

Клинический случай применения осимертиниба у пациентки с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR в первой линии терапии

К.А. Саранцева✉, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Е.В. Реутова, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

В.В. Бредер, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Осимертиниб был первым ингибитором тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста третьего поколения (EGFR), получившим одобрение для лечения пациентов с метастатическим EGFR-мутированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), а также пациентов с мутацией резистентности T790M. Метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) является частым осложнением у пациентов с мутацией гена EGFR и одним из неблагоприятных факторов прогноза, существенно ограничивающим возможности терапии. Почти у 25% пациентов на момент постановки диагноза обнаруживается метастатическое поражение ЦНС. Лечение метастазов в ЦНС требует мультидисциплинарного подхода, но оптимальная последовательность этапов терапии пока не определена и в каждом конкретном случае подбирается индивидуально. Многие системные методы лечения имеют низкую эффективность в отношении ЦНС из-за проблем с преодолением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что заставляет исследователей искать новые агенты, способные решить эту проблему. В целом ряде клинических исследований осимертиниб продемонстрировал высокую способность проникновения через ГЭБ и высокую концентрацию в спинномозговой жидкости. Совокупность этих факторов позволяет не только достигнуть клинического контроля над уже развившимися метастазами в головной мозг, но и предотвратить появление новых. Это является еще одним серьезным аргументом в пользу назначения осимертиниба в качестве первой линии лечения.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы EGFR, осимертиниб, метастазы, головной мозг, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Саранцева К.А., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Юдин Д.И., Бредер В.В. Клинический случай применения осимертиниба у пациентки с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR в первой линии терапии. *Медицинский совет.* 2020;(20):194–198. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-194-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of use of osimertinib in a patient with disseminated EGFR-mutated non-small cell lung cancer in the first-line therapy

Ksenia A. Sarantseva✉, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Osimertinib is a third-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) of the epidermal growth factor receptor (EGFR) that has been approved for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) positive for the secondary T790M mutation of EGFR. Central nervous system (CNS) metastases are a common complication in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), resulting in a poor prognosis and limited treatment options. Almost 25% of patients present with accompanying central nervous system (CNS) metastases at the first diagnosis. Treatment of CNS metastases requires a multidisciplinary approach, and the optimal treatment options and sequence of therapies are yet to be established. Many systemic therapies have poor efficacy in the CNS due to the challenges of crossing the blood-brain barrier (BBB), creating a major unmet need for the development of agents with good BBB-penetrating biopharmaceutical properties. Although the CNS penetration of first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is generally low, EGFR-TKI treatment has been shown to delay time to CNS progression in patients with

CNS metastases from EGFR-mutated disease. As a CNS active EGFR-TKI, osimertinib offers clinical benefit both in preventing or delaying the onset of CNS metastases, and in leading to intracranial response of preexisting CNS lesions. This is one of the arguments in favor of starting osimertinib upfront rather than initiating treatment with first- or second-generation EGFR-TKIs.

Keywords: EGFR tyrosine kinase inhibitors, osimertinib, metastases, brain, lung cancer, non-small cell lung cancer

For citation: Sarantseva K.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Yudin D.I., Breder V.V. Clinical case of use of osimertinib in a patient with disseminated EGFR-mutated non-small cell lung cancer in the first-line therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):194–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-194-198.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI) обеспечивают значительное клиническое преимущество пациентам с мутациями EGFR [1, 2]. До последнего времени в лечении этих больных основным подходом было последовательное применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I поколения и назначение химиотерапии либо осимертиниба при выявлении мутации резистентности T790M [3]. Осимертиниб, ингибитор тирозинкиназы III поколения (EGFR), был первоначально одобрен как препарат второй линии таргетной терапии, а недавно получил одобрение для лечения пациентов с мутациями в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* в качестве первой линии терапии [4, 5].

Эффективность и безопасность препарата были подтверждены в исследовании FLAURA, в которое были включены 556 ранее не леченных пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, с делецией в 19-м экзоне либо мутацией L858R гена EGFR. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно больше при использовании осимертиниба, чем при использовании стандартных EGFR-TKI (18,9 мес. против 10,2 мес.; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,37 до 0,57; $p < 0,001$). Частота объективного ответа была сходной в двух группах: 80% в группе осимертиниба и 76% в группе стандартных EGFR-TKI (отношение шансов 1,27; 95% ДИ 0,85–1,90; $p = 0,24$). Средняя продолжительность ответа составила 17,2 мес. (95% ДИ, 13,8–22,0) при применении осимертиниба и 8,5 мес. (95% ДИ, 7,3–9,8) при использовании стандартных EGFR-TKI. Медиана общей выживаемости составила 38,6 мес. (95% ДИ, от 34,5 до 41,8) в группе осимертиниба и 31,8 мес. (95% ДИ, от 26,6 до 36,0) в группе сравнения (отношение рисков смерти, 0,80; 95,05%. CI от 0,64 до 1,00; $p = 0,046$). Через 3 года 79 из 279 пациентов (28%) в группе осимертиниба и 26 из 277 (9%) в группе сравнения продолжали получать исследовательский препарат; медиана длительности лечения составила 20,7 и 11,5 мес. соответственно. Нежелательные явления 3-й степени и выше были зарегистрированы у 42% пациентов в группе осимертиниба и у 47% пациентов в группе сравнения. На момент среза данных зафиксирована 321 смерть (зрелость 58%), что соответствует запланированному количеству событий и зрелости [6]. Преимущество осимертиниба было очевид-

