Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, В.В. БРЕДЕР, А.К. АЛЛАХВЕРДИЕВ, Т.Н. БОРИСОВА, А.Х. БЕКЯШЕВ, К.П. ЛАКТИОНОВ, В.А. АЛЕШИН, М.С. АРДЗИНБА

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

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В ГРУППЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Среди больных метастатическим раком легкого в настоящее время выделяют небольшую группу с олигометастатическим поражением (наличием наряду с первичной опухолью легкого солитарного метастатического очага в другом органе). В приведенном в данной статье исследовании 14 больным было проведено комплексное лечение олигометастатического немелкоклеточного рака легкого (оНМРЛ), включавшее системную терапию и локальное воздействие на солитарный метастаз. Медиана общей выживаемости для этой группы составила 20 месяцев (16,0–32,6, ДИ 95%). 1-годичная и 2-годичная общая выживаемость составили 84,5 и 65,7% соответственно. Полученные результаты демонстрируют возможности агрессивного подхода к лечению больных оНМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, олигометастатическое поражение, рак легкого.

D.I. YUDIN, K.K. LAKTIONOV, D.T. MARINOV, V.V. BREDER, A.K. ALLAKHVERDIEV, T.N. BORISOVA, A.H. BEKYASHEV, K.P. LAKTIONOV, V.A. ALESHIN, M.S. ARDZINBA

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
INTERMEDIATE RESULTS OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH OLIGOMETASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

At the present time, a small group of patients with oligometastases (who have a solitary metastatic lesion in another organ along with the primary tumour of the lung) is differentiated among the patients with metastatic lung cancer. A total of 14 patients of the study cited in this article underwent a comprehensive treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), which included systemic therapy and local influence on solitary metastasis. The median overall survival for this group was 20 months (16.0–32.6, CI 95%). The 1-year and 2-year overall survival rates accounted for 84.5 and 65.7%, respectively. The findings of the study demonstrate the possibilities of an aggressive approach to the treatment of patients with NSCLC.

Keywords: NSCLC, oligometastatic disease, lung cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Как в России, так в других странах мира рак легкого в большинстве случаев выявляется на этапе диссеминированного метастатического процесса [1]. Однако эта категория пациентов неоднородна по клинической картине, биологическим особенностям опухоли, эффективности лечения и прогнозу течения заболевания. В последние годы среди пациентов с метастатическим раком легкого выделяют группу с олигометастатическим поражением – с наличием наряду с первичной опухолью легкого солитарного метастатического очага в другом органе. Впервые теоретическое обоснование возможности существования олигометастатического поражения в рамках метастатической болезни появилось в работе Hellman S. и Weichselbaum R. в 1995 г. [11]. Основанием для выделения данной группы больных явился тот факт, что, по данным ряда опубликованных исследований, у пациентов с солитарными метастазами в головной мозг, надпочечники или легкие можно значительно увеличить продолжительность жизни [4, 5, 7–9, 12]. С нашей точки зрения, данная группа пациентов выделяется среди больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого за счет наличия биологических особенностей развития забо-

левания, требующих дальнейшего углубленного исследования. Однако клинические признаки олигометастатического поражения позволяют уже в настоящий момент выделить этих пациентов в отдельную когорту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2013 г. по август 2017 г. в отделении клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина среди больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) было выявлено 28 пациентов с олигометастатическим поражением. Критериями включения в исследование мы считали наличие до 3 метастазов в головном мозге и солитарное поражение остальных областей. Это наблюдательное исследование было направлено на проверку гипотезы о корреляции общей выживаемости и агрессивности лечебного подхода за счет использования методов локального контроля и системной терапии у пациентов оНМРЛ. Обязательным условием включения пациентов в наше исследование являлось проведение как системной терапии, так и локального контроля дополнительно к системному воздействию. Поэтому 14 пациентов не вошли в дальнейший анализ. В двух случаях после хирургическо-

Таблица. Клиническая информация о пациентах

Клиническая информация	Пациенты
Возраст (средний)	57 лет
Пол	
• мужчины	8
• женщины	6
Гистотип	
• аденокарцинома	9
• плоскоклеточный рак	5
Синхронное/метахронное поражение	
• синхронное	9
• метахронное	5
Поражение лимфоузлов средостения	
• N+	7
• N0	7
Хирургическое лечение	
• удаление метастаза в головной мозг	3
• лобэктомия	3
• пневмонэктомия	2
• торакоскопическая резекция легкого	1
• пневмонэктомия + лапароскопическая адреналэктомия	1
• лобэктомия + лапароскопическая адреналэктомия	2
Лучевая терапия	
• стереотаксическая радиохирургия на очаг в головном мозге	4
• дистанционная лучевая терапия на область удаленного надпочечника	1
• стереотаксическая радиотерапия на очаг в легком и средостении	2
Системное лечение	
• химиотерапия	7
• химиотерапия, иммунотерапия	3
• иммунотерапия	
• таргетная терапия	2
• химиотерапия, таргетная терапия	2

