
Средний возраст (95% ДИ)	61,8 (50-76)	61,2 (50-75)
Пол, n (%)		
Мужчины	13 (26)	4 (18,2)
Женщины	37 (74)	18 (81,8)
Молекулярно-генетический статус, n (%)		
ex19del	30 (50)	16 (72,7)
L858R	18 (36)	5 (22,7)
G719S + S768I	1 (2)	1 (4,5)
L861Q	1 (2)	0 (0)
Первичное лечение до начала ИТК, n (%)		
хирургическое лечение	16 (32)	8 (36,4)
химиотерапия	3 (6)	1 (4,5)
Количество зон метастатического поражения на момент начала первой линии лечения, n (%)		
1 зона	20 (40)	8 (36,4)
2 зона	15 (30)	8 (36,4)
3 и более зон	15 (30)	6 (27,2)
Метастазы в ГМ до начала первой линии ТТ, n (%)	8 (16)	2 (9)
Таргетная терапия (первая линия), n (%)		
Гефитиниб	40 (80)	18 (81,8)
Эрлотиниб	3 (6)	0 (0)
Афатиниб	7 (14)	4 (18,2)
Максимальный ответ на первую линию лечения, n (%)		
Полный регресс	2 (4)	2 (9,1)
Частичный регресс	27 (54)	14 (63,6)
Стабилизация	19 (38)	6 (27,3)
Прогрессирование	2 (4)	0 (0)
Частота контроля над заболеванием	48 (96)	22 (100)
ВБП-1 на фоне первой линии таргетной терапии, мес. (95% ДИ)	15,9 (1,0 – 87,7)	21,0 (9,2 – 47,2)
Характер прогрессирования на фоне ТТ первой линии, n (%)		
Появление новых метастазов	23 (46)	9 (40,5)
Увеличение ранее выявленных метастазов	26 (52)	13 (59,1)
Характер прогрессирования не оценен	1 (2)	0 (0)
Метастазы в ГМ после первой линии ТТ, n (%)	14 (60,9)	5 (22,7)
Продолжение таргетной терапии первой линии на фоне прогрессирования, n (%)		
Да	35 (70)	13 (59,1)
Нет	15 (30)	9 (40,5)
ВБП-2 на фоне первой линии ТТ, мес. (95% ДИ)	3,8 (0,7 – 25,4)	4,9 (2,4 – 25,4)

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии осимертинибом

Вид токсичности	Степень токсичности, n (%)				Итого, n (%)
	I	II	III	IV	
Всего осложнений	28	0	0	0	28
Кожная токсичность	19 (86,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (86,3)
Диарея	7 (31,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (31,8)
Цитопения	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)
Стоматит	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)

