

*Е.В. Левченко^{1,3}, Е.Н. Слугин¹, О.О. Лопушанская¹, Н.Е. Левченко¹,
Ф.В. Моисеенко^{2,3}, Е.Н. Имянитов^{1,3}, Н.В. Хандогин¹*

Клинический случай использования хирургического подхода с сосудистой реконструкцией после объективного ответа на неоадьювантную терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург,

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в неоадьювантном режиме и использование реконструктивных методов в хирургической практике может расширить показания для использования хирургических методик в лечении пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), содержащим мутации EGFR.

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

ты не способны уничтожить микрометастазы даже при выраженном клиническом ответе [1]. Также известно, что применение локальных методов лечения после назначения ИТК улучшает клинический ответ [2, 5] и показатели безрецидивной выживаемости [3]. Кроме того, частичный регресс, который может развиваться при приеме EGFR-ингибиторов, позволяет рассчитывать на выполнение щадящего по объему оперативного вмешательства за счет применения реконструктивных методик [4].

Введение

Рак легкого остается одним из самых распространенных злокачественных заболеваний в мире. Быстрый локальный рост, склонность к раннему метастазированию, расположение рядом с крупными сосудами — факторы, не позволяющие широко применять хирургический метод в лечении данного заболевания. Активное внедрение в клиническую практику молекулярно-генетического тестирования пациентов, позволяет на ранних этапах лечения выявлять активирующие мутации, которые открывают возможность применения более целенаправленного и точного вида лечения. Одной из наиболее изученных подобных мутаций является мутация рецептора эпидермального фактора роста EGFR. Назначение ИТК пациентам с мутациями EGFR, которым не показано использование хирургического метода из-за местного распространения опухолевого процесса и/или наличия отдаленного метастазирования в настоящее время является стандартным подходом. Исследование Hishida et al., опубликованное в 2010 г., выявило, что применение только ИТК EGFR не обеспечивает полного излечения, поскольку воздействие EGFR-ингибиторов является не цитотоксическим, а цитостатическим, и данные препара-

Клиническое наблюдение

Пациент К., 42 лет, европеец, без наследственного онкологического анамнеза. Курение — 20 пачко/лет, в течение 4,5 лет уже не курит. Считает себя больным с 2017 г., когда обнаружил увеличенный левый надключичный лимфатический узел. При компьютерной томографии органов грудной полости в феврале 2017 г. выявлено незначительное увеличение медиастинальных лимфатических узлов. После динамического наблюдения при контрольном исследовании в марте 2018 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров всех групп лимфатических узлов средостения. 03.04.2018 — выполнена VATS слева, биопсия лимфатических узлов средостения, при патогистологическом исследовании которых обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома легкого. В НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова обратился в апреле 2018 г.

По данным КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием от 05.2018 определялся опухолевый конгломерат, состоящий из первичной опухоли в S3 левого лёгкого и измененных лимфоузлов средостения (парааортальной, аортопульмонального окна, левой трахеобронхиальной групп), размером 82x48 мм (рис. 1).



Рис. 1. КТ органов грудной полости, аксиальный срез, артериальная фаза, 05.2018 г.

Образование широко прилежало к дуге аорты на протяжении 57 мм, левая лёгочная артерия определялась в толще образования с ее инвазией на протяжении 22 мм. Также были отмечены измененные лимфатические узлы: левые бронхоппульмональные — 24x23 мм и паравазальные — 22x20 мм. Установлен диагноз — центральный рак верхней доли левого легкого, сT4N3Mx. Выявлена мутация EGFR (ex19del). На момент исследования пациент представлялся как неопе-

рабельный и, учитывая наличие «драйверной» мутации EGFR в 19 экзоне, пациенту рекомендован прием ИТК EGFR (Гефитиниб). При МРТ головного мозга от 06.2018 — данных за метастазирование не выявлено. При контрольной КТ органов грудной полости от 08.18 отмечен частичный регресс с уменьшением первичной опухоли и всех групп лимфатических узлов. По данным повторного КТ контроля от 11.18 года выявлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 2).



Рис. 2. КТ органов грудной полости от 11.2018 г., аксиальный срез, артериальная фаза. Отмечается частичный регресс первичной опухоли и лимфатических узлов средостения в сравнении с данными КТ органов грудной полости от 05.2018 г. и стабилизация в сравнении с данными КТ органов грудной полости от 06.2018 г.

На фоне приема ИТК EGFR по данным лабораторных исследований от 12/2018 у пациента развилась токсическая гипертрансаминаземия СТСАЕ 2 и кожная токсичность 2 степени. Прием Гефитиниба временно прекращен и назначен прием гепатопротекторов (Гептрал 400 мг 2 раза в сутки). Токсическая гипертрансаминаземия потребовала длительного приема гепатопротекторов, наблюдения врача-инфекциониста.

