

Адьювантная таргетная терапия при немелкоклеточном раке легкого

К.К. Лактионов^{✉1,2}, А.М. Казаков¹, М.Г. Гордиев³, П.В. Кононец¹, Б.Б. Ахмедов¹, Ю.Н. Маевская^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Национальный БиоСервис», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉lkoskos@mail.ru

Аннотация

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является гетерогенной группой заболеваний с широким спектром возможных таргетных активирующих мутаций. В связи с этим на данный момент большое внимание уделяется такой опции лечения пациентов с НМРЛ, как адьювантная таргетная терапия после проведенного радикального хирургического лечения. Активный интерес к этой опции связан с несколькими причинами: достаточной низкой эффективностью адьювантной химиотерапии, возросшими возможностями молекулярно-генетических методов определения активирующих мутаций, широким введением в клиническую практику жидкостной биопсии, а также результатами, которые демонстрируют исследования, посвященные применению таргетной терапии как в лечении распространенных форм НМРЛ, так и в адьювантном режиме. Результаты таких исследований, как SELECT, ADJUVANT/CTONG1104, ADAURA, показали преимущество применения адьювантной таргетной терапии по сравнению с химиотерапией, плацебо или историческим контролем. Возможность определения циркулирующей опухолевой ДНК как маркера минимальной резидуальной болезни после оперативного лечения, а также определение мутационного профиля при помощи минимально инвазивного метода – жидкостной биопсии позволит еще более персонализированно подходить к назначению адьювантной терапии. Все это делает применение адьювантной таргетной терапии перспективной и эффективной опцией лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная терапия, таргетная терапия, циркулирующая опухолевая ДНК.

Для цитирования: Лактионов К.К., Казаков А.М., Гордиев М.Г. и др. Адьювантная таргетная терапия при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 104–107. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200200

Review

Adjuvant targeted therapy for non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov^{✉1,2}, Aleksei M. Kazakov¹, Marat G. Gordiev³, Pavel V. Kononets¹, Bakhrom B. Akhmedov¹, Julia N. Maevskaia^{1,4}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³National BioService, Saint Petersburg, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉lkoskos@mail.ru

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogeneous group of diseases with a wide range of possible targeted activating mutations. In this regard, a lot of attention is paid to such treatment of patients with NSCLC as adjuvant targeted therapy after radical surgical treatment, nowadays. The active interest in this option is associated with several reasons: sufficient low efficacy of adjuvant chemotherapy, increased capabilities of molecular genetic methods to determine the activating mutations, extensive introduction of liquid biopsy into the clinical practice, as well as the results of the trials associated with the use of targeted therapy both in the treatment of advanced forms of NSCLC and in an adjuvant regimen. The results of such trials as SELECT, ADJUVANT/CTONG1104, ADAURA have shown the benefit of adjuvant targeted therapy in comparison with chemotherapy, placebo or historical control. The ability to identify circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after surgical treatment, as well as the determination of the mutation profile using the minimally invasive method such as the fluid biopsy will allow achieving an even more personalized approach to the appointment of adjuvant therapy. All this makes the use of adjuvant targeted therapy a promising and effective treatment option.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant therapy, targeted therapy, circulating tumor DNA.

For citation: Laktionov K.K., Kazakov A.M., Gordiev M.G. et al. Adjuvant targeted therapy for non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 104–107. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200200

