

Для цитирования: Левченко Е.В., Моисеенко Ф.В., Орлов С.В., Имянитов Е.Н., Михнин А.Е., Гельфонд М.Л., Слугин Е.Н., Ергнян С.М., Левченко Н.Е., Жабина А.С., Улитин А.М., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Артемьева Е.В., Муртазин А.И., Шабинская В.И. Оценка эффективности хирургического метода у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии после терапии ингибиторами тирозинкиназы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-5-14

For citation: Levchenko E.V., Moiseenko F.V., Orlov S.V., Imyanitov E.N., Mikhnin A.E., Gelfond M.L., Slugin E.N., Ergnyan S.M., Levchenko N.E., Zhabina A.S., Ulitin A.M., Mamontov O.Yu., Lopushanskaya O.O., Artemeva E.V., Murtazin A.I., Shabinskaya V.I. Assessment of the effectiveness of surgical resections following tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated stage III–IV lung adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-5-14

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА У БОЛЬНЫХ С EGFR-МУТИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО III–IV СТАДИИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Е.В. Левченко<sup>1,4</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,4</sup>, С.В. Орлов<sup>3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,4,5</sup>,  
А.Е. Михнин<sup>1</sup>, М.Л. Гельфонд<sup>1</sup>, Е.Н. Слугин<sup>1</sup>, С.М. Ергнян<sup>1</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>,  
А.С. Жабина<sup>1,2</sup>, А.М. Улитин<sup>3</sup>, О.Ю. Мамонтов<sup>1</sup>, О.О. Лопушанская<sup>1</sup>,  
Е.В. Артемьева<sup>2</sup>, А.И. Муртазин<sup>1</sup>, В.И. Шабинская<sup>1</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>1</sup>

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: slugin13@yandex.ru<sup>1</sup>

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>2</sup>

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул., Ленинградская, 68А, лит. А<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия<sup>3</sup>

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Льва Толстого, 6–8<sup>3</sup>

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup>

Россия, 195015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41<sup>4</sup>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>5</sup>

Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>5</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых выполнено хирургическое вмешательство после развития объективного ответа на прием ингибиторов тирозинкиназы (ИТК). **Материал и методы.** Проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости 18 больных аденокарциномой легкого с наличием активирующей EGFR-мутации, изначально неоперабельных из-за местнораспространенного опухолевого процесса или наличия отдаленного метастазирования. В соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи пациентам был рекомендован прием ИТК. Выполнение хирургических вмешательств оказалось возможным после получения объективного ответа опухоли («stage down») на таргетную терапию. В группу сравнения включено 23 больных аденокарциномой легкого с EGFR-позитивным мутационным статусом, получавших ИТК, но без оперативного вмешательства. **Результаты.** Выявлено значимое влияние хирургического вмешательства на показатели общей выживаемости (ОВ) у больных EGFR-мутированной аденокарциномой легкого

III–IV стадии после приема ИТК ( $p=0,004$ ). Однако значимого влияния на безрецидивную выживаемость (БРВ) не отмечено ( $p=0,40$ ). Выявлена тенденция к увеличению медианы ОВ у пациентов исследуемой группы (46 мес) по сравнению с контрольной группой (26 мес). По сравнению со стандартным объемом хирургического вмешательства операции, выполненные у исследуемой группы пациентов, отличались техническими сложностями, связанными с выраженным фиброзом при выделении элементов корня легкого и выполнении лимфодиссекции, но не отличались по длительности и объему кровопотери. **Заключение.** Хирургические вмешательства у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии технически выполнимы и безопасны, но для их проведения необходимы опытные бригады специалистов и хорошо оснащенные медицинские центры. Статистические данные свидетельствуют о значимом росте показателей выживаемости после операций как компонента комплексного лечения у данной когорты больных, с использованием ИТК, однако данное направление требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рак легкого, аденокарцинома легкого, EGFR- мутация, EGFR TKI, хирургическое лечение, осложнения.

## ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL RESECTIONS FOLLOWING TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH EGFR-MUTATED STAGE III–IV LUNG ADENOCARCINOMA

**E.V. Levchenko<sup>1,4</sup>, F.V. Moiseenko<sup>1,2,4</sup>, S.V. Orlov<sup>3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,4,5</sup>,  
A.E. Mikhnin<sup>1</sup>, M.L. Gelfond<sup>1</sup>, E.N. Slugin<sup>1</sup>, S.M. Ergnyan<sup>1</sup>, N.E. Levchenko<sup>1</sup>,  
A.S. Zhabina<sup>1,2</sup>, A.M. Ulitin<sup>3</sup>, O.Yu. Mamontov<sup>1</sup>, O.O. Lopushanskaya<sup>1</sup>,  
E.V. Artemeva<sup>2</sup>, A.I. Murtazin<sup>1</sup>, V.I. Shabinskaya<sup>1</sup>**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>1</sup>

68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia.

