

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-14-20

**Цитирование:** Казаков А.М., Лактионов К.К., Гордиев М.Г., Ахмедов Б.Б., Кузьмина В.А. Циркулирующая опухолевая ДНК как маркер минимальной резидуальной болезни при немелкоклеточном раке легкого. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 14–20

## ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК КАК МАРКЕР МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А.М. Казаков<sup>1</sup>, К.К. Лактионов<sup>1,3</sup>, М.Г. Гордиев<sup>2</sup>, Б.Б. Ахмедов<sup>1</sup>, В.А. Кузьмина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме:** Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) — это небольшие фрагменты нуклеиновой кислоты (около 166 пар нуклеотидов), которые не связаны с клетками или клеточными фрагментами и свободно циркулируют в кровяном русле. Доказано, что цоДНК является маркером так называемой минимальной резидуальной болезни (МРБ) — опухолевого процесса, который не может быть зафиксирован при помощи рутинных методов исследования. Использование цоДНК в качестве маркера МРБ объясняется тем, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно (внеклеточные везикулы и др), выделяют свою ДНК в кровь, тем самым делая возможным её детекцию и позволяя выявить МРБ. Доля цоДНК от всей циркулирующей внеклеточной ДНК может составлять от 0,01% до нескольких процентов в зависимости от размера опухоли, её васкуляризации, биологических свойств. В настоящее время большое внимание уделяется выявлению минимальной резидуальной болезни после радикально проведенной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), поскольку в ряде крупных исследований было показано, что наличие цоДНК в плазме пациентов после операции является негативным прогностическим признаком. В качестве примера можно привести исследование Chaudhuri et al, в котором при наличии цоДНК в послеоперационной плазме 36-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) приближалась к 0%, в то время как отсутствие цоДНК в послеоперационной плазме ассоциировалось с 90–99% 36-месячной БРВ. Интерес к определению статуса МРБ посредством обнаружения цоДНК в послеоперационной плазме также обусловлен и тем, что это в перспективе может быть критерием назначения или не назначения адъювантного лечения в послеоперационном периоде. По данным исследования DYNAMIC, пациенты с позитивным статусом МРБ (наличие цоДНК в плазме после операции), которые получили адъювантную терапию, имели БРВ 22,4 vs 9,25 месяца — для пациентов с положительным МРБ статусом и не получивших адъювантное лечение.

Таким образом, определение статуса МРБ на основе обнаружения цоДНК в плазме после радикальной операции может позволить вырабатывать персонализированную тактику ведения пациентов, радикально прооперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

**Ключевые слова:** циркулирующая опухолевая ДНК, минимальная резидуальная болезнь, немелкоклеточный рак легкого.

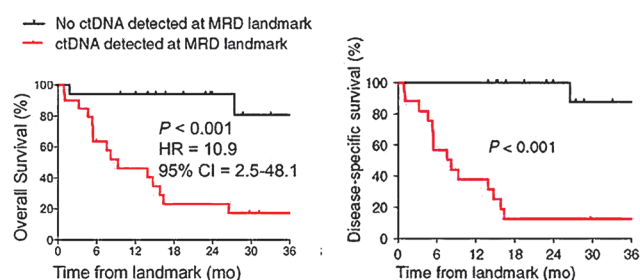
### ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время большое внимание уделяется выявлению минимальной резидуальной болезни при помощи жидкостной биопсии (выявлении цоДНК в кровотоке после радикально проведенной операции). Минимальная резидуальная болезнь (МРБ) определяется как наличие остаточной опухолевой массы у пациента после радикального удаления

опухоли, которые не могут быть обнаружены при помощи применяемых сегодня рутинных диагностических методов [1]. Концепция метода заключается в том, что у правильно простадированного и радикально прооперированного пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIa стадий, после радикально проведенного оперативного лечения в организме, не должно остаться опухолевых клеток, которые могли бы быть источником поступления цоДНК в кровоток или их количество должно быть настолько незначительным, что суммарная концентрация каждого мутантного аллеля опухоли в плазме (Maximum somatic allele frequency (MSAF))