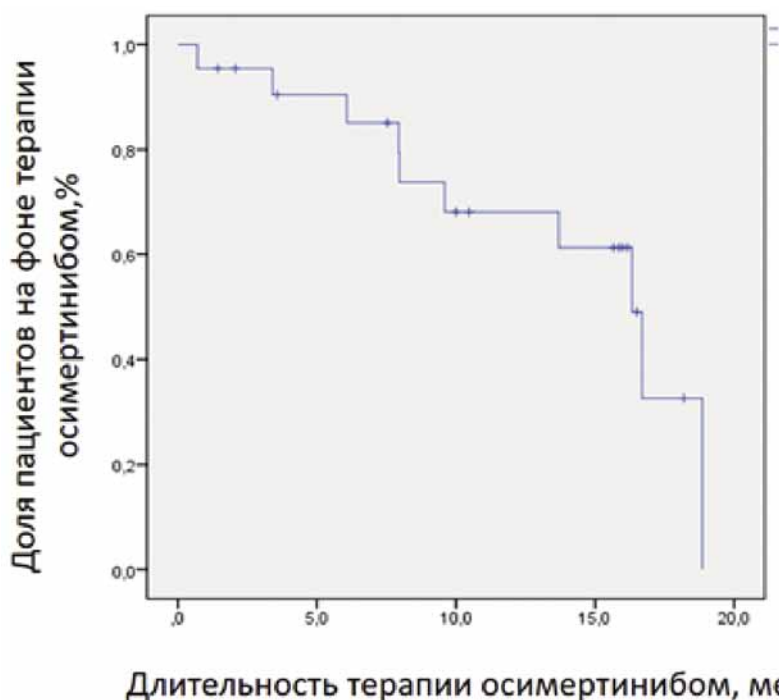


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования больных, получающий терапию осимертинибом во второй линии на фоне исследования цодНК. Синяя линия – все пациенты на осимертинибе, медиана – 16,7 мес. (95% ДИ 11,3 – 22,1, $p=0.015$)

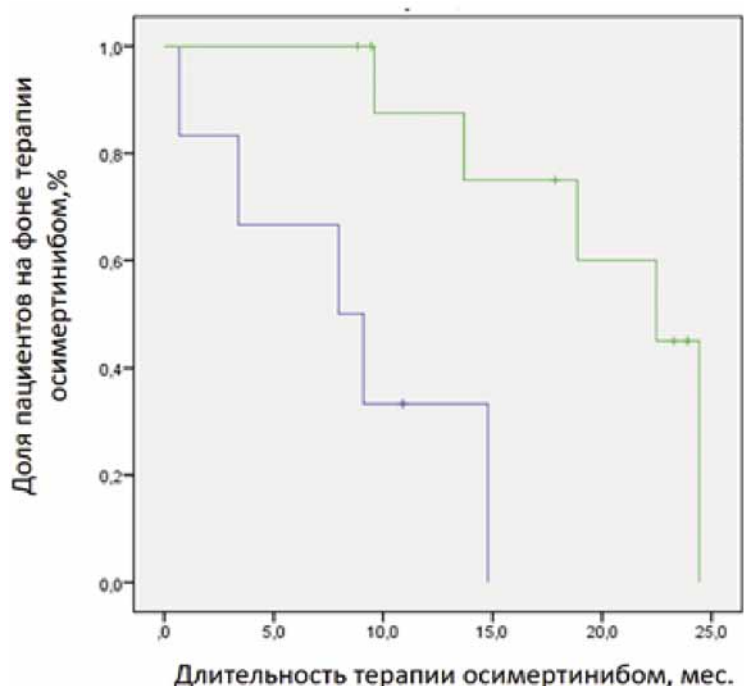


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных ($n=20/22$), получавших осимертиниб во второй линии на фоне исследования цодНК. Синяя линия – группа с сохранением T790M в цодНК ($n=8/20$), медиана – 8,0 мес. Зеленая линия – группа без детекции T790M цодНК ($n=12/20$), медиана – 22,5 мес. (HR: 8,6; 95%ДИ 1,6 – 46,7; $p=0.012$)

по критериям RECIST 1.1 ввиду отсутствия клинического ухудшения. Медиана длительности лечения после радиологического прогрессирования до появления клинических симптомов составила 4,9 месяцев (2,4–25,4). Появление новых очагов зарегистрировано у 9/22 (40,9%).

На фоне терапии осимертинибом в исследуемой группе пациентов у 11/22 больных был зарегистрирован частичный регресс заболевания,

у 10/22 — стабилизация. Прогрессирование болезни отмечено у 1 пациента. Таким образом, ЧОО составила 50%, а частота контроля заболевания (частичный регресс + стабилизация) — 95%. Медиана БП на фоне терапии осимертинибом составила 16,7 мес. (95% ДИ 11,3–22,1). Медиана общей выживаемости от начала первой линии терапии у больных, получавших ингибиторы первого поколения,

а далее осимертиниб составил 53,9 мес. (ДИ 95% 35,8 — 67,7).

У всех больных, получавших лечение осимертинибом, наблюдались нежелательные явления (НЯ) I степени. Однако, НЯ 2 и более степени отмечено не было. Чаще всего наблюдались кожная токсичность (86,3%) и диарея (31,8%). Другие побочные эффекты (гематологическая токсичность, стоматит) встречались менее чем в 5% случаев. Их подробная характеристика представлена в табл. 2.