E-mail: slugin13@yandex.ru<sup>1</sup>

Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology),  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>2</sup>

68a, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>2</sup>

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>3</sup>

6–8, Lev Tolstoy St., 197022, St. Petersburg, Pesochny, Russia<sup>3</sup>

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

41, Kirochnaya St., 191015, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russia,  
St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>

2, Litovskay St., 194100, St. Petersburg, Russia<sup>5</sup>

### Abstract

**Objective.** To assess the overall and disease-free survival rates in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma, who underwent surgery after achieving the objective response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. **Material and Methods.** The overall and disease-free survival rates were analyzed in 18 patients with EGFR-positive lung adenocarcinoma, which was inoperable at presentation due to locally advanced disease or the evidence of distant metastasis. In accordance with the clinical standards, patients were recommended for TKI therapy. Surgical resection was performed after achieving the objective tumor response to TKI therapy. The control group included 23 patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma, who did not undergo surgery after receiving TKI therapy. **Results.** The study revealed a statistically significant effect of surgical resection on the overall survival (OS) in patients with EGFR mutation-positive stage III–IV lung adenocarcinoma after response to TKI therapy ( $p=0.004$ ). However, there was no statistically significant effect on the disease-free survival (DFS) ( $p=0.40$ ). There was a tendency to increase in the median OS in patients of the study group (46 months) compared to that in patients of the control group (26 months). Surgery in the study group was characterized with some technical difficulties associated with severe fibrosis. However, this did not affect the duration of surgery and the volume of blood loss. **Conclusion.** Tumor resection in patients with

EGFR mutation-positive stage III–IV lung adenocarcinoma is feasible and safe, but requires highly qualified team surgeons in well-equipped medical centers. Our study revealed that the combination of EGFR-TKI and tumor resection provided better PFS and OS than EGFR-TKI alone. However, further studies are required.

**Key words:** lung cancer, lung adenocarcinoma, EGFR mutation, EGFR TKi, surgical treatment, complications.

## Введение

Активное внедрение ИТК в качестве «метода выбора» в лечение EGFR-мутированной аденокарциномы III–IV стадии в повседневную практику позволило достичь у данных пациентов улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с больными, которые получали стандартные схемы системной терапии [1]. Отмечен достаточно высокий уровень объективного ответа на применение ИТК в виде «stage down», что в ряде случаев позволило выполнить хирургическое вмешательство. На протяжении 15 лет, с начала активного использования таргетной терапии, на данную тему опубликован ряд работ, которые представляют собой описание клинических случаев успешного хирургического лечения EGFR-мутированной аденокарциномы после значимого ответа на терапию ИТК [2–14].

Одной из причин, побудивших к проведению исследования, явился тот факт, что, согласно данным Т. Hishida et al., механизм действия ИТК является цитостатическим, а не цитотоксическим. С учетом этого EGFR-ингибиторы не могут уничтожать микрофокусы опухолевых клеток даже после выраженного клинического ответа. Для достижения полного ответа необходимо включение в схему терапии локальных методов лечения, таких как лучевая терапия или хирургическое вмешательство [3]. Данное утверждение подтверждается исследованиями, в которых доказано, что проведение радиотерапии и хирургического вмешательства сопровождается значительным увеличением безрецидивной выживаемости [15, 16].

**Цель исследования** – оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых выполнено хирургическое вмешательство после развития объективного ответа на прием ингибиторов тирозинкиназы (ИТК).

## Материал и методы

В исследование включены данные о 41 больном с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III–IV стадии, которым с 2005 по 2020 г. проводилось комплексное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» и в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. На фоне выраженного регресса после приема ИТК

у 18 пациентов осуществлено хирургическое лечение. В контрольную группу включено 23 больных, лечение у которых ограничилось только приемом ИТК (таблица). Группа сравнения по основным клиническим критериям была сопоставима.

С целью оценки возможной прогностической значимости для частоты получения объективного ответа (ОО) после приема ИТК все больные, включенные в данное исследование, были разделены на группы сравнения в зависимости от количества метастатически пораженных анатомических зон. Под ОО понимали стабилизацию, частичный и полный регресс опухолевого процесса. Достижение одного из перечисленных клинических эффектов в ответ на прием ИТК, в сочетании с соответствием опухолевого процесса, по данным КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, критериям операбельности, являлось показанием к хирургическому вмешательству. Объемы хирургических вмешательств у больных исследуемой группы представлены на рис. 1. Двум больным стандартные объемы вмешательств были дополнены бронхопластическими резекциями, еще в 2 случаях проведена гипертермическая химиоперфузия плевральной полости с препаратом цисплатин. С целью оценки возможных особенностей хирургических вмешательств у пациентов исследуемой группы была отобрана группа из 15 больных с EGFR-мутированной аденокарциномой III стадии, которым была выполнена радикальная операция, но без приема ИТК в неоадьювантном режиме. Особенности хирургических вмешательств у больных исследуемой группы оценивались по