должна стремиться к нулю или быть ниже порога чувствительности тест-систем [2]. Кроме того, помимо суммарного определения доли цоДНК от всей циркулирующей ДНК, возможно определение изменения концентрации каждого отдельного мутантного аллеля опухоли (Variant allele frequency — VAF), в плазме до и после оперативного лечения, что также является признаком отсутствия или наличия МРБ [3]. Несколько исследований подтвердили роль обнаружения МРБ на основе цоДНК при раке легкого путем определения различий в дооперационных и послеоперационных уровнях цоДНК [4]. Эти изменения были продемонстрированы в исследовании с участием 41 пациента с НМРЛ, у которых концентрацию конкретных мутантных аллелей (VAF) шести генов-драйверов опухоли (EGFR, KRAS, TP53, BRAF, PIK3CA и ERBB2) в цоДНК измеряли до оперативного лечения и в сроки со 2 по 10 день после его проведения (данные о наличии мутаций были получены в результате генетического исследования операционного материала) [4]. В каждом конкретном случае проводилось определение концентрации одного или двух мутантных аллелей из шести перечисленных. Частота мутантного аллеля снизилась со среднего значения 8,88% до 0,28%, причем наиболее резкое снижение произошло у пациентов с I стадией заболевания, в том числе у одного пациента цоДНК в плазме перестала определяться. Эти данные подтверждают, что уровень цоДНК отражает объем опухолевой ткани в организме. В более позднем исследовании сообщалось об аналогичных результатах у 76 пациентов с I–III стадией НМРЛ, перенесших хирургическое вмешательство, при этом изначальная концентрация мутантных аллелей (VAF) снизилась с 1,2% до 0,28% ( $p < 0,001$ ) после радикальной операции [5].

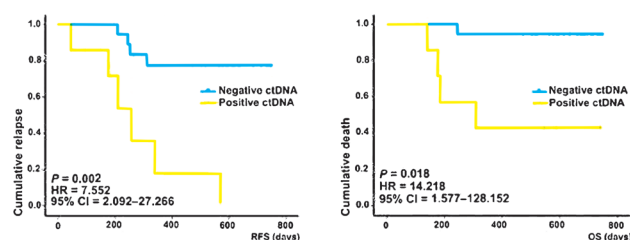
Поскольку обнаружение цоДНК в плазме указывает на наличие МРБ, было предложено использовать этот биомаркер для прогнозирования рецидива после хирургического лечения НМРЛ. Chaudhuri et al, показали, что послеоперационное обнаружение цоДНК (в течении 4-х месяцев после операции — MRD landmark) у радикально прооперированных пациентов ( $N=40$ ) IB–IIIA стадии было связано с 0% 36-месячной безрецидивной выживаемостью (БРВ), тогда как в случае отсутствия цоДНК 36-месячная БРВ составила 93%. Анализ общей выживаемости показал схожие результаты (рис. 1).



**Рисунок 1.** Зависимость БРВ и ОВ от наличия цоДНК в плазме взятой в течении 4-х месяцев после радикального оперативного лечения

Кроме того, обнаружение цоДНК предшествовало рентгенологическому обнаружению прогрессирования у 72% пациентов в среднем на 5,2 месяца. Наличие цоДНК в этом исследовании было признано независимым прогностическим фактором рецидива заболевания [6]. 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 безрецидивной выживаемости на период наблюдения 26 месяцев составила, соответственно, 9,8 месяцев в группе МРБ положительных пациентов, тогда как в группе МРБ отрицательных пациентов медиана не была достигнута. Медиана ОВ также значительно отличалась между группами МРБ положительных и отрицательных пациентов, составив 15,6 месяцев против недостигнутых значений, соответственно ([7], рис. 2).