Для оценки опухолевого процесса 02/19 выполнена ПЭТ КТ в режиме «все тело» с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по данным которой очагов гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено. С учетом гепато- и выраженной кожной и гепатотоксичности таргетной терапии, локального контроля и отсутствия отдаленного метастазирования принято решение о выполнении оперативного вмешательства. После госпитализации в хирургическое торакальное отделение НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова 25.03.19 пациенту выполнена ангиопластическая верхняя лобэктомия слева с системной билатеральной лимфодиссекцией. Произведена боковая торакотомия через 4 межреберье, пересечена лёгочная связка, удалены лимфатические узлы №9, №8 и №11 нижней доли. Выделение корня легкого выполнено со значительными техническими трудностями, обусловленными выраженным рубцовым процессом. После резекции перикарда и пересечения артериального протока, визуализации и сохранения левого возвратного нерва лимфатические узлы №10L, №4L, №5, №6 выделены в моноблоке с препаратом. Верхняя лёгочная вена обработана аппаратнолигатурным способом. На резиновую держалку взята левая легочная артерия. В междолевой борозде визуализированы сегментарные артерии А5, А4, А2. После аппаратного пересечения легочной паренхимы между SII и SIV, обработки верхнедолевого бронха при помощи аппарат УО-40 установлено, что резидуальные массы и рубцовый процесс вовлекают устья А1 и А3 с переходом на ствол легочной артерии (ЛЛА). С учетом распространения инфильтрата на левую легочную артерию после системного введения 2000 Ед гепарина выполнена циркулярная резекция последней на протяжении 1,5 см. Сосудистый артериальный анастомоз сформирован непрерывным обвивным швом Prolene 6/0. Удалены лимфатические узлы №7 и частично №10R. Выделенный во время торакотомии межреберный мышечный лоскут фиксирован к культе левого верхнедолевого бронха непрерывным швом Vicryl 3/0.

В хирургическое отделение из ОРИТ пациент переведен на 1 сутки после операции. Дренаж удален на 3 сутки. Выписан на амбулаторное лечение на 5 сутки послеоперационного пери-

ода. По данным гистологического исследования послеоперационного материала — в тотально исследованном препарате опухолевые клетки не обнаружены.

Сразу после выписки пациент возобновил прием Гефитиниба. По данным контрольного обследования от 12/2019 и 05/2020 в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием — данных за прогрессирование опухолевого процесса не выявлено. С 05/2020, учитывая сохраняющуюся кожную токсичность 2 степени, пациент прекратил прием ИТК EGFR. С учетом контрольных обследований от 07/2020 и от 10/2020 данных за прогрессирование не получено. Продолжается динамическое наблюдение пациента.

Обсуждение

Таргетная терапия ИТК EGFR в настоящее время является неотъемлемой частью самостоятельного и комплексного лечения НМРЛ с наличием мутации EGFR, которая эффективна более чем в 70% случаев [6]. В течение последних 8 лет опубликовано достаточное число клинических наблюдений успешного использования схемы «таргетная терапия плюс операция» у пациентов с III-IV стадией мутированного НМРЛ [2, 4, 8-13].

Ряд исследований, оценивающих применение ИТК EGFR в качестве предоперационного лечения, указывают на хорошие отдаленные результаты при низких показателях токсичности [12, 13]. Несмотря на отсутствие убедительных систематизированных данных об эффективности и целесообразности неоадьювантной таргетной терапии, публикации отдельных клинических случаев с хорошими результатами данного подхода у пациентов с поздними стадиями EGFR-мутированного НМРЛ свидетельствуют о том, что вопрос о показаниях к хирургическому лечению данной категории больных находится в процессе уточнения.

Особенностью данной публикации является влияние на формирование показаний к оперативному вмешательству выраженной гипертрансаминаземии и необходимость в длительной приостановке терапии ИТК EGFR. Другим аспектом, отличающим данное наблюдение, является использование сосудистой реконструкции для выполнения органосохранной операции.

Заключение

У пациентов с местнораспространенным НМРЛ, получающих ИТ EGFR, вопрос показаний к оперативному вмешательству следует считать открытым к обсуждению и уточнению.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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

*E.V. Levchenko^{1,3}, E.N. Slugin¹, O.O. Lopushanskaya¹,
N.E. Levchenko¹, F.V. Moiseenko^{2,3}, E.N. Imyanitov^{1,3},
N.V. Khandogin¹*

Surgical approach with vascular reconstruction after an objective response to neoadjuvant therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor: clinical case

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

²Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented),

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the neoadjuvant mode and reconstructive techniques in surgical practice may expand the indications for the surgery in the treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) containing EGFR mutations.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Hishida T., Yoshida J., Aokage K. et al. Long-term outcome of surgical resection for residual or regrown advanced non-small cell lung carcinomas following EGFR-TKI treatment: report of four cases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;7:429–33.
- Levchenko E. et al. Down-Staging of EGFR Mutation-Positive Advanced Lung Carcinoma with Gefitinib Followed by Surgical Intervention: Follow-Up of Two Cases. *Onkologie* 2009;32:674–677.
- Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J. et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung. *J Clin Oncol.* 2018;36:2585–92.
- Sakanoue I. et al. Sleeve lobectomy for lung adenocarcinoma treated with neoadjuvant afatinib. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):E170-E174.
- Kappers I., Klomp H.M., Burgers J.A. et al. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stageIIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4205–7.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361:947-957.
- Hishida T., Nagai K., Mitsudomi T. et al. Japan clinical oncology group. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:e69–71.
- Takamochi K., Suzuki K., Sugimura H. et al. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007;58:149–55.
- Shen H., Zhong X., Ge X.Q. et al. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment. *Clin Respir J.* 2010;4:192–3.
- Hashimoto K., Horinouchi H., Ohtsuka T. et al. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:851–4.
- Marech I., Vacca A., Gnoni A. et al. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature. *Tumori.* 2013;99:e241–4.
- Lara-Guerra et al. Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6229-36.
- Schaake et al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2731-8.

Поступила в редакцию 10.02.2021 г.