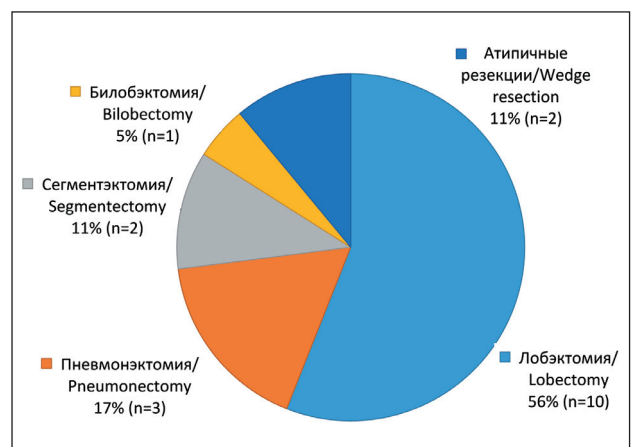


Рис 1. Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам исследуемой группы  
Fig. 1. Types of surgeries performed in patients of the study group

**Характеристика пациентов**  
**Patient characteristics**

Показатели/ Parameters	Группа больных с операцией/ Patients with surgery (n=18)	Группа больных без операции/ Patients without surgery (n=23)	P <sub>тмф</sub>
Возраст, лет/Age, years			
≥65	11 (61 %)	19 (83 %)	0,06
<65	7 (39 %)	4 (17 %)	0,06
Пол/Gender			
Женский/Female	11 (61 %)	15 (65 %)	0,25
Мужской/Male	7 (39 %)	8 (35 %)	0,23
Стадии/Stage			
IIIА	3 (16 %)	–	
IIIВ	5 (28 %)	8 (35 %)	0,262
IV	10 (56 %)	15 (65 %)	0,185
Препараты ИТК/TKI			
Гефитиниб	16 (19 %)	12 (52 %)	0,012
Эрлотиниб	1 (5 %)	9 (39 %)	0,01
Афатиниб	1 (5 %)	2 (9 %)	0,42
Количество зон метастатического поражения/Areas of metastatic lesion			
0	6 (34 %)	2 (9 %)	0,05
1	9 (50 %)	7 (30 %)	0,13
2	2 (11 %)	6 (26 %)	0,15
3 и более	1 (5 %)	8 (35 %)	0,02
Вид EGFR-мутации/Type of EGFR mutation			
Ex19del	15 (84 %)	15 (65 %)	0,1
L858R	2 (11 %)	8 (35 %)	0,06
Другие/Other	1 (5 %)	–	

показателям продолжительности оперативного пособия, интраоперационной кровопотери и частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все виды осложнений были распределены согласно классификации Clavien–Dindo.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Microsoft Office 2019, в частности Microsoft Office Excel и стандартного пакета «Statistical Package for the Social Sciences software program (version 23.0; «SPSS Inc.», Чикаго, США)». Статистическая обработка данных с оценкой общей и безрецидивной выживаемости, определением медианы выживаемости осуществлялась по методу Каплана–Майера, с формированием таблиц дожития, расчетом средних значений и медианы для времени выживаемости. Для сравнения кривых выживаемости применялся логранговый критерий. Различия статистических показателей считались значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для сравнения показателей длительности хирургического вмешательства и объема кровопотери использовался критерий Манна–Уитни, а для сравнения частоты осложнений – точный метод Фишера, учитывая небольшое количество наблюдений.

### Результаты

Для оценки особенностей оперативных вмешательств проанализированы продолжительность хирургического вмешательства и объем интраоперационной кровопотери у 15 больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого III стадии без неоадьювантной таргетной терапии ИТК (БНТ) при соответствующих объемах оперативных вмешательств.