У 20/22 (90,9%) больных, получавших терапию осимертинибом, при качественном исследовании цоДНК в плазме до начала терапии была выявлена мутация EGFR T790M. Остальным 2/22 (9,1%) пациентам анализ не был выполнен в связи с недоступностью метода на момент начала лечения ИТК третьего поколения. Медиана ВВП группы пациентов, получающих осимертиниб составила 16,7 мес. (95% ДИ 11,3 — 22,1, $p=0.015$) (рис. 2). Однако, анализ на наличие T790M в цоДНК показал, что через 2 мес. терапии осимертинибом у 12/20 (60%) пациентов мутация T790M в цоДНК не определялась. Медиана ВВП у этих больных составила 22,5 мес., тогда как у больных, у которых мутация по-прежнему обнаруживалась в цоДНК этот показатель составил 8,0 мес. (HR: 8,6; 95%ДИ 1,6 — 46,7; $p=0.012$) (рис. 3). Однофакторный анализ связи клинических характеристик (пол, возраст, вариант мутации, статус курения, токсичность) с исчезновением мутации T790M цоДНК методом хи-квадрат, не выявил значимых ассоциаций.

Обсуждение

В нашей работе мы оценили предиктивное значение исчезновения мутации T790M в цоДНК через 2 мес. терапии на длительность эффекта ИТК третьего поколения осимертиниба.

Обращает на себя внимание достаточно высокая частота мутаций T790M — 37/50 (74%), установленная для исследованной группы больных. По данным литературы, этот показатель обычно не превышает 50% [15, 20, 23–24]. Авторы перечисленных публикаций объясняют это тем, что исследование молекулярного статуса при возникновении резистентности было возможно в основном у больных с индолетным вариантом прогрессирования, наиболее характерным для опухолей с T790M [17, 21].

В рамках исследованной нами группы нежелательные явления были отмечены у всех больных (100%), однако они были только I степени, что свидетельствует о приемлемой токсичности терапии осимертинибом. Медиана ВВП на фоне терапии осимертинибом составила 16,7 мес.

(95% ДИ 11,3–22,1), что несколько превышает результаты, полученные в иных исследованиях, например, в AURA III — 10,1 мес. (95% ДИ 8,3–12,3) [23–24]. Однако такие показатели, по-видимому, обусловлены длительным ВВП на фоне первой линии и относительно небольшой выборкой пациентов, у которых диагностирована данная мутация.

На исследованной группе больных ($n=22$) было показано, что снижение цоДНК ниже уровня детекции через 2 мес. после начала терапии осимертинибом во второй линии при T790M-опосредованном прогрессировании на ИТК первого или второго поколений позволяет выделить группу с существенно более длительным эффектом терапии ИТК третьего поколения. Так, медиана ВВП для группы с исчезновением мутации T790M в цоДНК через 2 мес. составила 22,5 против 8,0 мес. для группы, в которой мутация по-прежнему определялась ($p=0,012$). T. Mok et al. показали, что при количественной оценке цоДНК методом цифровой ПЦР к третьему циклу лечения было зафиксировано уменьшение копий цоДНК, точно как, отмечено значительное повышение уровня цоДНК при прогрессировании заболевания. На основании полученных данных авторы выдвинули гипотезу о предиктивном значении цоДНК в лечении больных EGFR-ассоциированным НМРЛ [16]. Значение подобных закономерностей впервые было продемонстрировано в гематологии: глубокий молекулярный ответ при хроническом миелолейкозе характеризует группу с наилучшими показателями выживаемости на фоне терапии иматинибом [14–15]. Возможность использования таких же подходов в терапии солидных опухолей нам представляется крайне важным, так как наряду с традиционным контролем за динамикой размера очагов позволяет более точно прогнозировать эффективность проводимого лечения.

M. Provencio et al. исследовали прогностическое значение цоДНК у больных с НМРЛ. Авторы отметили, что в среднем за 51 день до рентгенологического прогрессирования уровень цоДНК увеличивался, а с помощью модели Кокса ученые установили взаимосвязь между цоДНК и ВВП [17].

