

КОНСПЕКТ ВРАЧА

ВЫПУСК № 20 (1623)

У мужчины 55 лет появились головная боль, слабость левой половины тела, отклонение в левую сторону при ходьбе и легкая утомляемость. Повторные МРТ головного мозга выявили кистозную массу размером 1,5 см в диаметре в правом таламусе и верхней части среднего мозга. Больной был госпитализирован в нейрохирургическую клинику. Кроме того, в прошлом у него отмечались гиперлипидемия и депрессия. Перенес также операцию по поводу паховой грыжи, геморроидэктомии и аппендэктомии. Принимал только фенофибрат и сертралин. Имел аллергию на кодеин. Правша. Женат. Офисный работник. Алкоголь употребляет умеренно, никогда не курил. Его дети здоровы. У брата был рак почки. Другие родственники больного онкологических болезней не имели.

Обследование. У больного отмечались признаки поражения 7-й пары черепно-мозговых нервов – паретическое состояние левой половины лица, легкое двигательное отклонение при ходьбе, клонус левой ноги при поколачивании по коленной связке и плантарная флексия. Других отклонений от нормы при осмотре выявлено не было. Лабораторные данные: гематокрит 38,4% (референтное значение 41,1-53), гемоглобин 13,4 г/л (референтное значение 13,5-17). Другие лабораторные показатели были в норме, включая количество лейкоцитов и тромбоцитов, уровень электролитов, глюкозы, белка, альбуминов, глобулинов, билирубина, функциональные показатели печени и почек. Анализ мочи без особенностей. ЭКГ также не выявила отклонений. На КТ грудной клетки – объемное образование размером 4,8 x 3,2 см в нижней доле правого легкого. Наличие прикорневой или медиастинальной аденопатии не было. Пять дней спустя при позитронно-эмиссионной томографии выявлено интенсивное поглощение контрастного вещества в правой нижней доле, совпадающее по локализации с образованием, выявленным на КТ-грамме. Цитологическое исследование биоптата, полученного под КТ-контролем при пункционной аспирационной биопсии новообразования, дало картину мало дифференцированной аденокарциномы.

Неделю спустя больному был осмотрен в мультидисциплинарной торакально-онкологической клинике того же госпиталя. Он жаловался на легкую одышку при напряжении, прогрессирующую трудность при ходьбе из-за подволакивания левой ноги, общую слабость, снижающуюся чувствительность левой половины туловища, затруднение при удерживании предметов левой рукой, опущение левой половины лица, кашель и удушье во время еды. АД 146/86 мм рт.ст. Отмечались опущение левой половины лица, легкая левосторонняя слабость при движении и шатающаяся походка. В остальном неврологический статус без особенностей.

Для улучшения его неврологического статуса был назначен дексаметазон. При повторной МРТ головного мозга после назначения контрастного вещества было выявлено ободковое по форме (rim) поражение диаметром 2,6 см в правом таламусе, окруженное тканевыми массами. Менее выраженные поражения были видны в левой мозговой гемисфере, значительные – в середине лобной доли.

Дифференциальный диагноз. КТ, выполненная при внутривенном введении контрастного вещества, выявила некротические массы в нижней доле правого легкого, которое пересекало большую косую щель и внизу доходило до поверхности купола диафрагмы. Не было признаков лимфаденопатии или метастазов в брюшную полость.

МРТ головного мозга выявила гипointенсивное поражение в правом таламусе. По периферии поражения имело место накопление внутривенно введенного контрастного вещества. Кроме того, это поражение было отмечено в субкортикальном белом веществе левой мозговой гемисферы также после введения контрастного вещества. Эта картина могла трактоваться

как рак легкого с метастазами в головной мозг. Таким образом, у больного диагностирована первичная карцинома легкого с метастазами в головной мозг.

Патологоанатомическая характеристика. Цитологическое исследование биоптата, полученного с помощью игольной аспирации объемного образования в нижней доле правого легкого, показало наличие синцитиальных кластеров трех групп клеток. Прослойка опухолевых клеток, состоящая из атипичных ацинусоподобных структур, была утолщена и имела избыток ядер с фигурами митоза. Соответствующие клеточные блоки показали

малую степень рассеивания, небольшие кластеры атипичных клеток с высоким соотношением ядро/цитоплазма, гиперхроматоз ядер и вещество, напоминающее цитоплазматический муцин. Эти находки были признаками мало дифференцированной аденокарциномы.