Уровень послеоперационных осложнений является важным показателем качества и безопасности хирургического вмешательства. В большинстве клиник, в которых выполняются схожие объемы операций, данный показатель составляет 15–25 % [17]. По нашим данным, частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе составила 33 %, в группе без неоадьювантной таргетной терапии – 20 % ( $p=0,219$ ). В исследуемой группе осложнения I, II, IIIа, IIIв степени (Clavien–Dindo) наблюдались в 3 (50 %), 1 (17 %), 1 (17 %) и 1 (17 %) случае соответственно. Осложнений IVа и IVв степеней в исследуемой группе не было (рис. 2). В группе БНТ осложнения были представлены только IIIа – 1 (33 %) и IVа степенью – 2 (66 %) случая. С помощью точного метода Фишера выявлено, что

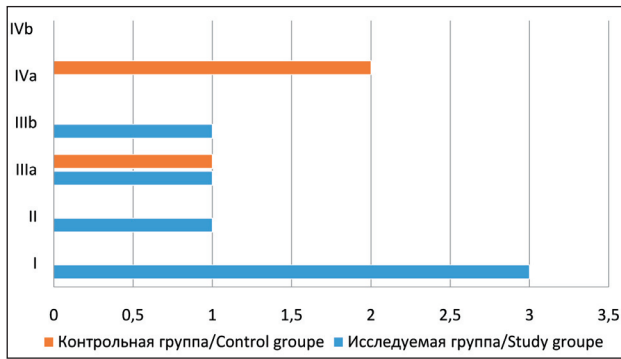


Рис 2. Распределение больных по группам осложнений (Clavien–Dindo)  
 Fig. 2. Distribution of patients by groups of complications (Clavien–Dindo)

распределение осложнений в группах статистически не значимо ( $p > 0,05$ ). Средние значения общей кровопотери и длительности операции у больных исследуемой группы составили  $447 \pm 147,5$  мл и  $232 \pm 27$  мин; у больных БНТ –  $425 \pm 158,1$  мл и  $193 \pm 22,7$  мин соответственно. При сравнении данных показателей с использованием критерия Манна–Уитни значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Исходя из того, что значимых различий в таких показателях, как частота осложнений, средняя длительность операции и средний объем кровопотери, между исследуемой группой и группой БНТ не выявлено, можно сделать вывод, что потенциальная сложность оперативного вмешательства у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой после терапии ИТК не превышает схожего уровня у больных, которым не проводилась таргетная терапия. Несмотря на этот факт, отмечено наличие выраженного фиброза жировой клетчатки и лимфатических узлов медиастинальной зоны во время операции у пациентов с EGFR-мутированной аденокарциномой после терапии ИТК (рис. 3).

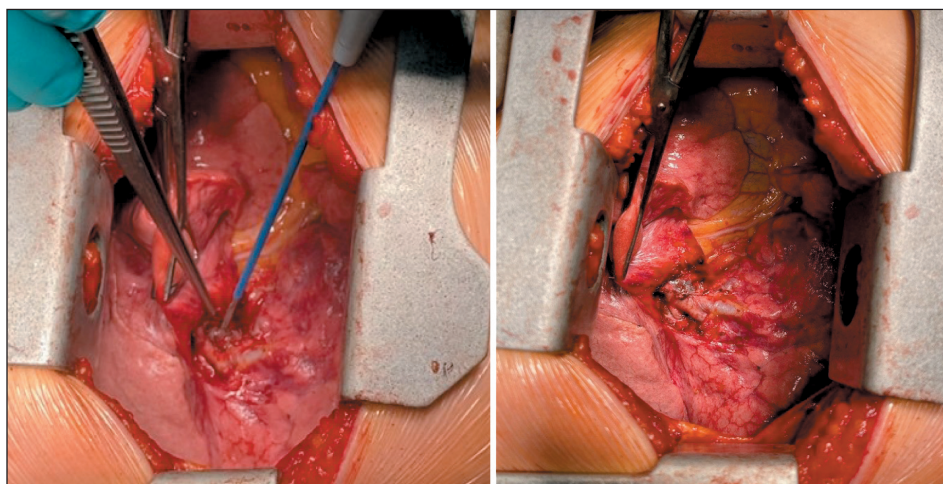


Рис 3. Пример формирования массивного фиброобразования внутригрудных лимфатических узлов у больных, которым проводилась ТТ до хирургического вмешательства (фото до и после выполнения лимфодиссекции)  
 Fig. 3. An example of the formation of massive fibrosis of the intrathoracic lymph nodes in patients who underwent targeted therapy before surgery (photo before and after lymphadenectomy)

Проанализированы отдаленные результаты у всех 41 больного. Учитывая распространенность опухолевого процесса, оценивалась 1- и 2-летняя выживаемость. Медиана времени наблюдения составила 33 мес. При статистическом анализе общей выживаемости методом Каплана–Майера с использованием логрангового критерия всей популяции пациентов, включенных в исследование, на всем протяжении наблюдения отмечены значимые различия в показателях ОВ между больными в сравниваемых группах ( $p = 0,004$ ). Так, 1- и 2-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 94 и 85 %, в контрольной группе – 59 и 41 % (рис. 4). Медиана ОВ у больных, перенесших хирургическое вмешательство, составила 46,0 мес (95 % ДИ: 31,6–60,4), у пациентов, которым не проводилась операция, – 26,0 мес (95 % ДИ: 14,8–37,2). Медиана времени до прогрессирования в исследуемой группе составила 13,0 мес (95 % ДИ: 2,7–23,3), в контрольной – 14,0 мес (95 % ДИ: 9,6–18,4). При анализе показателей безрецидивной выживаемости значимого различия между группами не выявлено ( $p = 0,400$ ).