Введение

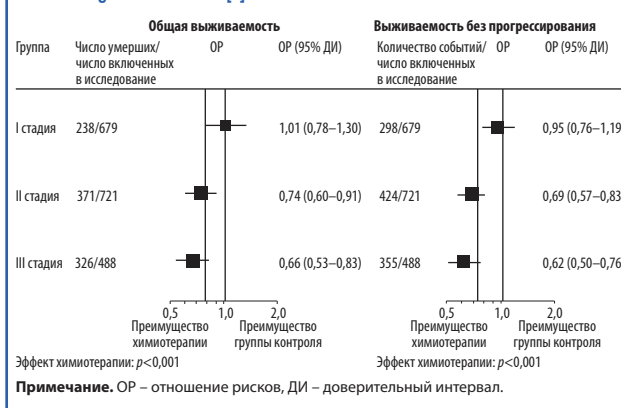
Хирургическое лечение по-прежнему остается основным методом терапии пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), на долю которого приходится около 25–30% первично выявленных случаев НМРЛ [1]. Таким образом, около 1/3 больных НМРЛ нуждаются в адъювантном лечении после радикального хирургического этапа. На данный момент единственным видом адъювантной терапии является полихимиотерапия (ПХТ), не считая адъювантного лучевого лечения у пациентов с IIIA стадией за счет N2-статуса или R1-резекции. Регистрционным исследованием, показавшим преимущество в общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании адъювантной платиносодержащей химиотерапии после радикального хирургического лечения, стало International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT). Результаты данного исследования опубликованы в 2004 г., с тех пор и по настоящее время стандарт адъювантного лечения НМРЛ практически не изменился [2]. Другое крупное исследование LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) пролило свет на преимущества применения адъювантной химиотерапии в зависимости от стадии заболевания. Продемонстрировано, что адъювантная ПХТ не увеличивает ОВ при IA стадии, уменьшает риск смерти в течение 5 лет для I стадии на 1,8%, для II – на 11,6% и III – на 14,7%. Схожие преимущества получены для БРВ – преимущество в 9,2% для 5-летнего периода (рис. 1) [3].

Однако в связи с бурным развитием молекулярной онкологии и генетики и пришедшим пониманием того, что НМРЛ является чрезвычайно гетерогенной группой заболеваний, в настоящий момент активно изучается применение адъювантной таргетной терапии у пациентов, имеющих драйверные мутации, такие как мутация в гене EGFR или транслокация ALK. Промежуточные результаты, которые показывают данные исследования, превосходят аналогичные для адъювантной химиотерапии. Это дает надежду на то, что вскоре понятие «адъювантная химиотерапия» перестанет ассоциироваться со всеми пациентами, перенесшими радикальное лечение, а будет использоваться в отношении группы пациентов, не имеющих мишеней для таргетной терапии.

Эволюция изучения адъювантной таргетной терапии

Одним из первых исследований, поставивших перед собой цель изучить преимущество от применения таргетной терапии в адъювантном режиме, было SELECT (фаза II испытания адъювантного эрлотиниба у пациентов с радикально прооперированным EGFRm НМРЛ). Данное исследование включало пациентов с IA–IIIA стадиями НМРЛ (TNM7), подвзятых радикальному хирургическому лечению и 4 курсам стандартной платиносодержащей адъювантной терапии с лучевой терапией и без. Такие пациенты (n=100) получали эрлотиниб (150 мг 2 раза в день) в течение 2 лет после окончания стандартной адъювантной ПХТ. Исследование преследовало цель показать преимущество в БРВ при применении адъювантной таргетной терапии по сравнению с историческим контролем. Двухлетняя БРВ составила 88% (96% – I, 78% – II и 91% – III стадии), что, несомненно, превышало аналогичные результаты того же IALT, который показал 2-летнюю БРВ в 61%. Медиана ОВ и БРВ не достигнуты. Пятилетняя ОВ составила 86%. Из 100 пациентов только у 4 (4%) отмечен рецидив заболевания в течение применения таргетной терапии. У 40 пациентов рецидив зафиксирован после окончания лечения. Медиана времени до рецидива составила 25 мес. Важно отметить, что 24 пациентам с рецидивом заболевания выполнена ребиопсия, которая показала наличие мутации вторичной резистентности T790M только в одном случае (4%). Таким образом, практически все пациенты продолжили принимать эрлотиниб с медианой БРВ в 13 мес, что является идентичным показателем для приема эрлотиниба в 1-ю линию терапии (OPTIMAL, CTONG-0802) [4, 5]. Результаты данного исследования показали, что применение таргетной терапии в адъювантном режиме может дать преимущество в выживаемости по сравнению с адъювантной ПХТ. Кроме того, продемонстри-

Рис. 1. Форест-график преимущества адъювантной ПХТ в зависимости от стадии заболевания [3].
Fig. 1. Forest plot of the benefits of adjuvant polychemotherapy (PCT) depending on the stage of the disease [3].