Кроме того, DYNAMIC показало, что наиболее корректным для оценки риска прогрессирования является определение уровня цоДНК в период времени от 3 дней до 1 месяца после операции, в то время как определение уровня цоДНК сразу после операции и на следующий день даёт минимальные различия в БРВ и ОВ. В исследовании TRACERx было проведено филогенетическое отслеживание и обнаружение минимальной остаточной болезни с использованием профилей цоДНК после R0 резекции у пациентов с I–III стадией НМРЛ. Было обнаружено, что из 45 пациентов, у которых был диагностирован рецидив, у 37 (82%) человек цоДНК была обнаружена в период клинического рецидива или до него. У этих 37 пациентов среднее время от обнаружения цоДНК до клинического рецидива составляло 151 день (диапазон 0–984 дня). У 10 из 10 пациентов, у которых во время наблюдения развился второй первичный рак, цоДНК не была обнаружена, что отражает специфичность анализа МРБ в отношении первичной опухоли. У 23 пациентов, у которых не было рецидива в течение 3,2 лет наблюдения в среднем, цоДНК была обнаружена в 1 из 199 проанализированных точек забора плазмы после операции, что также говорит о высокой специфичности анализа статуса МРБ при помощи цоДНК [8].



**Рисунок 2.** Зависимость БРВ и ОВ от цоДНК статуса после радикальной операции.

## Обзоры и аналитика

### ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ НА ЧАСТОТУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК

Для того чтобы эффективно использовать цоДНК в качестве маркера МРБ, необходимо в первую очередь определить предоперационный статус цоДНК — положительный или отрицательный. Это важно, поскольку по данным исследования TRACERx, цоДНК при рецидиве заболевания была выявлена у 91% пациентов из тех, у которых она определялась в плазме крови до операции, и только у 64% больных у которых она не определялась в плазме до оперативного лечения. Существует ряд клинико-морфологических параметров, знание которых может быть полезным для интерпретации полученных результатов, а также мониторинга ложноотрицательных результатов предоперационной жидкостной биопсии.

Одним из таких параметров является стадия заболевания, отражающая распространенность опухолевого процесса. Чем выше стадия, тем больше опухолевая нагрузка и тем больше должна быть MSAF цоДНК в плазме, а также концентрация цоДНК в плазме (нг/мл) [9]. По данным подавляющего большинства исследований, с увеличением стадии увеличивалась и частота выявления цоДНК на дооперационном этапе [7,8,10,11].

Кроме того, увеличение опухолевой массы коррелирует с увеличением концентрации молекул внеклеточной ДНК (пг/мл), что положительно сказывается на вероятности обнаружения цоДНК в плазме [5].

**Таблица 1.** Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании DYNAMIC

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I                  | 9,4%                                |
| II                 | 25,0%                               |
| III                | 65,6%                               |

**Таблица 2.** Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании TRACERx

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I                  | 37,0%                               |
| II                 | 69,0%                               |
| III                | 57,1%                               |

**Таблица 3.** Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании Katrin Heider et al.

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I                  | 52,0%                               |
| II–III             | 88,0%                               |

По данным исследования DYNAMIC, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах являлось независимым фактором, увеличивающим частоту выявления цоДНК.

Другим параметром, влияющим на частоту выявления цоДНК, оказался морфологический тип опухоли. По данным ряда крупных исследований, цоДНК при локализованном НМРЛ до оперативного лечения намного чаще выявляется при плоскоклеточном раке (предположительно из-за более высокой частоты некрозов в опухоли), нежели при аденокарциноме [7,8,12].

Высокий индекс пролиферации (Ki-67) и наличие лимфоваскулярной инвазии также ассоциируются с повышением частоты выявления цоДНК [13,14].

Суммируя все вышеперечисленное, можно составить портрет пациента с наиболее высоким шансом выявления цоДНК: низкодифференцированный плоскоклеточный рак с наличием лимфоваскулярной инвазии, высоким индексом Ki67, II–III стадией заболевания с поражением регионарных лимфатических лимфоузлов. Наоборот, пациент с низким шансом выявления цоДНК будет иметь высокодифференцированную аденокарциному, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, низкий индекс Ki67, I стадию заболевания или IIA стадию (без вовлечения регионарных лимфатических лимфоузлов).