Учитывая, что подходы к тактике лечения данных пациентов и показатели выживаемости отличаются в зависимости от стадии заболевания, все больные были разделены на 2 подгруппы – III и IV стадии. При статистическом анализе методом Каплана–Майера в подгруппе больных с III стадией полученный уровень значимости различий ( $p = 0,300$ ) свидетельствует об отсутствии значимых различий в показателях выживаемости между исследуемой и контрольной группами. Медиана ОВ в данной подгруппе у больных, которым проводилось хирургическое лечение, составила 60,0 мес (95 % ДИ: 12,7–107,2), в группе сравнения – 40,0 мес (95 % ДИ: 24,3–55,7). Различие данных показателей указывает на наличие тенденции к увеличению ОВ в подгруппе больных с III стадией. При анализе

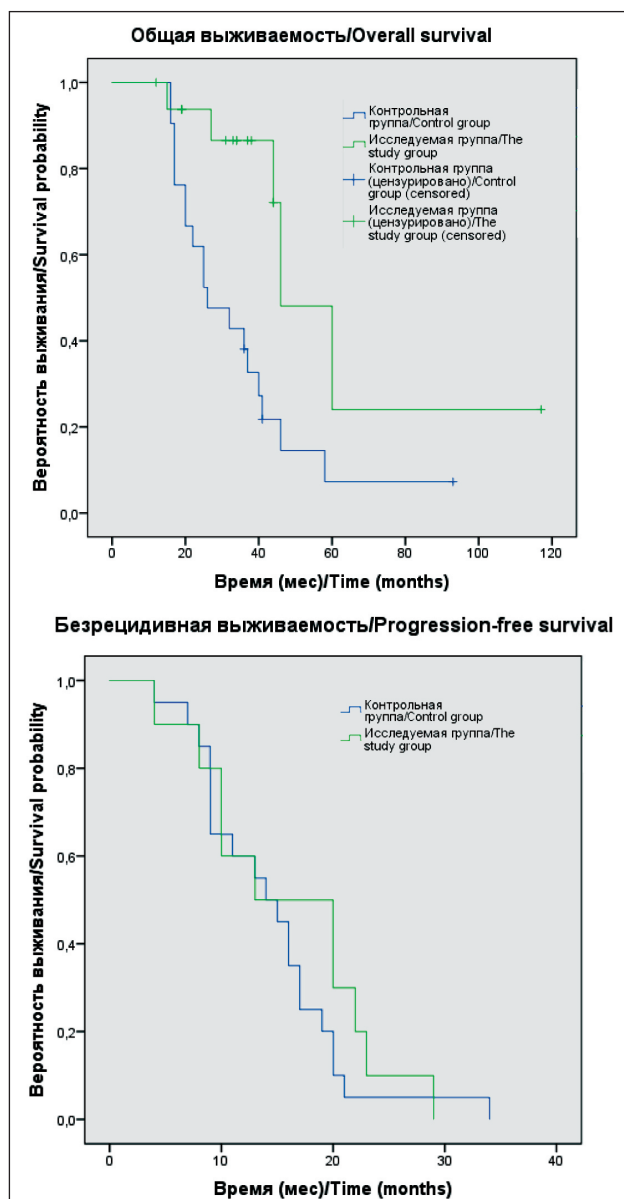


Рис 4. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости больных с EGFR-мутированной аденокарциномой исследуемой и контрольной групп  
 Fig. 4. Comparison of overall and disease-free survival of patients with EGFR-mutated adenocarcinoma of the study and control groups

подгруппы с IV стадией уровень статистической значимости составил  $p=0,018$ , при котором можно утверждать о наличии значимых различий в общей выживаемости у больных, которым была выполнена операция после приема ИТК, по сравнению с неоперированными пациентами (рис. 5). При анализе безрецидивной выживаемости в обеих подгруппах (III и IV стадии) не выявлено значимых различий во времени до прогрессирования ( $p=0,335$ ).

