

Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии

У ПАЦИЕНТКИ С EGFR-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

Л.М. КОГОНИЯ, Е.В. МАРКАРОВА, Г.А. СТАШУК, М.М. БЯХОВА, М.М. АХМЕТОВ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Маркарова Екатерина Васильевна – к.м.н., врач-онколог хирургического отделения консультативно-диагностического центра, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ассистент кафедры онкологии и торакаль-

ной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: katemarkarova@mail.ru

Сташук Галина Александровна – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; главный научный сотрудник рентгенологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследователь-

ский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: stashukmoniki@mail.ru

Бяхова Мария Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: biakhovamm@mail.ru

Ахметов Мажекен Максutowич – к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36

РЕЗЮМЕ

Представлен опыт эффективного использования блокатора EGFR II поколения в паллиативной таргетной терапии EGFR-отрицательной аденокарциномы легкого. Применение препарата афатиниб в 5-й линии паллиативной терапии EGFR-отрицательной аденокарциномы легкого позволило достичь выраженной положительной динамики в легких, улучшить качество жизни пациентки.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, химиотерапия, таргетная терапия, эффективность, качество жизни, побочные явления

Для цитирования: Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А., Бяхова М.М., Ахметов М.М. Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого. *Медицинский совет*. 2019; 10: 142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy

IN A PATIENT WITH EGFR-NEGATIVE LUNG ADENOCARCINOMA

Lali M. KOGONIA, Ekaterina V. MARKAROVA, Galina A. STASHUK, Maria M. BYAKOVA, Mazheken M. AKHMETOV

State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina, 61/2, Bldg. 1, Administrative entrance

Author credentials:

Kogonia Lali Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Markarova Ekaterina Vasilievna – Dr. of Sci. (Med.), Oncologist of Surgery Department, Diagnostic Center, Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: Teaching Assistant of Chair for Oncology

and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: katemarkarova@mail.ru
Stashuk Galina Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Radiodiagnosis, Faculty of Continuing Medical

Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute». Principal Researcher of Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»;

tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: stashukmoniki@mail.ru)
Byakhova Maria Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Anatomic Pathology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495)

631-73-36; e-mail: biakhovamm@mail.ru
Akhmetov Mazheken Maksutovich – Cand. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495) 631-73-36

ABSTRACT

The article describes the experience in effective use of the second-generation EGFR II blocker in palliative target therapy of EGFR-negative lung adenocarcinoma. The use of afatinib in the fifth-line palliative therapy of EGFR-negative lung adenocarcinoma allowed us to achieve a significant positive response to therapy in the lungs and improve the patient's quality of life.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, chemotherapy, targeted therapy, efficacy, quality of life, side effects

For citing: Kogonia L.M., Markarova E.V., Stashuk G.A., Byakova M.M., Akhmetov M.M. Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy in a patient with EGFR-negative lung adenocarcinoma. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является самой распространенной формой рака легкого, составляя около 80% всех случаев заболевания [1, 3]. Основным гистоморфологическим типом НМРЛ является аденокарцинома, на долю которой приходится 40% случаев рака легкого.

В последние 20 лет обнаружение мутации гена (делеция в 19 экзоне – Del19 и точечная замена в 21 экзоне – L858R) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), встречающейся у 9–20% больных НМРЛ в европейской популяции и у 25–40% в азиатской, позволило диагностировать опухоли легкого, пролиферативная активность которых зависит от EGFR-сигнального пути [4, 6]. EGFR сверхэкспрессирует в 80% случаев НМРЛ, и его мутации считаются важными факторами развития НМРЛ. Активация EGFR инициирует фосфорилирование внутренней части рецепторов тирозинкиназы, а затем приводит к пролиферации клеток и подавлению апоптоза посредством активации внутриклеточного пути. У пациентов с мутациями в гене EGFR значительно увеличена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [2, 6]. Активирующие мутации гена EGFR у пациентов с аденокарциномой легкого в РФ отмечаются в 13% случаев [5].