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОГО ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Динамическое изменение уровня цоДНК после оперативного лечения является современным, активно развивающимся методом определения МРБ при большом количестве онкологических заболеваний, в том числе при НМРЛ. Качественный и количественный анализ цоДНК в послеоперационной плазме позволяет судить о радикальности

**Таблица 4.** Частота выявления цоДНК до операции в зависимости от стадии в исследовании Shuta Ohara et al.

| Стадия заболевания | Частота выявления цоДНК до операции |
|--------------------|-------------------------------------|
| I                  | 23,0%                               |
| II–III             | 71,0%                               |

**Таблица 5.** Частота выявления цоДНК на дооперационном этапе в зависимости от гистологического типа опухоли

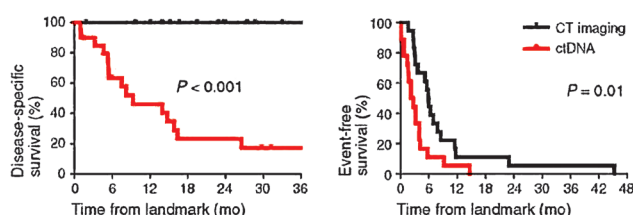
| Исследование     | Частота выявления цоДНК до операции |                |
|------------------|-------------------------------------|----------------|
|                  | Плоскоклеточный рак                 | Аденокарцинома |
| Abbosh C. et al. | 97,0%                               | 19,0%          |
| Chabon JJ et al. | 95,0%                               | 43,0%          |
| Chen K. et al.   | 35,0%                               | 12,8%          |

проведенного лечения, вероятности и сроках рецидива заболевания [15]. Помимо выявления цоДНК непосредственно после операции, активно используется и изучается динамическое определение цоДНК через каждый определенный промежуток времени после операции. Показательным примером, демонстрирующим эффективность данной опции является работа Aadel A. Chaudhuri et al. [6], в которую было включено 40 пациентов с I–III стадией НМРЛ после радикального хирургического лечения. В этом исследовании у пациентов после операции каждые 2–6 недель брался анализ крови для определения цоДНК, а также параллельно с этим пациенты проходили стандартное обследование (КТ органов грудной и брюшной полости). Результаты показали, что обнаружение цоДНК предшествовало рентгенологическому прогрессированию (критерии RECIST 1.1) у 72% пациентов и в среднем на 5,2 месяца (рис 3).

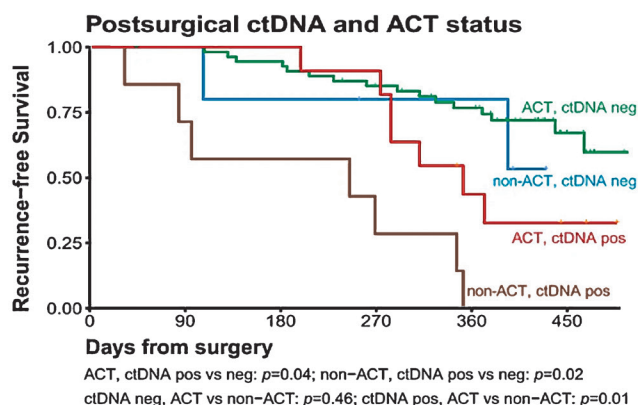
Помимо выявления самого факта рецидива заболевания, цоДНК также может дать информацию о том, за счет какого именно клона опухолевых клеток произошел рецидив, и какие мутации представлены в циркулирующей опухолевой ДНК. В случае обнаружения в цоДНК какой-либо драйверной мутации появляется возможность назначения соответствующей таргетной терапии, а в случае выявления мутаций пассажиров — других опций лечения НМРЛ.

## ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ ЦОДНК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На данный момент нет никаких предикторов эффективности проводимой адъювантной ПХТ (аПХТ) или таргетной терапии ингибиторами EGFR (при наличии мутации в гене EGFR), за исключением косвенного влияния стадии заболевания. Определяя уровень цоДНК после радикального оперативного лечения, можно высказываться о наличии или отсутствии МРБ и, соответственно, в перспективе выделить на основании этого группы больных, которые получают преимущество от проведения адъювантной терапии (химиотерапии или таргетной терапии) [16]. Исследования, подтверждающие данную теорию, касались изучения уровня цоДНК при раке молочной железы, раке яичников, но наиболее показательные из них касались назначения адъювантной терапии после радикально пролеченного колоректального рака. Безрецидивная выживаемость (период наблюдения



**Рисунок 3.** Зависимость бессобытийной выживаемости и времени до выявления прогрессирования от детекции цоДНК после радикальной операции [6].