**Обсуждение**

Хирургический метод у больных с местнораспространенной или метастатической EGFR-мутированной аденокарциномой легкого не

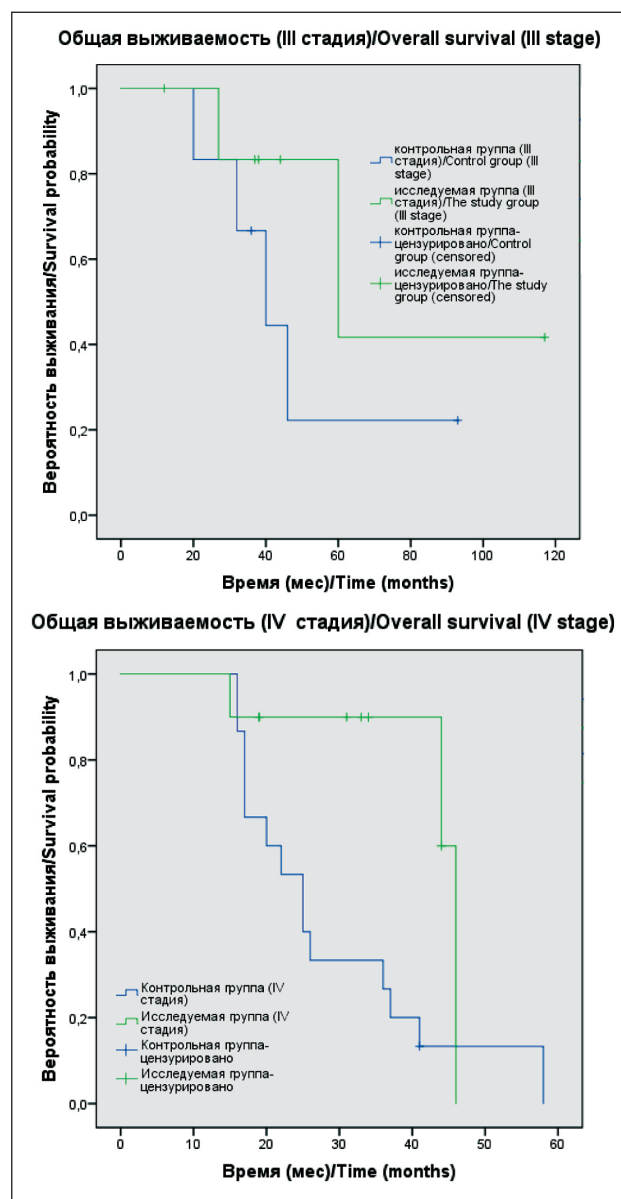


Рис 5. Общая выживаемость больных с EGFR-мутированной аденокарциномой с наличием и без хирургического вмешательства после таргетной терапии (III и IV стадии)  
 Fig. 5. Overall survival of patients with EGFR-mutated adenocarcinoma with and without surgery after targeted therapy (stages III and IV)

является основой лечебной тактики. С учетом наличия «активирующей» мутации в гене *EGFR* обязательным является использование терапии ИТК, применение которых сопровождается улучшением общей выживаемости [18, 19]. Несмотря на успехи лекарственной терапии, в большинстве случаев применение только системной терапии не позволяет добиться полного контроля над заболеванием. Опубликованные клинические наблюдения указывают на потенциальную перспективность хирургических вмешательств у больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого, у которых при таргетной терапии отмечен выраженный объективный ответ («stage down»).

В представленном исследовании отмечено значимое положительное влияние на показатели общей выживаемости у всей когорты больных с хирургическими вмешательствами. Однако при сравнении показателей ОБ исследуемой и контрольной групп больных с III стадией заболевания значимость данного подхода не нашла подтверждения. Вероятной причиной такого результата могут быть небольшое число пациентов в исследуемой (n=5) и контрольной (n=8) группах и ограниченное время наблюдения, не превышавшее в большинстве случаев 3-летний период.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez J.M., Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A., De Marinis F, Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez J., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Artaol A., Cortesi E., Rolfi C., Sanchez-Ronco M., Drozdowski A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239–46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Sakanoue I, Hamakawa H, Kaji R, Imai Y, Katakami N, Takahashi Y. Sleeve lobectomy for lung adenocarcinoma treated with neoadjuvant gefitinib. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 170–4. doi: 10.21037/jtd.2018.02.03.
- Hishida T, Yoshida J, Aokage K, Nagai K, Tsuboi M. 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; 64(7): 429–33. doi: 10.1007/s11748-014-0508-5.
- Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H, Funai K, Mori H, Bashir A.H., Kazui T. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer.* 2007; 58(1): 149–55. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.04.016.
- Kappers I, Klomp H.M., Burgers J.A., Van Zandwijk N., Haas R.L., van Pel R. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25): 4205–7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3709.
- Levchenko E.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Yargnian S.M., Anisimov V.V., Semionov I.I., Imyanov E.N. Down-staging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention: follow-up of two cases. *Oncology.* 2009; 32(11): 674–7. doi: 10.1159/000242220.
- Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Hori-nouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M.; Japan Clinical Oncology Group. Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140(5): 69–71. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.035.
- Liu M., Jiang G., He W., Zhang P., Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(1): 11–2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.021.
- Ong M., Kwan K., Kamel-Reid S., Vincent M. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIA papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation. *Curr Oncol.* 2012; 19(3): 222–6. doi: 10.3747/co.19.908.
- Hashimoto K., Horinouchi H., Ohtsuka T., Kohno M., Izumi Y., Hayashi Y., Nomori H. Salvage surgery for a super-responder by gefitinib