Однако, несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечении, 5-летняя выживаемость больных с аденокарциномой легких все еще остается низкой [1, 7]. Поэтому существует значительная потребность в поиске новых терапевтических подходов для лечения аденокарциномы легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

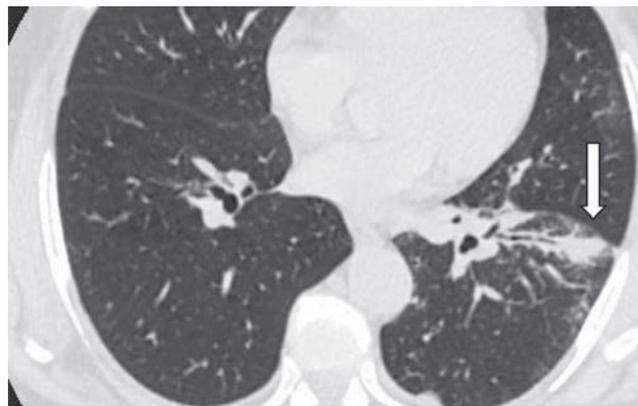
Представляем описание клинического случая ведения пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легких. Учитывая неэффективность 4 линий предшествующей химиотерапии, пациентке была рекомендована терапия афатинибом в качестве 5-й линии лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

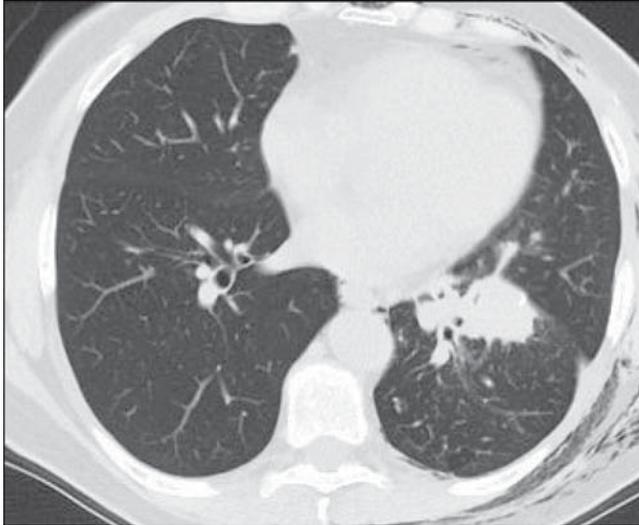
Из анамнеза известно, что с 03.2015 г. больная стала предъявлять жалобы на сухой кашель, тупую боль в левой половине грудной клетки, повышенное потоотделение, резкую слабость, сниженный аппетит, похудение на 4 кг за 2 месяца. Через 2 месяца с момента появления первых жалоб больная обратилась в Коломенский противотуберкулезный диспансер МО, поликлинику по месту жительства (04.2015–05.2015 г.), где при МСКТ и КТ ОГК было выявлено очагово-инфильтративное образование нижней доли левого легкого с диссеминацией в окружающую ткань нижней и верхней долей левого легкого (рис. 1).

09.06.2015 г. больная с ECOG 1–2 была госпитализирована в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где 22.06.15 г. была выполнена атипичная резекция нижней доли левого легкого: на операции выявлена диссемина-

- **Рисунок 1.** Очагово-инфильтративное образование нижней доли левого легкого с диссеминацией в окружающую ткань нижней и верхней долей левого легкого
- **Figure 1.** Focal-infiltrating mass in the left lower lobe with dissemination into the surrounding tissue of the left lower and upper lobes



- **Рисунок 2.** Продолженный рост периферической опухоли с распространением инфильтрации на корень легкого, по ходу междолевой плевры, мтс в легочную ткань
- **Figure 2.** Continued growth of a peripheral tumour with extension of infiltration to the root of the lung, along the interlobar pleura, metastases into the lung tissue



ция в нижней доле левого легкого, по париетальной плевре, по диафрагме (канцероматоз). Гистоморфологическое исследование и данные ИГХ-исследования №28477/84: аденокарцинома. Также было выполнено исследование на EGFR-мутацию: результат отрицательный.

Через месяц после операции, 21.07.2015 г., больной выполнено контрольное КТ-исследование органов грудной клетки, где было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде продолженного роста периферической опухоли с распространением инфильтрации на корень легкого, по ходу междолевой плевры, обнаружены метастазы (мтс) в легочную ткань (рис. 2).

С учетом анамнеза заболевания, распространенной стадии опухолевого процесса, гистоморфологической формы и данных ИГХ больной по месту жительства было назначено 6 курсов паллиативной ХТ по схеме ЕР (с 07.2015 г. по 12.2015 г.). В результате проведенных 6 курсов ХТ, согласно данным контрольных КТ-исследований органов грудной клетки (от 10.2015 г. и 12.2015 г.), появилась положительная динамика изменений в прикорневой зоне нижней доли легкого и по ходу междолевой плевры. «Свежих» очаговых изменений в легочной ткани не было выявлено.

