

Эрлотиниб в комбинации с лучевой терапией при злокачественном тромбозе верхней полой вены, вызванном немелкоклеточным раком легкого: случай полного ответа, сохраняющегося более 3 лет

Большинство случаев синдрома верхней полой вены (ВПВ) обусловлено злокачественными опухолями, в частности раком легкого [1]. Настоящий клинический случай является первым опубликованным наблюдением пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с массивным тромбозом ВПВ, получавшего эрлотиниб в комбинации с лучевой терапией на область грудной клетки, у которого была достигнута полная ремиссия с длительной безрецидивной выживаемостью (>3 лет).

Клинический случай

Мужчина, 61 год, поступил с жалобами на отек головы, шеи, рук и верхней части грудной клетки, одышку, увеличение яремных вен и вен передней стенки грудной клетки. Эти симптомы прогрессировали в течение последних 3 мес. В анамнезе – курение на протяжении 30 лет. Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) всего тела: новообразование (1,5×1,0 см) в верхней доле правого легкого с показателем SUV_{max} (максимальный стандартный захват) 4,2;

увеличенные лимфоузлы на уровнях 1, 2R и 4R; гигантское (7,4 см длиной) новообразование с SUV_{max} 8,9 (рис. 1А) в полости ВПВ, верифицированное с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 1Б). Гистологическое исследование материала, полученного с помощью пункционной биопсии увеличенных лимфоузлов: НМРЛ (вероятно аденокарцинома) с экспрессией белка EGFR (рецептора эпидермального фактора роста). Вследствие неадекватного объема образца

опухоли тестирование на соматические мутации гена EGFR не проводили. Признаки отдаленных метастазов отсутствовали. Установленный диагноз: первичная аденокарцинома легкого (сT1N2M0), злокачественный тромбоз ВПВ.

После консультации онколога пациенту назначили лучевую терапию с модуляцией интенсивности на область грудной клетки и эрлотиниб в дозе 150 мг/сут (химиотерапию не использовали, так как она могла вызвать тошноту и рвоту и в результате – отрыв тромба). Кроме того, в первую неделю пациент принимал петлевой диуретик (гидрохлортиазид 50 мг) для уменьшения синдрома ВПВ. Суммарная доза облучения составила 66 Гр фракциями по 2 Гр (5 раз в неделю). Область облучения рассчитывали таким образом, чтобы она со всех сторон выходила на 5 мм за область клинического поражения, включавшую опухолевые очаги, лимфоузлы, располагающиеся под килем трахеи, а также ипсилатеральное средостание и ипсилатеральные ворота легкого. Объем опухолевых очагов контурировали с помощью ПЭТ/КТ-изображений; этот объем включал первичную опухоль в верхней доле правого легкого, метастазы в средостенных лимфоузлах и злокачественный тромбоз ВПВ (рис. 2). При еженедельных физикальных осмотрах пациента было выявлено, что увеличение яремных вен и вен передней стенки грудной клетки полностью разрешилось после получения дозы радиации 22 Гр, а значительное уменьшение размеров опухоли наблюдалось после получения дозы 40 Гр (рис. 3).

При выписке пациенту назначили эрлотиниб 150 мг/сут в качестве поддерживающей терапии. Контрольные обследования проводили каждые 3 мес с применением ПЭТ/КТ и определением сывороточных опухолевых маркеров. Через 6 мес от начала лечения был констатирован полный ответ первичной опухоли. Через 9 мес полностью разрешился тромбоз и по данным ПЭТ/КТ отсутствовали какие-либо признаки поражения легочного интерстиция. Все сывороточные опухолевые маркеры были в норме. Лимфоузлы, которые до начала лечения были увеличены, значительно уменьшались в размерах, и это уменьшение не сопровождалось патологическим повышением SUV по данным последнего ПЭТ/КТ-исследования (рис. 4).

Обсуждение

Пациенты с синдромом ВПВ, обусловленным внутрисосудистым опухолевым тромбом, имеют достаточно неблагоприятный прогноз: средняя продолжительность жизни составляет 6 мес, 2-летняя выживаемость – 5%, хотя эти цифры значительно варьируют в зависимости от типа и локализации злокачественного процесса [2-6]. Тем не менее в настоящем наблюдении безрецидивная выживаемость пациента превысила 3 года. По данным авторов, это первый опубликованный случай полного ответа на комбинацию традиционной лучевой терапии с эрлотинибом, которая обеспечила полную ремиссию с продолжительным безрецидивным периодом при НМРЛ с злокачественным тромбозом ВПВ.