го лечения химиотерапия не проводилась из-за наличия послеоперационных осложнений и выраженной сопутствующей патологии. В одном случае после лучевой терапии по поводу синхронного метастатического поражения головного мозга у пациента наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания и ухудшение общего статуса, что не позволило провести химиотерапию. 11 пациентов получили только химиотерапию, что является стандартным лечением для больных с диссеминированным раком легкого. В дальнейший анализ вошли сведения о лечении 14 пациентов, получивших комбинированное лечение (системная лекарственная терапия как обязательный компонент и метод локального контроля – хирургическое вмешательство либо лучевая терапия). Клиническое стадирование пациентов производилось по 7-й редакции классификации TNM для рака легкого. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась по методу Kaplan-Meier, точкой отсчета была взята дата начала лечения (операция либо начало лучевой или лекарственной терапии) по поводу олигometастатической болезни (в случае метахронного поражения – начало лечения после регистрации олигometастатического прогрессирования заболевания), конечной точкой являлась дата смерти или последнего визита/контакта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая информация о пациентах представлена в *таблице*.

В группу комбинированного лечения вошли 8 мужчин (57%) и 6 женщин (43%). Средний возраст составил 57 лет. По гистотипу опухоли: в 9 случаях – аденокарцинома (64%) и в 5 – плоскоклеточный рак (36%), у 2 пациенток выявлена активирующая мутация гена EGFR (в 19 экзоне), что позволило назначить им таргетную терапию. По времени выявления: у 9 пациентов выявлено синхронное метастатическое поражение (64%), у 5 – прогрессирование после радикального хирургического вмешательства (36%). Поражение лимфоузлов средостения выявлено у половины пациентов (7 человек). 12 пациентам проведены различные хирургические вмешательства, 7 пациентам – лучевая терапия, у большинства (4 человека) выполнялась стереотаксическая радиохирургия на очаги в головном мозге (от 1 до 3). У всех пациентов проводилось системное лечение, у большинства – химиотерапия (от 1 до 5 линий), 3 пациента получали иммунотерапию. По области олигometастатического поражения: у 7 пациентов (50%) – поражение головного мозга, в 3 случаях (21%) – поражение другого легкого, у 4 пациентов (29%) отмечено поражение надпочечника. Прослеженность пациентов составила от 3 до 58 месяцев. Медиана общей выживаемости в анализируемой группе составила 20 месяцев (16,0–32,6, ДИ 95%). 1-годовая и 2-годовая общая выживаемость составили 84,5 и 65,7% у пациентов с комбинированным лечением (*рис. 1*). В дальнейшем был проведен анализ общей выживаемости в зависимости от клинических факторов, таких как время появления солитарного метастаза, поражение лимфоузлов средостения, локализация метастатического поражения. Достоверной разницы в общей выживаемости при синхронном или метахронном поражении выявлено не было (*рис. 2*). При оценке влияния поражения лимфоузлов средостения на общую выживаемость в группах N0 (7 пациентов) и N+ (также 7 больных) 1- и 2-годовая ОВ составила 100 и

Рисунок 1. Общая 1- и 2-годовая выживаемость при олигometастатическом поражении в группе комбинированного лечения

Рисунок 2. Общая 1- и 2-годичная выживаемость при метасинхронном и синхронном олигOMETASTATическом поражении в группе комбинированного лечения

84,8%; 63,8 и 38,2% соответственно ($p < 0,02$) (рис. 3). В зависимости от локализации олигOMETASTATического поражения 1-годичная ОВ составила: 80% в группе с поражением головного мозга (7 пациентов), 66,7% – при метастазах в легкое (3 пациента) и 100% – при метастазах в надпочечник (4 пациента), разница не достоверна.

При дополнительном анализе группы пациентов, получавших только системное лечение, результаты общей выживаемости были значительно хуже, но соответствовали результатам лечения метастатического немелкоклеточного рака в целом [18]. В данную группу вошли 11 человек, которым проводилось только системное лечение, от проведения комбинированного лечения у данных пациентов пришлось отказаться по разным причинам – из-за нежелания пациента, условий клинического исследования, анатомических особенностей опухолевого поражения и т. д. Медиана общей выживаемости для группы системной терапии составила 7 месяцев (5,5–20,6, ДИ 95%). 1-годичная общая выживаемость в группе только химиотерапии – 30,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом лечения для большинства больных метастатическим НМРЛ в настоящее время остается химиотерапия, хотя уже понятны пределы эффективности данного метода. Одногодичная выживаемость при различных режимах химиотерапии составляет 30–35% при медиане 7,9 мес. [18]. В нашем исследовании в группе пациентов, получавших только химиотерапию, получены аналогичные результаты: годичная выживаемость – 30,7% и медиана общей выживаемости – 7 месяцев. Таким образом, стандартный подход к лечению больных оНМРЛ позволяет получить результат, сравнимый с эффективностью лечения пациентов с метастатическим процессом в целом. Появление новых методов системной терапии – иммунотерапии и таргетной терапии – может улучшить результаты лечения диссеминированного рака легкого. Однако биологические и клинические особенности оли-