С учетом представленных данных при лечении больных с EGFR-мутированной аденокарциномой легкого при достижении объективного ответа на терапию ИТК хирургическое вмешательство может рассматриваться как элемент комплексного лечения, способный улучшить показатели ОБ. Техническая сложность операции требует ее выполнения опытными бригадами хирургов в специализированных лечебных учреждениях.

therapy for advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60(12): 851–4. doi: 10.1007/s11748-012-0087-2.

- Marech I., Vacca A., Gnani A., Silvestris N., Lorusso V. Surgical resection of locally advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung adenocarcinoma after gefitinib and review of the literature. *Tumori.* 2013; 99(5): 241–4. doi: 10.1177/030089161309900522.
- Funakoshi Y., Takeuchi Y., Maeda H. Pneumonectomy after response to gefitinib treatment for lung adenocarcinoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013; 21(4): 482–4. doi: 10.1177/0218492312462834.
- López-González A., Almagro E., Salas C., Varela A., Provencio M. Use of a tyrosine kinase inhibitor as neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2013; 9: 8–10. doi: 10.1016/j.rmcr.2013.02.002.
- Yamamoto Y., Kodama K., Maniwa T., Takeda M. Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR-TKI: presentation of two cases and a literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1): 98. doi: 10.1186/s13019-017-0668-3.
- Yu H.A., Sima C.S., Huang J., Solomon S.B., Rimmer A., Paik P., Pietanza M.C., Azzoli C.G., Rizvi N.A., Krug L.M., Miller V.A., Kris M.G., Riely G.J. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(3): 346–51. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f83.
- Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J., Hernandez M., Ye R., Camidge D.R., Doebele R.C., Skoulidis F., Gaspar L.E., Gibbons D.L., Karam J.A., Kavanagh B.D., Tang C., Komaki R., Louie A.V., Palma D.A., Tsaio A.S., Sepesi B., William W.N., Zhang J., Shi Q., Watkins X.S., Swisher S.G., Heymach J.V. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): 1672–82. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
- Францев В.И., Капуллер Л.Л. К вопросу о резекции бронха как радикальной операции при аденоме. Экспериментальная хирургия. 1958; (5): 34–40. [Frantsev V.I., Kapuller L.L. To the question of bronchus resection as a radical operation for adenoma. *Experimental Surgery.* 1958; (5): 34–40. (in Russian)].
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang W.N., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947–57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T.; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 362(25): 2380–8. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.

Поступила/Received 18.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 12.12.2022

Принята к публикации/Accepted 28.12.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, руководитель научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онко-

гии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2743-8968. Resercher ID (WOS): X-8697-2018. Author ID (Scopus): 55658789500. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

**Моисеенко Федор Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий отделением химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7462-2225. Resercher ID (WOS): E-1775-2014. ORCID: 0000-0003-2544-9042.

**Орлов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии факультета послевузовского образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Имянитов Евгений Наумович**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; руководитель кафедры медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Resercher ID (WOS): ABG-8619-2021. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**Михнин Александр Евгеньевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 6603214016.

**Гельфонд Марк Львович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7120-8633. ORCID: 0000-0001-8697-6175.

**Слугин Евгений Николаевич**, врач-онколог клинко-диагностического отделения, аспирант научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9114-3355. Resercher ID (WOS): ABE-6637-2021. Author ID (Scopus): 57193125197. ORCID: 0000-0001-8382-3333.

**Ергиян Степан Мкртычевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения, старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2505-1777. Author ID (Scopus): 55458244300.

**Левченко Никита Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6910-4776. Author ID (Scopus): 55317892300. ORCID: 0000-0001-7744-8135.

**Жабина Альбина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; врач отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1724-7764. ORCID: 0000-0001-9749-8519.

**Улитин Андрей Максимович**, врач-онколог, аспирант кафедры онкологии факультета послевузовского образования, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2416-1258.

**Мамонтов Олег Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1088-9224. Resercher ID (WOS): ABE-5960-2021. Author ID (Scopus): 55460892300. ORCID: 0000-0002-9051-2637.

**Лопушанская Ольга Олеговна**, врач-онколог хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6720-7764. Resercher ID (WOS): ABE-5759-2021. Author ID (Scopus): 57226888551. ORCID: 0000-0003-4465-3874.

**Артемьева Елизавета Владимировна**, врач отделения химиотерапии, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9790-4967.