Эрлотиниб (Тарцева) уже применялся для лечения больных НМРЛ с синдромом ВПВ [7, 8], и опухоль в этих случаях также полностью отвечала на терапию. В одном из наблюдений [7] эрлотиниб применялся одновременно со стереотаксической лучевой терапией. Однако, несмотря на терапевтический эффект, через 3 мес после завершения лечения у пациента развился лучевой пневмонит с подозрением на интерстициальную болезнь легких. Последняя является одним из наиболее серьезных токсических эффектов ингибиторов тирозинкиназы. Ранее было установлено, что предшествующее повреждение ткани вследствие лучевой терапии изменяет ответ клеток на в последующем назначаемые препараты [9]. Таким образом, вполне вероятно, что эрлотиниб может индуцировать измененный ответ в нормальной ткани, в частности в легких. Тем не менее наблюдаемый пациент хорошо переносил лучевую терапию и эрлотиниб, при этом какие-либо клинические или радиологические признаки лучевого пневмонита у него отсутствовали. Можно предположить, что различия в дозе на 1 фракцию между традиционной фракционированной и стереотаксической радиотерапией оказывают значимое влияние на развитие лучевого пневмонита. В отношении острого лучевого пневмонита непрерывная гиперфракционированная ускоренная радиотерапия переносится лучше, чем традиционная фракционированная лучевая терапия. Однако последняя при использовании дозы 2 Гр на фракцию может оказывать менее выраженные побочные эффекты на легочную систему. Суммарная доза и средняя легочная доза также имеют значение.

К сожалению, в приведенном клиническом случае, как и в предыдущем наблюдении [8], не была получена информация относительно наличия или отсутствия соматических мутаций в гене EGFR опухоли; эта мутация, как известно, ассоциируется с лучшим ответом на эрлотиниб [11]. Тяжелая обструкция ВПВ, наблюдавшаяся у пациента, требовала немедленного назначения терапии, а секвенирование гена EGFR обычно

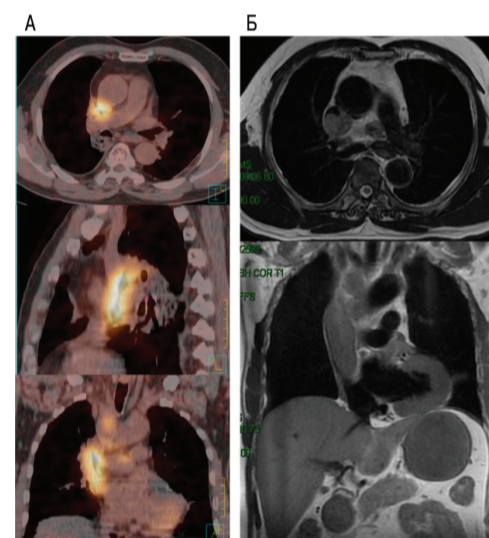


Рис. 1. Злокачественный тромбоз ВПВ до лечения: А – ПЭТ/КТ; Б – МРТ

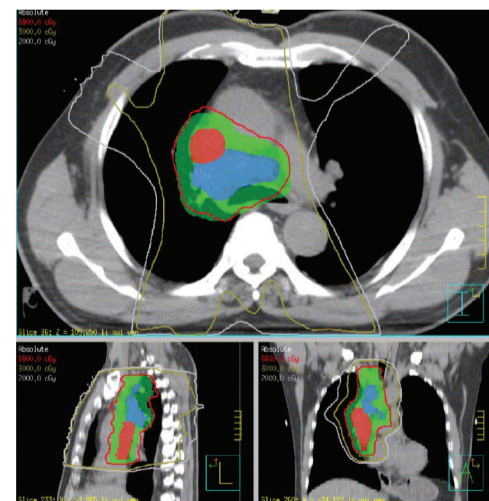


Рис. 2. Распределение дозы при первичной лучевой терапии с модуляцией интенсивности. Красные, оливковые и серые линии ограничивают поля облучения в дозах 66, 30 и 20 Гр соответственно. Красные, голубые и зеленые зоны представляют злокачественный тромбоз ВПВ, метастазы в лимфоузлах и запланированный объем облучения соответственно. 1 – снизу, L – слева, А – спереди (вид на пациента)

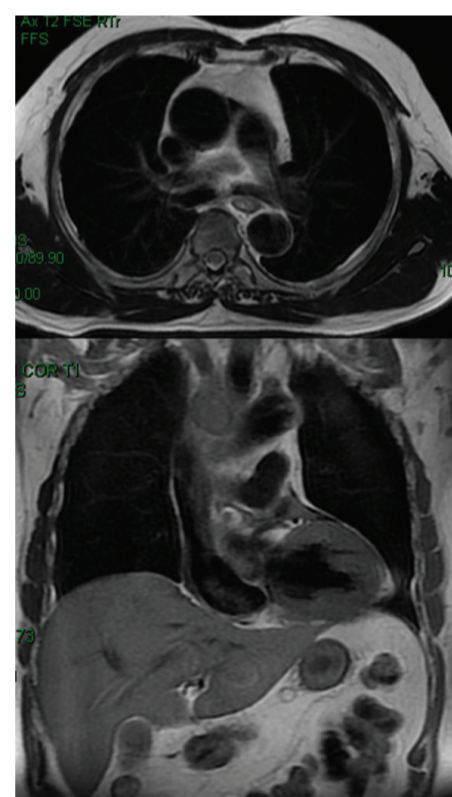


Рис. 3. T1-взвешенные изображения, демонстрирующие резидуальный злокачественный тромбоз ВПВ после получения 40 Гр