**Рисунок 4.** Зависимость безрецидивной выживаемости от статуса цоДНК и проведения или не проведения адъювантной полихимиотерапии

27 месяцев) у пациентов, радикально прооперированных по поводу колоректального рака II стадии, не получавших адъювантную ПХТ, у которых отсутствовала цоДНК после операции составила 90,2%, а для точно такой же группы пациентов, но с определяемой цоДНК после операции — 21% [17]. 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 или отказе от адъювантного лечения. Что же касается рака легкого, работа, проведенная Bin Qiu, Wei Guo, Fan Zhang et al, показала значительное влияние послеоперационного статуса цоДНК на преимущество, полученное от проведения аПХТ. В исследовании участвовало 103 пациента с II–IIIA стадией НМРЛ. Они были разделены на группы в зависимости от послеоперационного статуса цоДНК и проведения или не проведения адъювантного лечения. Пациенты с положительным послеоперационным статусом цоДНК имели значительно более высокий риск рецидива по сравнению с цоДНК-негативными пациентами, как в группе аПХТ ( $p < 0,05$ ), так и в группе без аПХТ ( $p < 0,05$ ). Пациенты с отрицательным послеоперационным статусом цоДНК имели низкий риск рецидива, независимо от того, применялась ли аПХТ или нет ( $p = 0,46$ ) ([18], рис. 4).

Таким образом, послеоперационный статус цоДНК потенциально может разделить пациентов с НМРЛ на две группы: цоДНК-положительные пациенты, которые с большей вероятностью получают значимый выигрыш от проведения аПХТ, и цоДНК-отрицательные, для которых проведение аПХТ будет ассоциироваться с минимальным снижением риска прогрессирования заболевания.

## ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦОДНК В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

В подтверждение перспективности использования цоДНК в качестве предиктора эффективности адъювантной терапии и стратификации пациентов по преимуществу, полученному

## Обзоры и аналитика

от её проведения, можно привести в качестве примера 2 клинических исследования, идущих в настоящий момент.

Одно из них, CtDNA Lung — это открытое рандомизированное исследование фазы II с участием пациентов ( $\geq 18$  лет), радикально прооперированных по поводу НМРЛ T1–3N0M0 с определяемым уровнем цоДНК после операции. Пациентам с детектируемым уровнем цоДНК до операции будет проведено тестирование на цоДНК через 3–6 недель после операции. Те, у кого в послеоперационном периоде будет обнаружена цоДНК, будут рандомизированы (1:1) для проведения адъювантного лечения или стандартного наблюдения. В когорте пациентов, получающих адъювантное лечение будет использоваться химиоиммунотерапия (платиновый дублет + ниволумаб). Основная цель — оценить влияние адъювантной терапии на безрецидивную выживаемость пациентов с НМРЛ T1–3N0M0 стадии с послеоперационным обнаружением МРБ. Дополнительные цели включают безопасность и переносимость адъювантной химиоиммунотерапии, общую выживаемость и изучение клиренса цоДНК на фоне проводимой терапии. Набор для скринингового исследования ctDNA начался в январе 2021 года [19].