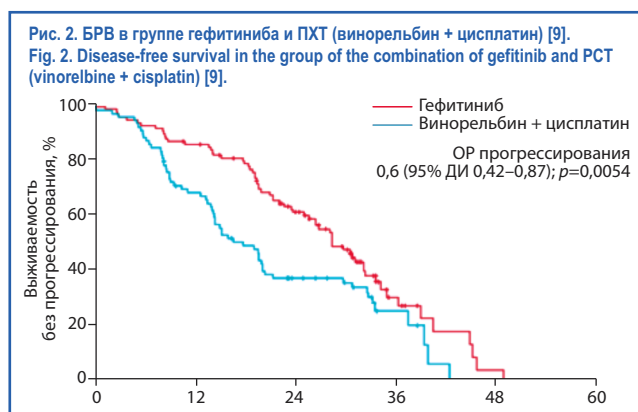
ровано, что мутации вторичной резистентности отсутствовали в подавляющем большинстве случаев рецидивирования после адъювантной таргетной терапии. Данный факт говорит о том, что применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I поколения в адъюванте не уменьшает количество доступных опций лечения для пациентов в дальнейшем.

Практически одновременно с SELECT начался набор в другое исследование, также посвященное эффективности адъювантной таргетной терапии для радикально прооперированных пациентов IB–IIIA стадии, – RADIANT. Данное исследование включало 973 пациента, разделенных (2:1) на 2 группы: группа, адъювантно получающая эрлотиниб 2 года (150 мг 2 раза в день), и группа плацебо. Адъювантная химиотерапия в указанном исследовании не проводилась. Критерием включения пациента в группу адъювантной таргетной терапии являлось не наличие мутации в гене EGFR, а повышенная экспрессия и амплификация последнего. Возможно, именно это и оказало влияние на результаты – отсутствие статистически значимой разницы в медиане БРВ между группами эрлотиниба и плацебо – 50,5 мес и 48,2 мес соответственно [6]. Сам по себе феномен повышенной экспрессии и амплификации гена EGFR не является критерием наличия мутации в данном гене и эффективности ингибиторов EGFR у таких пациентов [7, 8]. Косвенно это подтвердили и результаты подгруппового анализа самого RADIANT – в EGFRm подгруппе разница медианы БРВ между эрлотинибом и плацебо составила 46,4 мес и 28,5 мес соответственно [6]. Таким образом, RADIANT продвинулся на один шаг дальше, показав преимущество от адъювантной таргетной терапии в группе EGFRm пациентов в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Следующей ступенью изучения эффективности адъювантной таргетной терапии стало исследование ADJUVANT/CTONG1104, стартовавшее в 2011 г., которое призвано сравнить непосредственную выгоду от назначения gefitiniba со стандартной адъювантной ПХТ (цисплатин + винорельбин 4 курса). В исследование включены 222 пациента с II–IIIA стадиями, перенесшие радикальное хирургическое лечение и несущие мутацию гена EGFR (19 и 21-й экзоны). Рандомизация – 1:1 в группу таргетной терапии (24 мес) и ПХТ (4 курса). Результаты исследования показали, что медиана БРВ в группе gefitiniba на 10,7 мес превышала таковую в группе ПХТ – 28,7 мес и 18,0 мес соответственно (рис. 2) [9].

Помимо увеличения медианы БРВ назначение gefitiniba ассоциировалось с меньшим количеством и меньшей выраженностью нежелательных явлений по сравнению с группой стандартной ПХТ. В группе gefitiniba коррекция дозировки потребовалась 11% пациентов по сравнению с 33% в группе ПХТ. Прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью отмечалось в 3% в группе таргетной терапии и в 6% случаев в группе ПХТ [10].