Патологоанатомическое заключение: IV стадия олигометастатического немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ).

Хирургический подход к НМКРЛ. Имеется много разноречивых суждений в отношении первичного рака легких у больных с синхронными внутричерепными метастазами. Метастазы такой локализации отмечаются у 25-35% больных с впервые выявленным НМКРЛ. Эта болезнь часто инкурабельна и ассоциирована с небольшим средним сроком выживания. По данным обзора литературы, больные с солитарным метастазом в головной мозг, которые подвергались агрессивной терапии как метастазов в мозгу, так и местного процесса в легком, показали длительный период выживания. В этих сериях 5-летняя выживаемость больных, подвергшихся полной резекции, наблюдалась в среднем в 21% (11-35%) случаев; хирургическая летальность составила 2%. Отбор подходящих кандидатов для такого лечения требует точного определения стадии болезни посредством проведения диагностических визуальных процедур, включая комбинацию ПЭТ-КТ; а также отобранные кандидаты должны иметь достаточный кардио-пульмональный резерв и ограниченное число внутричерепных метастазов. Определение медиастинальной лимфаденопатии должно включать исследование образцов, полученных при цервикальной медиастиноскопии или эндобронхиальной игольной аспирационной биопсии под эндобронхиальным ультразвуковым контролем. Эти исследования являются необходимыми для выявления у больных ипсилатеральных или контралатеральных лимфатических узлов.

До резекции первичной опухоли больной с симптомами внутричерепных метастазов должен быть подвергнут краниотомии и резекции или стереотаксической лучевой терапии с общей лучевой терапией мозга или без нее. Резекция после облучения всего головного мозга предпочтительнее, чем только хирургическое вмешательство, для значительно лучшего локального контроля опухоли в первоначальном месте метастаза и всего головного мозга. Опухоли диаметром менее 3 см могут оказаться хирургически недоступными. В этих случаях стереотаксическая радиохирургия без облучения всего головного мозга может дать ту же самую выживаемость, что и хирургическое вмешательство. Эти подходы дают летальность от 3 до 9%.

После мультидисциплинарного конси-

лиума этот больной рассматривался как кандидат для комбинированной терапии с хорошим исходом. После завершения облучения всего головного мозга и стереотаксической поддержки таламуса повторное обследование на выявление метастазов дополнительных очагов не обнаружило. Применение предоперационной (неoadьювантной) химиотерапии перед резекцией первичной опухоли в легких вызывает вопросы, в клинических руководствах данных содержится недостаточно. Необходимость неoadьювантной химиотерапии может также рассматриваться после лечения изолированных метастазов в головном мозгу и резекции первичной опухоли в легких. Но опять же нет достаточных доказательств эффективности такой терапии. Этот больной был пролечен тремя циклами химиотерапии карбоплатином (carboplatin) и паклитакселом (paclitaxel) до операции резекции первичной опухоли.

После завершения химиотерапии патологический процесс в легком, согласно

назы, принимаемой per os. EGFR-мутации делают опухоли зависимыми от сигналов EGFR и, таким образом, неспособными выживать при терапевтическом воздействии сигналов, подаваемых ингибитором. Терапевтическая эффективность указанных ингибиторов составляет приблизительно 75%, а длительность эффекта – около 10-12 месяцев. Эти результаты заметно отличаются от результатов при применении химиотерапии, при которой эффект наблюдается у около 30% больных, а длительность его – около 4 месяцев.

Четыре рандомизированных клинических испытания, в которых исследовалась оптимальная терапия первой линии у больных с IV стадией НМКРЛ и EGFR-мутацией, показали, что ингибиторы EGFR-специфической тирозинкиназы gefitinib (gefitinib) и эрлотиниб (erlotinib) дают лучший результат по показателю выживаемости, чем общепринятая химиотерапия. Генотипическая специфическая терапия дает также более низкий процент побочных эффектов и улучшает качество жизни паци-

Олигометастатический рак легкого Клинический разбор

визуальным исследованиям, стабилизировался. Не было признаков прогрессирования внутригрудного процесса, и олигометастатические интракраниальные участки оказались лечеными адекватно, без локальных рецидивов. После медиастиноскопии были выполнены торакотомия и удаление нижней доли правого легкого.