Вторым исследованием является MErMAID-1; оно будет исследовать эффективность и безопасность адъювантной химиотерапии + дурвалумаб по сравнению с химиотерапией + плацебо у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ II/III стадии, чтобы оценить преимущества адъювантной терапии у пациентов с положительным статусом МРБ по данным послеоперационного анализа плазмы. Первичной конечной точкой является БРВ в когорте пациентов с положительным статусом МРБ [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение статуса МРБ при помощи выявления цоДНК после радикального лечения пациентов с НМРЛ является актуальным и активно исследующимся направлением в онкологии. Данная методика может позволить более точно прогнозировать риск рецидива после радикального оперативного лечения и, тем самым, персонализировать послеоперационную тактику ведения больных с НМРЛ, основываясь, в том числе, на наличии или отсутствии признаков минимальной резидуальной болезни.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алексей М. Казаков**, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kazakovich873@gmail.com

**Константин К. Лактионов**, д. м. н., заведующий отделением лекарственных методов лечения №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lkoskos@mail.ru

**Марат Г. Гордиев**, заведующий молекулярно-генетической лабораторией Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marat7925@gmail.com

**Бахром Б. Ахмедов**, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: info@ronc.ru

**Валерия А. Кузьмина**, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: emeralld@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-14-20

For citation: Kazakov A. M., Laktionov K. K., Gordiev M. G., Akhmedov B. B., Kuzmina V. A. Circulating tumor dna as a marker of minimal residual disease in non-small cell lung cancer. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (2) : 14–20 (In Russ.)

## CIRCULATING TUMOR DNA AS A MARKER OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. M. Kazakov<sup>1</sup>, K. K. Laktionov<sup>1,3</sup>, M. G. Gordiev<sup>2</sup>, B. B. Akhmedov<sup>1</sup>, V. A. Kuzmina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia



**Abstract:** Circulating tumor DNA (ctDNA) refers to small fragments of nucleic acid (approximately 166 base pairs) that are not associated with cells or cell fragments and circulate in the bloodstream. Circulating tumor DNA has been proven to be a marker of minimal residual disease (MRD), a tumor process that cannot be detected using routine investigations. Circulating tumor DNA can be used as a marker of MRD because tumor cells secrete their DNA into the blood during necrosis, apoptosis, and functioning (with extracellular vesicles, etc.); therefore, it is possible to detect it and identify MRD. Circulating tumor DNA accounts for 0,01% to several percent of all circulating extracellular DNA depending on the size of the tumor, its vascularization and biological properties. Currently, much attention is paid to the detection of minimal residual disease after radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC), since a number of large studies have shown postoperative plasma ctDNA to be a negative prognostic sign. For example, Chaudhuri et al. showed that 36-month relapse-free survival (RFS) in patients with and without postoperative plasma ctDNA was nearly 0% and 90–99%, respectively. The status of MRD determined by postoperative plasma ctDNA levels may be potentially used for adjuvant treatment selection in the postoperative period. In the DYNAMIC study, MRD-positive patients (with postoperative plasma ctDNA) who received adjuvant therapy had an RFS of 22,4 months while those who did not receive adjuvant treatment had an RFS of 9,3 months.

Thus, the status of MRD based on the plasma ctDNA level after radical surgery may allow a personalized treatment approach for patients undergoing radical surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Keywords:** circulating tumor DNA, minimal residual disease, non-small cell lung cancer.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alexey M. Kazakov**, Oncologist, Chemotherapy Department No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: kazakovich873@gmail.com

**Konstantin K. Laktionov**, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: lkoskos@mail.ru

**Marat G. Gordiev**, Head of the Molecular Genetic Laboratory, Medical Institute named after Berezin Sergey, Saint Petersburg, Russia

**Bakhrom B. Akhmedov**, MD, PhD, Senior Research Associate, Surgery Department No. 11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, e-mail: info@ronc.ru

**Valeriya A. Kuzmina**, Resident, Chemotherapy Department No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: emeralldd@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chudacek J, Bohanes T, Klein J et al. Detection of minimal residual disease in lung cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Jun;158 (2):189-93. doi: 10.5507/bp. 2013.019.
2. Yu-tong Chen, Sharvesh Raj Seeruttun, Xiang-yuan Wu et al. Maximum Somatic Allele Frequency in Combination With Blood-Based Tumor Mutational Burden to Predict the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of the Randomized POPLAR and OAK Studies. Front. Oncol., 17 December 2019 <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01432>
3. Лактионов К. К., Казаков А. М., Гордиев М. Г. Роль использования циркулирующей опухолевой ДНК в лечении диссеминированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Практическая онкология. 2021. Т. 22. № 2. С. 165-171. DOI 10.31917/2202165
4. Guo N, Lou F, Ma Y. et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. Sci Rep. 2016; 6: 33519 DOI: 10.1038/srep33519
5. Kezhong Chen, Jingbo Zhang, Tian Guan et al. Comparison of plasma to tissue DNA mutations in surgical patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2017 Sep;154 (3):1123-1131. e2. doi: 10.1016/j.jtcvs. 2017.04.073.
6. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. Cancer Discov 2017;7:1394-403. DOI: 10.1158/2159-8290. CD-17-0716
7. Chen K, Zhao H, Shi Y, Yang F, Wang LT, Kang G, Nie Y, Wang J. Perioperative Dynamic Changes in Circulating Tumor DNA in Patients with Lung Cancer (DYNAMIC). Clin Cancer Res. 2019 Dec 1;25 (23):7058-7067. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-19-1213.

## Обзоры и аналитика

8. Chris Abbosh, Alexander Frankell, Aaron Garnett et al. Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. DOI:10.1158/1538-7445. AM2020-CT023 Conference: Proceedings: AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, 2020 and June 22-24, 2020; Philadelphia, PA
9. Feifei Cheng, Li Su, and Cheng Qian. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul 26; 7 (30): 48832–48841. doi: 10.18632/oncotarget. 9453
10. Katrin Heider, Jonathan C. Wan, Davina Gale et al. Abstract 736: ctDNA detection in early stage non-small cell lung cancer. Proceedings: AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, 2020 and June 22-24, 2020; Philadelphia, PA. DOI: 10.1158/1538-7445. AM2020-736
11. Shuta Ohara, Kenichi Suda, Kazuko Sakai et al. Prognostic implications of preoperative versus postoperative circulating tumor DNA in surgically resected lung cancer patients: a pilot study. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Oct; 9 (5): 1915–1923. doi: 10.21037/tlcr-20-505
12. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature*. 2020;580 (7802):245-251. doi:10.1038/s41586-020-2140-0
13. Christopher Abbosh, Nicolai J. Birkbak et al. Early stage NSCLC — challenges to implementing ctDNA-based screening and MRD detection. *Nature Reviews Clinical Oncology* volume 15, pages577–586 (2018) DOI: 10.1038/s41571-018-0058-3
14. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017;545:446-51. 10.1038/nature22364
15. Young KwangChae, MBAabMichael S. OhMDa. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*. Volume 14, Issue 1, January 2019, Pages 16-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.022>
16. Young Kwang Chae, MBA, Michael S. Oh. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol*. 2019 Jan;14 (1):16-24. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.022.
17. Jeanne Tie, Yuxuan Wang, Cristian Tomasetti, Lu Li, Simeon Springer, Isaac Kinde, Natalie Silliman, Mark Tacey, Hui-Li Wong, Michael Christie, Suzanne Kosmider, Iain Skinner, Rachel Wong, Malcolm Steel, Ben Tran, Jayesh Desai, Ian Jones, Andrew Haydon, Theresa Hayes, Tim J. Price, Robert L. Strausberg, Luis A. Diaz, Jr., Nickolas Papadopoulos, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein, and Peter Gibbs. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6; 8 (346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed. aaf6219
18. Qiu, B., Guo, W., Zhang, F. et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC. *Nat Commun* 12, 6770 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27022-z>
19. D. C. Kelly, L. W. le, J. Law et al. 77TiP From liquid biopsy to cure: Using CtDNA detection of minimal residual disease to identify patients for curative therapy after non-small cell lung cancer (NSCLC) resection. *EARLY STAGE NSCLC | VOLUME 16, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S736, APRIL 01, 2021*. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01919-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01919-5)
20. S. Peters, D. Spigel, M. Ahn et al. P03.03 MERMAID-1: A Phase III Study of Adjuvant Durvalumab plus Chemotherapy in Resected NSCLC Patients with MRD + Post-Surgery. *VOLUME 16, ISSUE 3, SUPPLEMENT, S258-S259, MARCH 01, 2021*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.376>