Позднее, при скинтиграфии костей скелета от 12.02.2016 г. были выявлены бессимптомные очаги поражения в 8, 9-м грудных и 3-м поясничном позвонках, в 4-м ребре слева, по поводу чего пациентке с 03.2016 г. проводилась терапия бисфосфонатами (Зомета). Процесс в костях был расценен как прогрессирование опухолевого процесса, поэтому с 03.2016 г. по 10.2016 г. больной было проведено с удовлетворительной переносимостью 6 курсов 2-й линии паллиативной ХТ по схеме: Пеметрексед + Карбоплатин.

В ноябре 2016 г. состояние больной значительно ухудшилось: в большей степени стала беспокоить слабость,

появилась одышка при любой физической нагрузке. В связи с резким ухудшением состояния пациентке с 11.2016 г. по 02.2017 г. было проведено 4 курса 3-й линии паллиативной ХТ: доцетаксел + цисплатин. В процессе ХТ наблюдались побочные явления в виде многократной рвоты, падения АД, в связи с чем пациентка отказалась от дальнейшего ее проведения.

Через 4 месяца при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (22.06.2017 г.) выявлено прогрессирование в виде милиарной диссеминации (рис. 3).

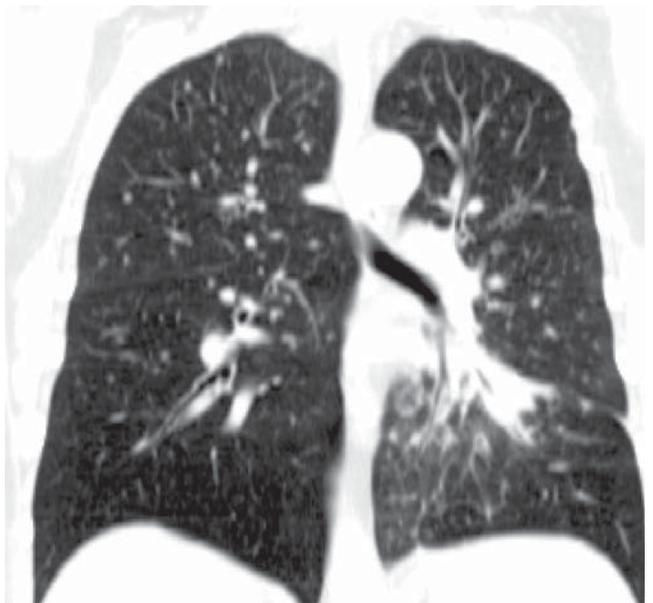
С 07.2017г. по 10.2017 г. больной было проведено 3 курса 4-й линии паллиативной монокимиотерапии (МХТ) гемцитабином, но без эффекта. При контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки от 25.10.2017 г. зафиксировано дальнейшее прогрессирование процесса.

С учетом гистоморфологической структуры опухоли, многократных неэффективных курсов ХТ с 11.2017 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского была начата терапия **афатинибом («терапия отчаяния»)** в дозе 40 мг/сут с сугубо паллиативной целью.

Через 2 месяца от начала приема афатиниба больная отметила выраженную положительную динамику в общем состоянии и самочувствии: улучшился аппетит, прибавила в весе 5 кг, больная стала более активна, самостоятельно совершает длительные прогулки, полностью обслуживает себя. ECOG-0.

Через 4 месяца от начала приема афатиниба при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки выявлена выраженная положительная динамика за счет значительного уменьшения образования (более чем на 70%) в прикорневой зоне левого легкого (в S-8-9), практически перестали определяться мелкие очаги как в легочной ткани, так и плевральные утолщения (в сравнении с преды-

- **Рисунок 3.** Состояние после резекции левого легкого. Продолженный рост опухоли, прогрессирование – легочная диссеминация
- **Figure 3.** Status post left lung resection. Continued tumor growth, progression - pulmonary dissemination



душим КТ-исследованием от 25.10.2017 г.); если при исследовании от 25.10.2017 г. было выявлено более 10 очагов, то при настоящем исследовании достоверно отмечено 10 (рис. 4). Метастазы в кости скелета были без динамики.