Особое значение имеет демонстрация показателей общей выживаемости от начала первой линии терапии у больных, получавших ингибиторы первого поколения, а далее осимертиниб. В нашей работе данный показатель составил 53,9 мес. По данным крупнейшего на настоящий момент исследования последовательного использования афатиниба и осимертиниба медиана общей выживаемости для европейской популяции больных соста-

вила 27,6 мес., а для азиатской — 46,7 [25]. Существенные различия между нашим исследованием и данными литературы могут объясняться селекцией пациентов (22/124) с высокой длительностью эффекта первой линии ИТК — 22,3 мес., которая позволила пациентам «дожить» до появления в клинической практике ИТК третьего поколения.

Таким образом, исчезновение цоДНК в плазме через 2 мес. терапии ингибитором тирозинкиназы третьего поколения достоверно коррелирует с увеличением времени без прогрессирования и может рассматриваться как предиктивный маркер у больных с EGFR T790M+ с метастатическим НМРЛ.

Работа проведена при поддержке гранта RUSSCO/RakFond 2018-01-YS-ECI.

ЛИТЕРАТУРА

- Goto K., Ichinose Y., Ohe Y. et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* — 2012. — Vol. 7(1). — P. 115–121.
- Decoster L., Giron P., Mignon S., De Grève J. The evolving first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor mutations // *Translational Lung Cancer Research.* — 2018. — Vol. 7(S2). — S134–S137. —doi:10.21037/tlcr.2018.03.08.
- Lee C.K., Davies L., Wu Y.-L. et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* — 2017. — Vol. 109(6). —doi:10.1093/jnci/djw279.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhman N. et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers // *Clinical Cancer Research.* — 2013. — Vol. 19(8). — P. 2240–2247. —doi:10.1158/1078-0432.ccr-12-2246.
- Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discovery.* — 2014. — Vol. 4. — P. 1046–1061.
- Ward R.A., Anderton M.J., Ashton S. et al. Structure- and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR) // *J. Med. Chem.* — 2013. — Vol. 56. — P. 7025–7048.
- Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Kim D.-W. et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component // *J. Clin Oncol.* — 2017. — Vol. 35(12). — P. 1288–1296.
- Jane P.A., Yang J. C.-H., Kim D.-W. et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer // *New England Journal of Medicine.* — 2015. — Vol. 372(18). — P. 1689–1699. — doi:10.1056/nejmoa1411817.
- Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376. — P. 629–640.
- Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* — 2016. — Vol. 27(suppl_5). — v1–v27. — doi:10.1093/annonc/mdw326.
- Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* — 2016. — Vol. 34(28). — P. 3375–3382.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *European Journal of Cancer.* — 2009. — Vol. 45(2). — P. 228–247. — doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Hanfstein B., Shlyakhto V., Lauseker M. et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib // *Leukemia.* — 2014. — Vol. 28(10). — P. 1988–1992. — doi:10.1038/leu.2014.153.
- Pines A. Acute mountain sickness // *The Lancet.* — 1977. — Vol. 309(8006). — P. 316. —doi:10.1016/s0140-6736(77)91875-x
- Zheng P., Zeng B., Zhou C. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism // *Molecular Psychiatry.* — 2016. — Vol. 21(6). — P. 786–796. — doi:10.1038/mp.2016.44 35136.
- Mok T. et al. 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. — P. 3196–3203.
- Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R. et al. Optimization of Dosing for EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer with Evolutionary Cancer Modeling // *Science Translational Medicine.* — 2011. — Vol. 3(90). — 90ra59–90ra59. — doi:10.1126/scitranslmed.3002356.
- Provencio M., Torrente M., Calvo V. et al. Prognostic value of quantitative ctDNA levels in non small cell lung cancer patients // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 9(1). — doi:10.18632/oncotarget.22470.
- Hata A., Katakami N., Yoshioka H. et al. Spatiotemporal T790M Heterogeneity in Individual Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer after Acquired Resistance to EGFR-TKI // *Journal of Thoracic Oncology.* — 2015. — Vol. 10(11). — P. 1553–1559. — doi:10.1097/jto.0000000000000647.
- Sundaresan T.K., Sequist L.V., Heymach J.V. et al. Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive blood-based analyses // *Clin Cancer Res.* — 2016. — Vol. 22(5). — P. 1103–1110.
- Zheng D., Ye X., Zhang M.Z. et al. Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance // *Scientific Reports.* — 2016. — Vol. 6(1). — doi:10.1038/srep20913.
- Provencio M., Torrente M., Calvo V. Prognostic value of quantitative ctDNA levels in non small cell lung cancer patients // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 9(1). — doi:10.18632/oncotarget.22470.
- Mok T.S., Wu Y.-L. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer // *N.*

- Engl. J. Med. — 2017. — Vol. 376. — P. 629-640. — doi: 10.1056/NEJMoa161267.
24. Nguyen K.-S.H., Kobayashi S., Costa D.B. Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers Dependent on the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway // *Clinical Lung Cancer*. — 2009. — Vol. 10(4). — P. 281-289. — doi:10.3816/clc.2009.n.039.
25. Hochmair M.J., Morabito A., Hao D. et al. Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study // *Future Oncology*. — 2018. — Vol. 14 (27). — doi:10.2217/fon-2018-0711.
26. Hochmair M., Holzer S., Burghuber O.C. Complete remissions in afatinib-treated non-small-cell lung cancer patients with symptomatic brain metastases // *Anti-Cancer Drugs*. — 2016. — Vol. 27(9). — P. 914-915. — doi:10.1097/cad.0000000000000410.

Поступила в редакцию 24.12.2019 г.

F.V. Moiseenko^{1,2}, M.L. Stepanova¹, N.M. Volkov¹, A.S. Zhabina¹, A.V. Myslik¹, A.A. Meldo¹, N.V. Rysev¹, D.D. Krylova¹, V.V. Klimenko¹, A.A. Bogdanov¹, V.M. Moiseyenko¹

Predictive value of the dynamic determination of circulating tumor DNA on PFS in patients with EGFR mutated NSCLC, with osimertinib therapy

¹St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care,
²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
St. Petersburg

Aim: study of the predictive value of determining ctDNA during treatment with osimertinib in patients with NSCLC with EGFR mutation

Methods: The study included patients with metastatic EGFR-associated NSCLC, in whom, with progression against the background of 1st – 2nd generation TKIs, the T790M mutation was detected. Patients received osimertinib therapy 80 mg/day, daily, until progression. Before treatment, and then every 2 months, whole blood was taken to conduct a qualitative assessment of ctDNA in dynamics by the RT-PCR method/

Results: From 2016 to 2019 in St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncology), 22 patients were identified T790M associated progression of EGFR NSCLC. 81.9% (18/22) are women, 18.1% (4/22) are men. The average age is 61.2years (50-75). 1/22 had smoking experience for more than 30 years. The molecular genetic profile in 16 is represented by ex19del, 5 L858R, 1 -a combination of rare mutations G719S+S768I. The effect of therapy was evaluated in 20/22 patients. PR and SD were registered in 9/20 (45%) and 10/20 (50%) patients, respectively. Median PFS – 16.7 months (CI 95%, 11,4–22,0). In 12/22 patients was observed the disappearance of ctDNA T790M after 2 months of osimertinib therapy. PFS is 18,9 months (95% CI, 14,8–19,7), in patients with no mutation detected in the second month of treatment compared with the group of patients in which the ctDNA was determined (PFS 8.0 months) (CI 95%, 4,2–11,8) (p=0.015). Correlation analysis did not reveal any clinical factors associated with the disappearance of ctDNA.

Conclusions: The disappearance of ctDNA in plasma after 2 months of treatment with osimertinib is associated with an increase in PFS and can be considered as a predictive marker in patients with metastatic NSCLC EGFR T790M

Ключевые слова: NSCLC, TKI, Osimertinib, liquid biopsy, ctDNA