Патологоанатомический анализ. Удаленная масса опухоли имела 4 см в диаметре, состояла из желез клеточного роста в основании фиброзной стромы. Железистый эпителий имел большие ядра со стратификацией и небольшое количество больших ядер – признаки умеренно дифференцированной аденокарциномы. Не было признаков инвазии в висцеральную плеву и поражения лимфатических узлов, включая медиастинальные, содержащие опухолевые депозиты.

Поскольку больному никогда не курил, образцы ткани опухоли подверглись секвенированию на предмет гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Исследование выявило делецию в эксоне 19 (делеция 15 от гуанина к позиции 235 к цистину в позиции 249), мутации в генах тирозинкиназы в аденокарциноме легких. Частота EGFR-мутаций в аденокарциноме легких при тестировании в больнице составила 15%, вторичная kras-мутация определялась с частотой около 30%. Однако при аденокарциноме у больных, которые никогда не курили, EGFR-мутации являются преобладающими, определяемыми в более чем трети опухолей. Транслокация EML4-ALK является следующей по частоте мутацией. Kras-мутации у таких больных представляются редкими. Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований, которые показали, что EGFR-мутации часто встречаются у больных с аденокарциномой, которые раньше мало курили.

Обсуждение ведения больного. Больной получил полных два цикла химиотерапии после резекции первичной опухоли легких. Запланированный третий курс не был назначен из-за того, что он испытывал сильную усталость. 9 месяцев спустя после лобэктомии повторная КТ грудной клетки выявила новый узел 1,3 см в наибольшем диаметре в средней доле правого легкого и множественные узелки в обоих легких. Это свидетельствовало о рецидиве НМКРЛ вблизи того места, где была произведена резекция. КТ брюшной полости и малого таза и МРТ головного мозга не выявило никаких признаков рецидива опухоли за пределами легких.

Ведение больного с НМКРЛ с EGFR-мутацией. Как уже установлено, мутации в EGFR-гене, как это имело место у обсуждаемого больного, идентифицируют рак, сверхчувствительный к EGFR-специфическим ингибиторам тирозинки-

ентов. Эти результаты привели к принятию ингибиторов EGFR-тирозинкиназы как жизненно важной терапии первой линии для больных с НМКРЛ, ассоциированным с EGFR-мутацией, а gefitinib принят Европейским союзом к применению при этой патологии.

Обсуждаемому больному была начата терапия эрлотинибом в дозе 150 мг per os ежедневно. В это время эрлотиниб был единственным ингибитором EGFR-тирозинкиназы, доступным в США.

Спустя 2 месяца после начала лечения КТ грудной клетки показала полное разрешение легочных узелков и никаких признаков медиастинальной лимфаденопатии и метастазов за пределами грудной клетки.

Больной принимал эрлотиниб в течение 2 лет с легкими побочными эффектами, такими как сыпь и диарея. Было выявлено объемное образование в средней доле правого легкого. Под КТ-контролем была произведена игольная аспирационная биопсия, полученная ткань была исследована на выявление биомаркеров. Цитоморфологическое исследование биоптата показало блок клеток, которые соответствовали картине аденокарциномы. Тестирование выявило мутацию в EGFR-эксоне 19 и EGFR-мутацию, а также мутацию в гене супрессора опухоли Trp53.

Таким образом, становится особенно необходимыми повторные биопсии во время приобретенной резистентности к ингибиторам EGFR-тирозинкиназы, так как исследование биоптатов не только улучшает понимание молекулярных механизмов развития лекарственной устойчивости, но и помогает наметить будущие терапевтические решения и помочь достичь согласия больных на необходимые клинические испытания перспективных терапевтических агентов. Резистентность мутации в EGFR (T790M) развилась из-за резистентности опухоли больного к лекарственному препарату. Поэтому он был включен в серии клинических испытаний, чтобы помочь преодолеть резистентность к ингибиторам EGFR-тирозинкиназы. Был получен клинический эффект от некоторых из этих испытаний. Больной также получал лечение некоторыми видами стандартной химиотерапии, а также стереотаксическое облучение головного мозга по поводу метастазов в центральную нервную систему, которые рецидивировали в течение нескольких лет. Он умер спустя 4,5 года от момента постановки диагноза.

Патологоанатомический диагноз: аденокарцинома легкого с EGFR-мутацией и метастазами в головной мозг.

Рудольф АРТАМОНОВ,
профессор.

По материалам
New England Journal of Medicine.