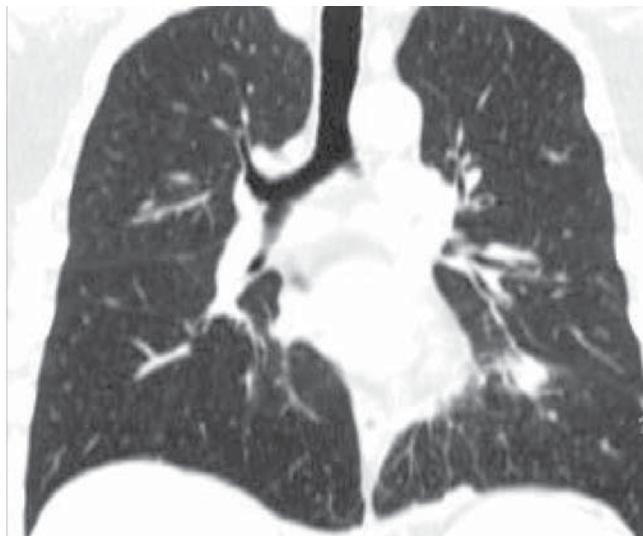
Учитывая достигнутую положительную динамику на фоне терапии афатинибом, лечение продолжили в той же дозе.

Еще через 4 месяца (всего 8 месяцев приема афатиниба) при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (06.2018 г.) выявлена стабилизация достигнутого положительного эффекта (рис. 5).

В процессе терапии афатинибом отмечались побочные явления в виде папулезной сыпи на коже лица и верхних конечностей, которая появилась через 10 дней от начала приема препарата. Вышеуказанные явления разрешились самостоятельно через 4 недели от начала терапии афатинибом и специальной лекарственной коррекции не потребовали.

● **Рисунок 4.** Выраженная положительная динамика (27.02.2018 г.) изменений в легочной ткани и плевре в сравнении с исследованиями от 25.10.2017 г.

● **Figure 4.** Significant positive response to the therapy (February 27, 2018) in the form of changes in the lung tissue and pleura as compared with the examinations of October 25, 2017



● **Рисунок 5.** Состояние после комбинированного лечения по поводу диссеминированной формы аденокарциномы, удержание достигнутого положительного эффекта на фоне приема в течение 8 месяцев афатиниба

● **Figure 5.** Status post combination treatment of disseminated adenocarcinoma, retention of the achieved positive effect under pressure of therapy with afatinib for 8 months



Пациентка принимала афатиниб с выраженным объективным и субъективным эффектом 13 месяцев (с 11.2017 г. по 12.2018 г.).

Далее, после перенесенной вирусной инфекции, при контрольном КТ-исследовании от 12.2018 г. зафиксировано прогрессирование заболевания.

Таким образом, был достигнут субъективный и объективный эффект у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого после 4 линий безуспешной ХТ. Только эффективное применение МХТ афатинибом в течение 13 месяцев позволило улучшить качество жизни больной на длительное время. Даже при наличии отрицательной мутации EGFR у пациентов, рефрактерных к предшествующей ХТ, возможно использование ингибитора EGFR II поколения (афатиниба) в качестве одной из опций терапии. MC

Поступила/Received 21.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Jong J.S., van Diest P.J. et al. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors and their receptors in invasive breast cancer: correlation with proliferation and angiogenesis. *Jour Patholog.* 1998;184:53-57.
- Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J. EGFR mutation in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:169-81.
- Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 1999;82:241-250.
- World Cancer Report 2014 <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (as of October 10, 2016).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia, 2016. М.: Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of RF, 2017.] (In Russ).
- Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А., Бяхова М.М. Улучшение качества жизни пациентки старческого возраста с немелкоклеточным раком легких на фоне проведения таргетной терапии препаратом – блокатором EGFR-мутации второго поколения. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2018;2:30-33. [Kogonia L.M., Markarova E.V., Stashuk G.A., Byakhova M.M. Improving the quality of life of an elderly patient with non-small cell lung cancer on the background of targeted therapy with a second-generation EGFR mutation blocker. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsia.* 2018;2:30-33.]
- Когония Л.М., Маркарова Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в САО и СЗАО. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2012;электронная версия 3(25), 5. [Kogonia L.M., Markarova E.V. Analysis of the incidence of malignant neoplasms in the Northern Administrative District and North-Western Administrative District. *Sotsialnye Aspekty Zdoroviya Naseleniya.* 2012;electronic version 3(25),5.] (In Russ).