**Муртазин Азат Инзирович**, аспирант научного отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5673-4976. Resercher ID (WOS): L-1699-2015. Author ID (Scopus): 57223826611. ORCID: 0000-0001-5204-0942.

**Шабинская Виктория Игоревна**, методист аккредитационно-симуляционного центра, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7107-7458. Resercher ID (WOS): ABE-5952-2021. Author ID (Scopus): 57223818916. ORCID: 0000-0003-3226-429X.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Левченко Евгений Владимирович**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.



**Моисеенко Федор Владимирович:** разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Орлов Сергей Владимирович:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в наборе и лечении пациентов.

**Имянитов Евгений Наумович:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Михнин Александр Евгеньевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, помощь в осуществлении статистического анализа.

**Гельфонд Марк Львович:** анализ научной работы, помощь в оформлении текста статьи.

**Слугин Евгений Николаевич:** написание текста статьи, статистический анализ, сбор и анализ данных, сбор документации.

**Ергнян Степан Мкртычевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

**Левченко Никита Евгеньевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Жабина Альбина Сергеевна:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Улитин Андрей Максимович:** участие в наборе и лечении пациентов, помощь в сборе данных.

**Мамонтов Олег Юрьевич:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Лопушанская Ольга Олеговна:** критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Артемьева Елизавета Владимировна:** помощь в сборе данных.

**Муртазин Азат Инзирович:** помощь в сборе данных и документации.

**Шабинская Виктория Игоревна:** помощь в сборе данных и документации.

### **Финансирование**

*Данное исследование поддержано грантом РФФ 17-75-30027.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Evgeny V. Levchenko**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): X-8697-2018. Author ID (Scopus): 55658789500. ORCID: 0000-0003-3837-2515.

**Fyodor V. Moiseenko**, MD, DSc, Associate Professor, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology); Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): E-1775-2014. ORCID: 0000-0003-2544-9042.

**Sergey V. Orlov**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6080-8042.

**Evgeny N. Imyanitov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia); Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; Head of the Department of Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): ABG-8619-2021. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

**Alexander E. Mikhnin**, MD, DSc, Leading Researcher, Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 6603214016.

**Mark L. Gelfond**, MD, DSc, Senior Researcher, Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-8697-6175.

**Evgeny N. Slugin**, MD, Oncologist, Clinical and Diagnostic Department, postgraduate student of the Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-6637-2021. Author ID (Scopus): 57193125197. ORCID: 0000-0001-8382-3333.

**Stepan M. Ergnyan**, MD, PhD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, Senior Researcher of the Scientific Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 55458244300.

**Nikita E. Levchenko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 55317892300. ORCID: 0000-0001-7744-8135.

**Albina S. Zhabina**, MD, PhD, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-9749-8519.

**Andrey M. Ulitin**, MD, Oncologist, Postgraduate of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov

First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2416-1258.

**Oleg Yu. Mamontov**, MD, PhD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Resercher ID (WOS): ABE-5960-2021. Author ID (Scopus): 55460892300. ORCID: 0000-0002-9051-2637.

**Olga O. Lopushanskaya**, MD, Oncologist, Surgical Thoracic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-5759-2021. Author ID (Scopus): 57226888551. ORCID: 0000-0003-4465-3874.

**Elizaveta V. Artemyeva**, MD, Department of Chemotherapy, Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9790-4967.

**Azat I. Murtazin**, Postgraduate, Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-1699-2015. Author ID (Scopus): 57223826611. ORCID: 0000-0001-5204-0942.

**Victoria I. Shabinskaya**, Methodologist, Accreditation and Simulation Center, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): ABE-5952-2021. Author ID (Scopus): 57223818916. ORCID: 0000-0003-3226-429X.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Evgeny V. Levchenko**: study conception, research supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Fyodor V. Moiseenko**: study conception, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Sergey V. Orlov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, participation in the recruitment and treatment of patients.

**Evgeny N. Imyanitov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Alexander E. Mikhnin**: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, assistance in the implementation of statistical analysis.

**Mark L. Gelfond**: study design, data analysis and interpretation.

**Evgeny N. Slugin**: drafting of the manuscript, statistical analysis, data collection and analysis, documentation collection.

**Stepan M. Ergnyan**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content

**Nikita E. Levchenko**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Albina S. Zhabina**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Andrey M. Ulitin**: participation in the recruitment and treatment of patients, assistance in data collection.

**Oleg Yu. Mamontov**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Olga O. Lopushanskaya**: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Elizaveta V. Artemyeva**: data collection.

**Azat I. Murtazin**: data collection and documentation.

**Victoria I. Shabinskaya**: data collection and documentation.

#### *Financing*

*This study was supported by the grant of the Russian National Science Foundation 17-75-30027.*

#### *Conflict of interest*

*The authors declare that there is no conflict of interest.*