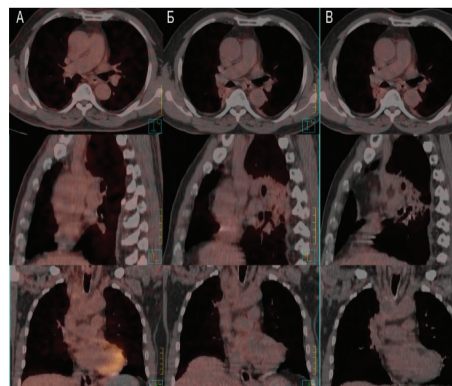


Рис. 4. ВПВ при контрольных ПЭТ/КТ-исследованиях через 1 мес (А), 3 мес (Б) и 45 мес (В) после начала лечения

занимает от 1 до 2 нед. Тем не менее для принятия решения относительно назначения ингибитора тирозинкиназы тестирование на мутацию гена EGFR, по возможности, рекомендуется проводить, поскольку эта мутация выявляется менее чем у 30% пациентов [12, 13].

Учитывая редкость синдрома ВПВ, обусловленного злокачественной опухолью, подобные случаи представляют большую сложность как для врачей внутренней медицины, так и для онкологов. Официальных профессиональных рекомендаций по ведению обструкции ВПВ на сегодня нет. Основной массив данных, накопленных по этому вопросу, основан на наблюдении отдельных пациентов; рандомизированные исследования не проводились. Помимо поддерживающей терапии и назначения препаратов, уменьшающих симптомы, в частности диуретиков и кортикостероидов, у пациентов с синдромом ВПВ могут применяться различные эндоваскулярные вмешательства [14-16]. Одним из таких вмешательств является чрескожная установка внутрисосудистого стента, по которому кровотока будет обходить обструкцию. Поскольку стент может быть установлен до получения результатов исследования ткани, эта процедура особенно показана пациентам с тяжелыми симптомами, такими как респираторный дистресс, требующими ургентного вмешательства. У 3-5% пациентов с синдромом ВПВ стентирование ассоциируется с осложнениями, такими как инфекция, легочная эмболия, миграция стента, гематома в месте введения катетера, кровотечение, перфорация (очень редко) [6, 17, 18]. Другим, менее распространенным, методом лечения является хирургическое обходное шунтирование, которое применяется в случаях, когда первичная опухоль не обнаруживается либо не чувствительна к химио- или радиотерапии. Шунтирование,

подразумевающее создание подкожного яремно-бедренного шунта, относительно редко вызывает осложнения [19]. Более распространенным методом является sternотомия или торакотомия с обширной резекцией и реконструкцией ВПВ. Операционная летальность при этих вмешательствах составляет около 5% [16, 20, 21].

После устранения симптомов необходимо назначить (или продолжить) лечение, направленное на опухоль, которая вызвала синдром ВПВ. В большинстве случаев терапия зависит от гистологии новообразования. Например, пациенты с лимфомой, мелкоклеточным раком легкого и герминально-клеточными опухолями, как правило, быстро отвечают на химиотерапию как единственный метод лечения. Больным НМРЛ рекомендуется химиотерапия (при заболевании IV стадии) или химиолучевая терапия (при III стадии). Стентирование особенно показано пациентам с мезотелиомой, так как они обычно плохо отвечают на химио- и радиотерапию. При синдроме ВПВ, вызванном тимомой (относительно резистентна к химио- и радиотерапии по сравнению с лимфомами), целесообразным может быть хирургическое вмешательство.

Больные раком, у которых развивается тромбоз, имеют неблагоприятный прогноз, при этом риск летального исхода острого тромботического события у них в 4-8 раз выше, чем у пациентов без рака [22]. Тем не менее польза от кратко- или долгосрочной антикоагулянтной терапии при синдроме ВПВ остается неясной.

Выводы

На основании серии наблюдений, включая настоящий клинический случай, и с учетом общих рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) [23] и Национальной всеобщей онкологической сети [24] у пациентов

с НМРЛ III стадии и злокачественным тромбозом ВПВ вместо химиотерапии, которая способна вызывать тошноту и рвоту с последующим отрывом тромба и кардиоваскулярной эмболией, может применяться лучевая терапия в комбинации с эрлотинибом. Эффективность и безопасность данного комбинированного подхода заслуживают дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Литература

- Wilson L.D., Detterbeck F.C., Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med. 2007; 356 (18): 1862-1869.
- Schraufnagel D.E., Hill R., Leech J.A., Pare J.A. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? Am J Med. 1981; 70 (6): 1169-1174.
- Yellin A., Rosen A., Reichert N., Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. The myth – the facts. Am Rev Respir Dis. 1990; 141 (5 Pt 1): 1114-1118.
- Tanigawa N., Sawada S., Mishima K. et al. Clinical outcome of stenting in superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. Comparison with conventional treatment. Acta Radiol. 1998; 39 (6): 669-674.
- Marcy P.Y., Magne N., Bentolilla F., Drouillard J., Bruneton J.N., Descamps B. Superior Vena cava obstruction: is stenting necessary? Support Care Cancer. 2001; 9 (2): 103-107.
- Greillier L., Barlesi F., Doddoli C. et al. Vascular stenting for palliation of superior vena cava obstruction in non-small-cell lung cancer patients: a future 'standard' procedure? Respiration. 2004; 71 (2): 178-183.
- Hsieh C.H., Chang H.T., Lin S.C. et al. Toxic risk of stereotactic body radiotherapy and concurrent helical tomotherapy followed by erlotinib for non-small-cell lung cancer treatment – case report. BMC Cancer. 2010; 10: 696-670.
- Salmi R., Gaudenzi P., Di Todaro F., Morandi P., Nielsen I., Manfredini R. Massive thrombosis of brachiocephalic veins and superior vena cava syndrome in a patient with non-small cell lung cancer treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. Clin Drug Investig. 2007; 27 (7): 499-503.
- Kitani H., Kosaka T., Fujihara T., Lindquist K., Elkind M.M. The «recall effect» in radiotherapy: is subeffective, repairable damage involved? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990; 18 (3): 689-695.
- Jenkins P., D'Amico K., Benstead K., Elyan S. Radiation pneumonitis following treatment of non-small-cell lung cancer with continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56 (2): 360-366.
- Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med. 2005; 353 (2): 133-144.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005; 353 (2): 123-132.
- Dong Q.G., Han B.H., Huang J.S. et al. Analysis of EGFR mutations in 176 cases of non-small cell lung cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2006; 28 (9): 686-690.
- Yim C.D., Sane S.S., Bjarnason H. Superior vena cava stenting. Radiol Clin North Am. 2000; 38 (2): 409-424.
- Thony F., Moro D., Witmeyer P. et al. Endovascular treatment of superior vena cava obstruction in patients with malignancies. Eur Radiol. 1999; 9 (5): 965-971.
- Shen K.R., Meyers B.F., Larner J.M., Jones D.R.; American College of Chest Physicians. Special Treatment Issues in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2nd ed. Chest. 2007; 132(Suppl 3): 290S-305S.
- Nicholson A.A., Ettles D.F., Arnold A., Greenstone M., Dyet J.F. Treatment of malignant superior vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. J Vasc Interv Radiol. 1997; 8 (5): 781-788.
- Urruticoechea A., Mesia R., Dominguez J. et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. Lung Cancer. 2004; 43 (2): 209-214.
- Dhaliwal R.S., Das D., Luthra S., Singh J., Mehta S., Singh H. Management of superior vena cava syndrome by internal jugular to femoral vein bypass. Ann Thorac Surg. 2006; 82 (1): 310-312.
- Chen K.N., Xu S.F., Gu Z.D. et al. Surgical treatment of complex malignant anterior mediastinal tumors invading the superior vena cava. World J Surg. 2006; 30 (2): 162-170.
- Inoue M., Minami M., Shiono H. et al. Efficient clinical application of percutaneous cardiopulmonary support for perioperative management of a huge anterior mediastinal tumor. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131 (3): 755-756.
- Leviton N., Dowlati A., Remick S. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore). 1999; 78 (5): 285-291.
- Kvale P., Simoff M., Prakash U. Lung Cancer. Palliative Care. Chest. 2003; 123 (Suppl 1): 284S-311S.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. V.1.2007. Fort Washington, PA: NCCN; 2007. Доступно на: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

Wang J., Liang J., Wang W., Ouyang H., Wang L. Malignant thrombosis of the superior vena cava caused by non-small-cell lung cancer treated with radiation and erlotinib: a case with complete and prolonged response over 3 years. Onco Targets Ther. 2013 Jul 1; 6: 749-753.

Перевел с англ. Алексей Терещенко
UA.ONCO.13.004

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх
номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року