Результаты перечисленных исследований продемонстрировали перспективы, которые может дать назначение адъювантной таргетной терапии для больных с НМРЛ. Это ста-



ло фундаментом для дальнейшего более широкого изучения такой опции лечения. В 2014 г. стартовало исследование ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial) – широкомасштабный проект по полногеномному/экзомному секвенированию для пациентов с IB–IIIA стадией НМРЛ, перенесших радикальное хирургическое лечение. При наличии мутаций гена EGFR или транслокации гена ALK пациенты будут включены в одну из 2 групп: адъювантная терапия эрлотинибом 2 года/плацебо и адъювантная терапия кризотинибом 2 года/плацебо соответственно. В случае рецидива заболевания планируется выполнять биопсию опухоли для определения характеристики клональной эволюции опухоли. Немного позже в данное исследование добавлен еще один «рукав» – адъювантная иммунотерапия для пациентов с отсутствием драйверных мутаций – ниволумаб в сравнении со стандартной адъювантной ПХТ [11]. Результаты данного исследования ожидаются в начале 2021 г.

Успехи применения ингибиторов EGFR I поколения показали эффективность данной стратегии в адъювантной терапии EGFR-позитивного НМРЛ, однако в существующей клинической практике ингибиторы EGFR III поколения (осимертиниб) показывают свое преимущество перед ИТК I поколения, что доказано в исследовании FLAURA. Это исследование продемонстрировало преимущество в ОВ при использовании осимертиниба у непрелеченных пациентов с распространенным НМРЛ, несущим мутации в 19 и 21-м экзонах гена EGFR по сравнению с гефитинибом и эрлотинибом. Медиана ОВ составила 38,6 мес в группе осимертиниба и 31,8 мес в группе ИТК I поколения. Кроме того, нежелательные явления 3-й степени и выше в группе ИТК III поколения отмечены в 42% случаев против 47% в группе сравнения [12]. Исследование AURA показало, что лечение пациентов с EGFRm НМРЛ, которые спрессирировали на ИТК I–II поколения и имели мутацию вторичной резистентности T790M, при помощи осимертиниба (ИТК III поколения) имело преимущество по сравнению с химиотерапией (пеметрексед + карбоплатин). БРВ в группе осимертиниба составила 8,5 мес, а в группе химиотерапии – 4,2 мес, кроме того, токсичность 3-й степени и выше в группе осимертиниба составила 23%, тогда как в группе химиотерапии – 47% [13].

FLAURA и AURA стали подспорьем для продолжения исследования ИТК III поколения уже в рамках адъювантного таргетного лечения. В 2015 г. стартовало исследование ADAURA – осимертиниб против плацебо в адъюванте у пациентов IB–IIIA стадии EGFRm (ex19del/L858R) НМРЛ после радикального хирургического лечения (проведение адъювантной ПХТ не являлось критерием исключения). Цели исследования – определение 2-, 3-, 5-летней БРВ и 5-летней ОВ в группе пациентов, адъювантно получавших ИТК III поколения [14]. Первые результаты данного исследования опубликованы в июне 2020 г., в них показано, что 2-летняя БРВ пациентов с II–IIIA стадиями НМРЛ при использовании осимертиниба в адъювантном режиме составила 90% против 44% в группе плацебо. Выигрыш в 2-летней БРВ от использования адъювантной таргетной терапии в группе, включающей в себя IB стадию, составил 36% (89% vs 53%) [15]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало суще-

ственный выигрыш от применения адъювантной таргетной терапии ИТК III поколения после радикального хирургического лечения ± адъювантной ПХТ у EGFRm-пациентов, показав себя реальной опцией лечения лиц с НМРЛ.

Современная задача – современная методика

Сама по себе адъювантная терапия преследует цель полной эрадикации минимальной резидуальной болезни (МРБ), которая представляет собой присутствие в организме изолированных или циркулирующих опухолевых клеток, которые не могут быть зафиксированы при помощи рутинно применяющихся диагностических методов [16]. На данный момент самым перспективным методом определения МРБ является жидкостная биопсия с определением присутствия циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) в плазме крови у радикально пролеченных пациентов. Данный метод основан на том, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно выделяют в кровоток свою ДНК, которая, имея период полураспада от 16 мин до 2,5 ч, может отражать наличие этих самых опухолевых клеток в организме человека real time [17]. Тем самым, определяя уровень цодНК после радикального оперативного лечения, теоретически можно высказываться о наличии или отсутствии МРБ и, соответственно, в перспективе выделить на основании этого группы больных, которые получат преимущество от проведения адъювантной терапии [18]. Исследования, подтверждающие данную теорию, касались изучения уровня цодНК при раке молочной железы, раке яичников, но наиболее показательные касались назначения адъювантной терапии после радикально пролеченного колоректального рака. БРВ у пациентов, радикально прооперированных по поводу колоректального рака II стадии, не получавших адъювантную ПХТ, у которых отсутствовала цодНК после операции, составила 90%, а для точно такой же группы пациентов, но с определяемой цодНК после операции – 0% [19]. Результаты данного исследования показывают, что различный статус по цодНК после радикального лечения оказывает сильное влияние на вероятность рецидивирования и может влиять на решение о назначении/неназначении адъювантного лечения. Что же касается рака легкого – исследование DYNAMIC продемонстрировало, что БРВ в группе пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий, перенесших R0-оперативное лечение, также сильно различалась в зависимости от послеоперационного статуса цодНК. Медиана БРВ составила 23,1 дня 53 мес в зависимости от наличия или отсутствия определяемой цодНК в плазме после операции. Медиана ОВ составила 35,3 мес и 60 мес соответственно при наличии и отсутствии цодНК в послеоперационной плазме крови. Пациенты с позитивным статусом цодНК, которые получили адъювантную терапию, имели БРВ 22,4 мес против 9,25 мес – для пациентов с положительным цодНК статусом и не получивших адъювантное лечение [20]. Кроме того, DYNAMIC показало, что наиболее корректным с точки зрения адекватного отражения прогноза рецидивирования является определение уровня цодНК в период времени от 3 дней до 1 мес после операции. Таким образом, уровень цодНК в плазме крови у радикально пролеченных пациентов с НМРЛ также значительно влияет на прогноз заболевания и в дальнейшем может стать одной из важных составных частей принятия решения о послеоперационной тактике ведения пациентов с НМРЛ.

Отечественное исследование LUCARD, стартовавшее в феврале 2020 г., призвано более точно ответить на вопрос о влиянии уровня цодНК в динамике (до операции, на 7–8-е сутки после операции и каждые 3 мес в течение 1 года после операции) на вероятность рецидива у пациентов, радикально пролеченных по поводу НМРЛ всех операбельных стадий. В исследование планируется включить более 200 человек со сроком наблюдения 3 года. Это позволит с достаточной достоверностью ответить на вопрос о влиянии на прогноз заболевания изменения уровня цодНК в плазме крови в различные временные промежутки. Кроме того, больные будут разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия проведенного адъювантного лечения, что также покажет взаимосвязь между динамикой уровня цодНК и преимуществом, полученным пациентами от проведения той или иной адъювантной терапии.

Определение цоДНК в плазме крови пациентов с НМРЛ в перспективе позволит выделить группу пациентов, которые получат наибольшую выгоду от применения адьювантной таргетной терапии. Кроме того, определение уровня цоДНК позволит определить рациональную длительность проведения терапии, вовремя выявлять мутации вторичной резистентности и изменять тактику лечения.

На данный момент во всех исследованиях, касающихся применения адьювантной таргетной терапии, длительность последней составляла 2 года. Не совсем понятно, по каким критериям авторы данных исследований выбрали именно такой промежуток времени [21]. Вполне вероятно, что в зависимости от наличия или отсутствия мутации EGFR и других мутаций в плазме крови в течение адьювантного лечения сроки терапии могут меняться как в большую, так и в меньшую сторону. К сожалению, на данный момент нет крупных исследований, по результатам которых можно было бы судить о возможности уменьшения или увеличения длительности адьювантной таргетной терапии в зависимости от статуса цоДНК. Выявление мутаций вторичной резистентности при динамически проводимой жидкостной биопсии во время адьювантной таргетной терапии может предвосхитить выявление рецидива при ис-

пользовании стандартных методов визуализации, хотя по результатам исследования SELECT это редкое явление [4, 22, 23].

Заключение

Уже на данный момент адьювантная таргетная терапия прошла длинный путь от исследования применения ИТК I поколения в сравнении с историческим контролем до III фазы двойного слепого рандомизированного сравнения ИТК III поколения с плацебо в адьювантном режиме. Сам этот факт, а также результаты множества исследований говорят о несомненной перспективе данного метода лечения. Бурное развитие молекулярной генетики и все большее внимание к малоинвазивным методам определения мутационного статуса больных с НМРЛ при помощи жидкостной биопсии, а также определение признаков МРБ в дальнейшем позволят еще больше персонализировать адьювантное таргетное лечение для каждого конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 7): vii196–vii198. DOI: 10.1093/annonc/mdq376
2. Ariagada R, Bergman B, Dunant A et al; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351–60. DOI: 10.1056/NEJMoa031644
3. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D et al. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer: Subgroup Analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 220–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7
4. Pennell NA, Neal JW, Chaff JE et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37 (2): 97–104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131
5. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (8): 735–42.
6. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4007–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8918
7. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis* 2010; 2 (1): 48–51. PMID: PMC3256436.
8. Jurišić V, Obradović J, Pavlović S, Djordjević N. Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation. *Anal Cell Pathol (Ams)* 2018; 2018: 6192187. DOI: 10.1155/2018/6192187
9. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–IIIA (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 139–48. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30729-5
10. Shen P, Zhong W. Adjuvant EGFR TKI therapy for resectable non-small cell lung cancer: new era for personalized medicine. *J Thorac Dis* 2018; 10 (3): 1364–9. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.97
11. Govindan R, Mandrekas SJ, Gerber DE et al. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (24): 5439–44. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0354
12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al., for the FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382: 41–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
13. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-Ju et al., for the AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
14. Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19 (4): e533–e536. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.04.004
15. Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 2020; 38.
16. Hosh SB, Scheunemann P, Izbicki JR. Minimal residual disease in non-small-cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (4): 278–81. DOI: 10.1002/ssu.1045
17. Лактионов К.К., Казаков А.М., Саранцева К.А. и др. Роль жидкостной биопсии в выборе тактики лечения немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*. 2020; 21 (1). DOI: 10.31917/2101046
18. Chae YK, Oh MS. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (1): 16–24. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.022
19. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016; 8 (346): 346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
20. Chen K, Zhao H, Shi Y et al. Perioperative Dynamic Changes in Circulating Tumor DNA in Patients with Lung Cancer (DYNAMIC). *Clin Cancer Res* 2019; 25 (23): 7058–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1213
21. Ting Ye, Haiquan Chen. 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
22. Sorensen BS, 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
23. 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): 488–94. DOI: 10.18632/oncotarget.22470

Информация об авторах / Information about the authors

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lkoskos@mail.ru

Казаков Алексей Михайлович – клинический ординатор отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kazakovich873@gmail.com

Гордиев Марат Гордиевич – дир. по клинической генетике ООО НБС

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед. наук, зав. хирургическим торакальным отд-нием, зам. дир. по научной и лечебной работе – дир. НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Ахмедов Бахром Бахтиярович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического торакального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Маевская Юлия Николаевна – аспирант отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: maeva-julia@inbox.ru

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lkoskos@mail.ru

Aleksei M. Kazakov – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kazakovich873@gmail.com

Marat G. Gordiev – Dir., National BioService

Pavel V. Kononets – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Bakhrom B. Akhmedov – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Julia N. Maevskaia – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: maeva-julia@inbox.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020