гометастатического поражения позволяют расширить показания к применению методов хирургического и лучевого локального контроля. При этом стереотаксическая радиохирургия обеспечивает хороший локальный контроль и может быть обоснованной альтернативой краниотомии в случае отсутствия неврологической симптоматики [19]. Наиболее часто встречающийся вариант солитарного метастазирования – поражение головного мозга. Наибольшее количество работ посвящено этой локализации [2, 3, 6, 10, 13, 15] и олигопоражению надпочечника [20]. Во всех работах отмечается увеличение общей выживаемости при более агрессивном хирургическом лечении: при этом медиана общей выживаемости составляет от 12,6 [3] до 24 мес. [2], показатели одно- и пятилетней общей выживаемости колеблются от 56 [3] до 69% [10] и от 11 [3] до 21% [2] соответственно. При солитарном поражении надпочечника 5-летняя выживаемость больных оНМРЛ может достигать 25% [19]. Учитывая непродолжительную прослеженность наших пациентов, на данном этапе мы имеем возможность предварительно оценить только 1- и 2-летнюю выживаемость – 84,5 и 65,7%, что несколько выше результата, встречающегося в литературе. Группа больных с олигOMETASTATической болезнью может рассматриваться как искусственно выделенная, поэтому именно отбор пациентов с благоприятным прогнозом из всех больных с метастатическим поражением является основой успеха комбинированного лечения. Синхронное поражение, по мнению ряда авторов, ассоциируется с плохим прогнозом [16]. Однако в нашей работе достоверной разницы в выживаемости в зависимости от времени реализации метастатического поражения выявлено не было. Возможно, данный факт объясняется небольшим количеством пациентов в анализируемых подгруппах. Крайне важным фактором прогноза при олигOMETASTATическом процессе следует считать поражение лимфоузлов средостения [2, 14, 16]. Так, в работе Billing et al. при оценке результатов лечения больных с солитарным поражением головного мозга в

Рисунок 3. Общая 1- и 2-годичная выживаемость при олигOMETASTATическом поражении в зависимости от поражения лимфоузлов средостения в группе комбинированного лечения

группе пациентов N2 (6 больных) никто не пережил 3-летний рубеж, при этом у пациентов N0 (10 больных) 5-летняя выживаемость составила 35% (2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, агрессивный, комбинированный подход с использованием новейших хирургических, радио-

хирургических методов лечения в сочетании с химиотерапией при тщательном отборе пациентов с распространенным, метастатическим НМРЛ позволяет получить значительное увеличение общей выживаемости в группе больных с олигометастатическим поражением.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia, 2015. M., 2016.
- Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122: 548-53.
- Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*, 2001, 119: 1469-75.
- DeLuzio M, Moores C, Dhamija A, Wang Z, Cha C, Boffa D, Detterbeck F, Kim A. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients – A systematic review. Published Online: April 03, 2015.
- Endo C, Hasumi T, Matsumura Y, Sato N, Deguchi H, Oizumi H, Sagawa M, Tushima T, Takahashi S, Shibuya J, Hirose M, Kondo T. A Prospective Study of Surgical Procedures for Patients With Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014 Mar 19.
- Flannery TW, Suntharalingam M, Kwok Y, Koffman BH, Amin PP, Chin LS, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003, 42: 327-33.
- Folkert M, Timmerman R. Review of Treatment Options for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2015 March, 13(Issue 3): 186-193.
- Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, Cryer SK, Pinnell NE, Christianson LW, Sher DJ, Arvold ND, Baldini EH, Chen AB, Kozono DE, Swanson SJ, Jackman DM, Alexander BM. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Clin Cancer Res*, 2014 Jul 10.
- Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, Yaremko BP, Senan S, Palma DA. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*, 2013 Oct, 82(1): 95-102.
- Girard N, Cottin V, Tronc F, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer*, 2006, 53(1): 51-58.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*, 1995 Jan, 13(1): 8-10.
- Hung J, Durrani H, Aljumaity R, Arastu H, Leinweber C, Rosenman J, Walker P. Oligometastatic non-small cell lung cancer treated with curative intent. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl, abstr e19034).
- Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2004, 26(3): 488-493.
- Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130: 136-40.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990, 322(8): 494-500.
- Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, 23(suppl 7): vii56-vii64.
- Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92: 1788-92, discussion 1793.
- Schiller J, Harrington D, Belani C P, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson D J. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *Med*, 2002 January 10, 346(2): 92-8.
- Simonova G, Liscak R, Novotný J Jr, Novotný J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol*, 2000, 57: 207-13.
- Tanvetanont T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1142-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор, зав. отд., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Аллахвердиев Ариф Керимович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Маринов Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Борисова Татьяна Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Алешин Владимир Александрович – к.м.н., с.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Бекяшев Али Хасянович – д.м.н., профессор, зав. отд., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-хирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва