

*А.С. Петров^{1,2}, М.А. Атюков², О.А. Жемчугова¹, И.Ю. Земцова^{1,2}, М.Н. Янчий³,
П.К. Яблонский^{1,2}*

Случай успешного лечения плоскоклеточного рака правого легкого IIIA стадии (иммунотерапия + хирургическое лечение), с последующей расширенной видеоторакоскопической сегментэктомией S6 по поводу метасинхронного рака левого легкого IA стадии

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет,
²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»,
³ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В рамках представленного клинического наблюдения у одного пациента мы последовательно столкнулись с актуальными вопросами торакальной онкологии: корректное стадирование и лечение НМРЛ IIIA стадии с использованием видеомедиастиноскопии, неоадьювантная иммунотерапия с феноменом псевдопрогрессирования, ВТС сегментэктомия при периферическом НМРЛ IA стадии с хорошим непосредственным и среднесрочным результатом.

Ключевые слова: лечение IIIA стадии НМРЛ, неоадьювантная иммунотерапия НМРЛ, сегментэктомия в лечении НМРЛ

Введение

Роль и место хирургического метода в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) IIIA-N2 стадии окончательно не определены, несмотря на большое количество публикаций, посвященных данному вопросу [1-3]. Мнения исследователей и экспертов варьируют от исключения пациентов с IIIA стадией рака легкого из числа хирургических кандидатов до выполнения резекции легкого первым этапом без предварительного лечения. Тем не менее, согласно последним практическим рекомендациям NCCN и ESMO, наиболее предпочтительной схемой лечения пациентов с резектабельной IIIA-N2 стадией НМРЛ является хирургическое вмешательство после неоадьювантной химио- или химиолучевой терапии [4, 5]. Активное развитие и высокая эффективность иммунотерапии в лечении НМРЛ позволили ученым предположить, что предоперационная терапия PD-1/PD-L1 ингибиторами может существенно улучшить результаты лечения пациентов с IIIA стадией. В последние годы в зарубежной литературе опубликованы первые клинические наблюдения об эффективности неоадьювантной иммунотерапии

при НМРЛ, стартовали клинические исследования, посвященные данному вопросу [6-8].

Не менее актуальным вопросом лечения НМРЛ является выполнение видеоторакоскопических (ВТС) анатомических сегментэктомий в качестве радикальных операций при стадии T1N0M0. Противники такого подхода настаивают на том, что минимальным радикальным объемом резекции легкого при раке должна оставаться лобэктомия. Вместе с тем, другие авторы отмечают, что при соблюдении определенных условий выполнение сублобарных резекций позволяет добиваться таких же онкологических результатов, как и при удалении доли легкого, особенно у пациентов с ограниченными функциональными резервами. Возможно, эта дискуссия выйдет на новый уровень после публикации результатов многоцентровых рандомизированных исследований CALGB 140503 и JCOG0802 / WJOG4607L [9, 10].

Описание клинического случая

Пациент 65 лет, обратился в клинику с КТ-картиной периферической опухоли нижней доли правого легкого с лимфоаденопатией средостения. Морфологическое подтверждение диагноза — плоскоклеточный рак — было получено при чрезбронхиальной биопсии, а в ходе видеомедиастиноскопии была выполнена биопсия 2R, 2L, 4R, 4L, 7 групп лимфоузлов, и только в бифуркационных лимфоузлах были выявлены метастазы рака (рис. 1).

При функциональном обследовании (Бодиплетизмография (ОФВ1 84%, 2,56 л); ЭКГ; ЭХО-КГ) противопоказаний к операции на правом легком выявлено не было. Однако, с учетом IIIA-N2 стадии заболевания, было принято решение о проведении неоадьювантного лекарственного лечения с последующей операцией. Учитывая положительную экспрессию в опухоли PD-L1, в качестве предоперационного лечения была про-

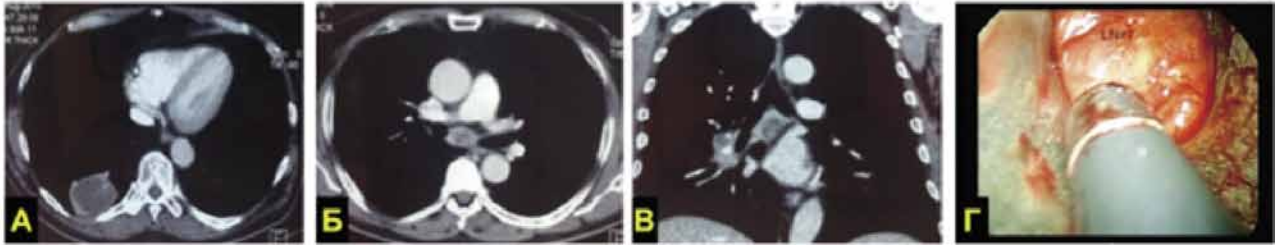


Рис. 1. А-В Ангио-СКТ: периферическая опухоль в нижней доле правого легкого 35х38х36 мм, увеличенные до 18 мм бифуркационные лимфоузлы, биопсия которых выполнена при видеомедиастиноскопии (Г)

ведена иммунотерапия (4 введения пембролизумаба 10.09.15 — 12.11.15). По данным КТ после 4 введений анти-PD-1 препарата отмечено увеличение размеров опухоли в легком, появление правостороннего плеврита, уменьшение размеров внутригрудных лимфоузлов. Был заподозрен феномен «псевдопрогрессирования», что, в том числе, подтвердилось отсутствием опухолевых клеток в плевральной жидкости. Следующим этапом 18.12.15 пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме расширенной нижней лобэктомии справа из торакотомного доступа. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 10-ые сутки пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. По данным гистологического исследования операционного материала констатирован полный патоморфоз опухоли и отсутствие

метастазов в лимфатических узлах: сT2N2M0/урT0N0M0 (IIIA). Далее пациент в адъювантном режиме получил 3 цикла химиотерапии по схеме EP и продолжил динамическое наблюдение: ангио-СКТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, фибробронхоскопия (раз в 6 мес.), СКТ/МРТ головного мозга (раз в год).

Через 3 года после операции по данным КТ у пациента был впервые обнаружен очаг размерами 9х10 мм в S6 противоположного левого легкого. При ПЭТ было отмечено повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в проекции данного очага (SUV — 7,2), других зон патологического накопления РФП при сканировании всего тела выявлено не было (рис. 2). Абсолютных функциональных противопоказаний к операции выявлено не было (ОФВ1 — 2,29 л, 78%; Фракция выброса — 60%).



Рис. 2. Ангио-СКТ (А), ПЭТ (Б) и ПЭТ-КТ (В): периферический очаг 9х10 мм, SUV — 7,2

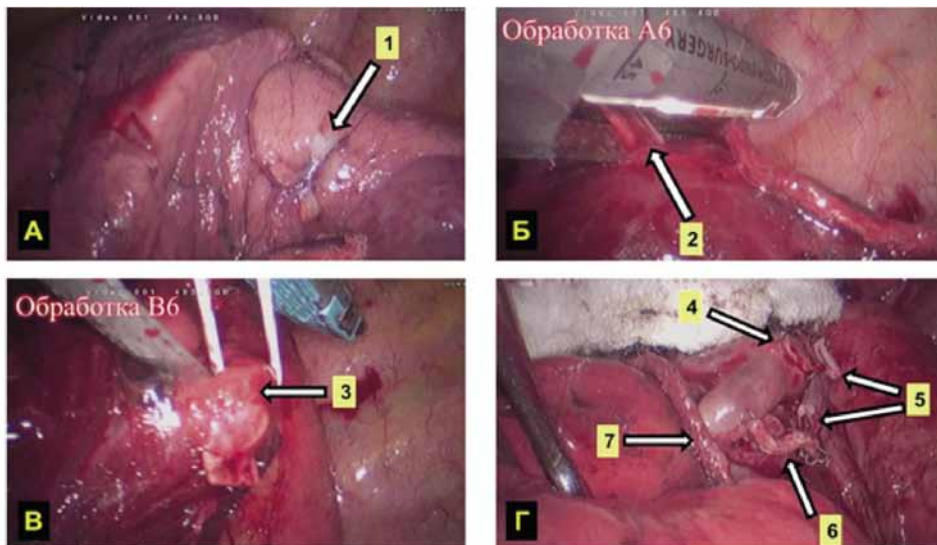


Рис. 3. ВТС-сегментэктомия S6 слева: А — ревизия; Б — обработка А6; В — обработка В6; Г — вид после удаления S6. 1 — опухоль; 2 — А6; 3 — В6; 4 — культя А6; 5 — культя В6; 6 — культя В6; 7 — аппаратный шов по межсегментарной границе

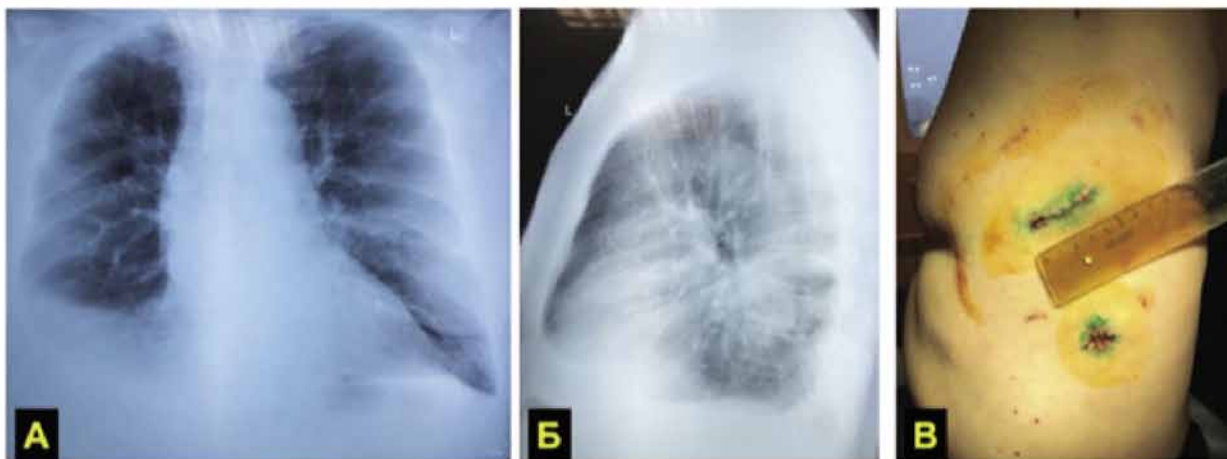


Рис. 4. Контрольные рентгенограммы (А, Б) и послеоперационные раны (В) через 6 дней после операции

Пациенту была выполнена видеоторакоскопическая двухпортовая расширенная сегментэктомия S6 слева (рис. 3). Ранний послеоперационный период протекал гладко, плевральный дренаж был удален на 3-ьи сутки, а через 6 дней после операции пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии (рис. 4).

По данным гистологического исследования: периферический умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак левого легкого, лимфатические узлы (10-11L, 9L, 8L, 5 групп) без признаков опухоли. При тщательном сопоставлении гистологических препаратов удаленная опухоль S6 левого легкого была расценена, как новая первичная опухоль, что позволило сформулировать следующий диагноз: первично-множественный рак: 1) периферический плоскоклеточный рак правого легкого сT2N2M0/урT0N0M0 (IIIA). 4 цикла иммунотерапии. 15.12.15 расширенная нижняя лобэктомия. 3 цикла АПХТ по схеме EP. Ремиссия; 2) периферический плоскоклеточный рак S6 левого легкого. pT1aN0M0 (IA). 05.02.19 BTC расширенная сегментэктомия S6 слева.

При комплексном обследовании (ангио СКТ грудной клетки, ФБС, КТ головного мозга, УЗИ брюшной полости) через 7 мес. после операции (в сентябре 2019 года) признаков прогрессирования опухоли выявлено не было. Пациент остается под динамическим наблюдением.

Обсуждение

Тактика лечения пациентов с НМРЛ IIIA(N2) стадии на протяжении многих лет активно обсуждается в литературе. Неоднозначность суждений различных авторов и отсутствие единой лечебной тактики во многом обусловлены гетерогенностью IIIA(N2) стадии, к которой относятся как пациенты с метастатическим поражением одного лимфоузла средостения, так

и с множественными метастазами уровня N2 с экстракапсулярным распространением. В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись с изолированным поражением бифуркационных лимфоузлов, что было подтверждено при медиастиноскопии. Для пациентов с так называемой минимальной N2, согласно последним практическим рекомендациям, более предпочтительным считается выполнение хирургического вмешательства после неоадьювантного лечения [4, 5]. Именно эта тактика и была намечена для нашего пациента, а высокая экспрессия PD-L1 в опухоли позволила провести в качестве предоперационного лечения иммунотерапию. Такой подход не является общепринятым, клинические исследования по неоадьювантной иммунотерапии при раке легкого еще не завершены, однако первые публикации и наш клинический опыт свидетельствуют об эффективности данной схемы [6-8]. Также следует отметить, что мы столкнулись с феноменом псевдопрогрессирования, который на тот момент не был широко освещен в литературе [11-13].

В последние годы некоторые авторы предлагают выполнять расширенные сегментэктомии, как радикальные операции при IA стадии периферического НМРЛ у пациентов с ограниченной функциональной операбельностью. Противники такого подхода настаивают на том, что минимальным объемом резекции легкого при раке должна оставаться лобэктомия, что обеспечивает лучшие отдаленные результаты. Возможно, определенность в этом вопросе наступит после завершения многоцентровых рандомизированных исследований [9, 10].

В нашем клиническом наблюдении у пациента через 3 года после комплексного лечения рака правого легкого появился опухолевый узел в противоположном легком. Дифференциальный диагноз проводился между новым первичным раком легкого и солитарным метастазом рака

правого легкого, что по данным литературы, встречается примерно с одинаковой частотой [16, 17]. Особенно сложно в такой ситуации отличить метастаз от первичной опухоли при плоскоклеточном раке; для этого требуется тщательная сравнительная оценка гистологических препаратов операционного материала [17].

Сомнений в целесообразности хирургического вмешательства на левом легком у нас не было, так как с одной стороны, только операция позволила бы определить окончательный диагноз, с другой, как при метастазном раке, так и при солитарном метастазе хирургическое лечение имеет доказанную эффективность. В качестве альтернативы оперативному вмешательству рассматривался вариант стереотаксической лучевой терапии, однако отсутствие гистологической верификации диагноза и отсутствие абсолютных противопоказаний к операции, окончательно склонили нас в сторону хирургического вмешательства. Главным и дискуссионным вопросом являлся объем операции. Выполнение нижней лобэктомии слева, оправданной при метастазном раке, сопровождалось бы значимыми функциональными потерями (с учетом перенесенной ранее нижней лобэктомии справа) и снижением качества жизни; кроме того, такой объем резекции явно избыточен при солитарном метастазе. Напротив, выполнение атипичной резекции очевидно недостаточно при первичном раке. Таким образом, учитывая функциональные ограничения, размер и локализацию опухоли, именно сегментэктомия S6 с лимфодиссекцией представлялась оптимальной в данной ситуации. Современное развитие хирургических технологий позволило выполнить данную операцию с минимальной инвазией, из видеоторакоскопического доступа с хорошим непосредственным и среднесрочным результатом.

Заключение

Нестандартность и уникальность представленного клинического наблюдения, заключаются в том, что такие актуальные вопросы торакальной онкологии, как лечение IIIA стадии НМРЛ, использование иммунотерапии в неoadъювантном режиме, а также целесообразность ВТС-сегментэктомии при IA стадии рака легкого, нам предстояло последовательно решать у одного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsitsias T., Boulemden A., Ang K. et al. The N2 paradox: similar out-comes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 882–887.
2. van Meerbeeck J.P., Kramer G.W., Van Schil P.E. et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
3. Барчук А.С., Левченко Е.В., Арсеньев А.И. и др. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака легкого. *Вопросы онкологии*; 2012. Т. 58. № 2. С. 253–259.
4. National Comprehensive Cancer Network. Lung cancer (2019). Version 7.2019, 10/10/19 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/
5. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*. 2017, Volume 28, Issue suppl_4, Pages iv1–iv21.
6. Chaff Jamie E., Valerie Rusch, Michelle S. Ginsberg et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Bevacizumab Plus Chemotherapy and Adjuvant Bevacizumab in Patients with Resectable Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013. 8, no. 8: 1084–1090. doi:10.1097/jto.0b013e31829923ec.
7. Provencio-Pulla Mariano, Ernest Nadal-Alforja, Manuel Cobo et al. Neoadjuvant Chemo/immunotherapy for the Treatment of Stages IIIA Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Multicenter Exploratory study—NADIM Study-SLCG. *Journal of Clinical Oncology*. 2018, 36, no. 15_suppl: 8521–8521.
8. Bott Matthew J., Stephen C. Yang, Bernard J. Park et al. Initial Results of Pulmonary Resection after Neoadjuvant Nivolumab in Patients with Resectable Non–small Cell Lung Cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019, 158, no. 1: 269–276. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.11.124.
9. Blasberg Justin D., Harvey I. Pass, Jessica S. Donington. Sublobar Resection: A Movement from the Lung Cancer Study Group. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010, 5, no. 10: 1583–1593.
10. Nakamura K., H. Saji, R. Nakajima et al. A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-Sized Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009, 40, no. 3: 271–274.
11. Merlano Marco, Marcella Occelli, Ornella Garrone. Immune-Related Response Criteria: Light and Shadows. *ESMO Open*. 2016, 1, no. 4: e000082. doi:10.1136/esmoopen-2016-000082.
12. Hochmair Maximilian J., Sophia Schwab, Otto C. Burghuber et al. Symptomatic Pseudo-Progression Followed by Significant Treatment Response in Two Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy. *Lung Cancer*. 2017, 113: 4–6. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.020.
13. Mayoral M., Castañer E., Gallardo X. et al. Pseudoprogression Tumoral En El Tratamiento Inmunoterápico Con Nivolumab En El Cáncer de Pulmón. *Radiología*. 2019. doi:10.1016/j.rx.2019.05.004.
14. Veluswamy Rajwanth R., Nicole Ezer, Grace Mhango et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 33, no. 30: 3447–3453. doi:10.1200/jco.2014.60.6624.
15. Koike Terumoto, Akihiko Kitahara, Seiji Sato et al. Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016, 101, no. 4: 1354–1360. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.10.048.

16. Yang Jie, Ming Liu, Jie Fan et al. Surgical Treatment of Metachronous Second Primary Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014, 98, no. 4: 1192–1198. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.05.050.
17. Rzechonek Adam, Piotr Błasiak, Beata Muszczyńska-Bernhard et al. Metachronous Lung Cancer: Clinical Characteristics and Effects of Surgical Treatment. *Current Concepts in Medical Research and Practice*. 2017: 9–17. doi:10.1007/5584_2017_82.

Поступила в редакцию 31.12.2019 г.

*A.S. Petrov^{1,2}, M.A. Atukov², O.A. Zhemchugova¹,
I.Ju. Zemtsova^{1,2}, M.N. Yanchii³, P.K. Yablonskii^{1,2}*

Case of successful treatment of squamous-cell carcinoma IIIA (immunotherapy + surgical resection), followed by VATS S6 segmentectomy for metachronous squamous-cell carcinoma IA in contralateral lung

¹St.Petersburg University,

²State-Financed Health Institution «City Hospital № 2»,

³N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

This unique clinical case illustrates several “hot topics” of NSCLC management in one patient including correct staging and treatment of IIIA(N2) stage, neoadjuvant immunotherapy with phenomenon of pseudoprogression, VATS segmentectomy for peripheral stage IA NSCLC with good outcome.

Key words: NSCLC IIIA stage treatment, neoadjuvant immunotherapy in NSCLC, VATS segmentectomy for NSCLC