ным во всех подгруппах независимо от пола, этнической принадлежности, функционального статуса, типа генетического нарушения, наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга. Ниже приведен случай из собственной клинической практики, демонстрирующий эффективность применения осимертиниба в первой линии лечения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Н. 62 лет, жительница Казахстана, стаж курения 20 лет, обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в марте 2019 г. с жалобами на головокружение, головные боли, нарушение памяти и речи, шаткость походки. Из анамнеза заболевания известно, что в 2017 г. при прохождении обследования в Корею было выявлено образование правого легкого, предложено оперативное вмешательство. От предложенного лечения отказалась. В ноябре 2018 г. в Израиле повторно проходила обследование с целью диспансеризации. При ПЭТ-КТ выявлено увеличение размеров опухолевого узла в правом легком по сравнению с 2017 г., появление очагов накопления РФП в головном мозге, яичниках. От предложенного дообследования и лечения пациентка также отказалась. В феврале 2019 г. отметила нарушение памяти, затруднение речи, появились головные боли, головокружения. В марте 2019 г. родственниками привезена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Госпитализирована в онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 для верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

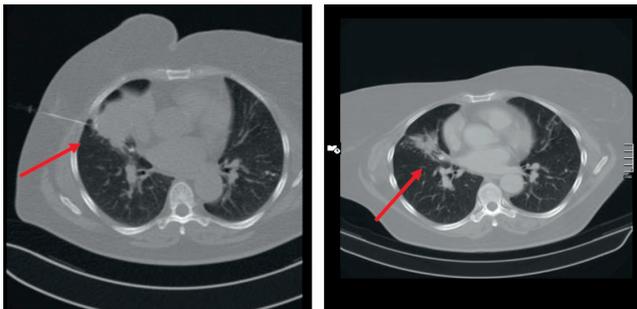
При поступлении – состояние средней степени тяжести, обусловленное выраженной неврологической симптоматикой. По данным КТ ОГК от 12.03.2019 – в средней доле правого легкого определяется объемное образование округлой формы размерами до 5,7 x 4,4 см с обтурацией просветов сегментарных бронхов и формированием участка безвоздушного уплотнения. По данным МРТ головного мозга от 29.03.2020 в веществе головного мозга определяются множественные образования (количеством не менее 5) от 0,6 до 2,8 x 2,7 см с зоной перифокального отека, смещением срединных структур. При осмотре офтальмолога выявлен выраженный застой диска зрительного нерва. Начатая дегидратационная терапия не имела значимого эффекта.

В день поступления выполнена трансторакальная биопсия опухоли правого легкого под КТ-навигацией. По данным иммуноцитохимического исследования верифицирована аденокарцинома легкого.

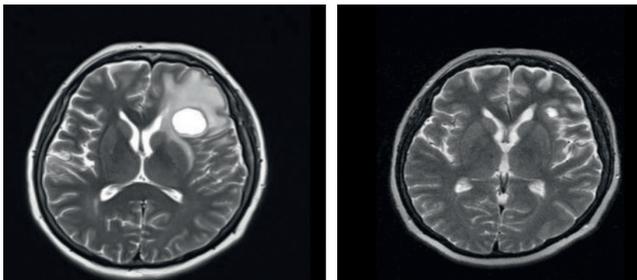
На консилиуме с участием нейрохирурга и лучевого терапевта пришли к мнению, что ввиду выраженного перифокального отека и дислокации структур головного мозга проведение пациентке оперативного лечения сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений; проведение лучевой терапии возможно после проведения дегидратационной терапии. По данным молекулярно-генетического исследования от 21.03.2019 г. у пациентки выявлена мутация в 21-м экзоне гена EGFR. С учетом поражения головного мозга принято решение о попытке таргетной терапии Тагриссо (осимертиниб) 80 мг/сут. Лечение было начато с 22.03.2019 г. Клиническое улучшение в виде уменьшения неврологической симптоматики было отмечено уже через сутки.

При контрольном обследовании 28–29.03.2019 отмечено сокращение очага в средней доле правого легкого с 5,7 x 4,4 до 3,6 x 3,5 см, уменьшение лимфоузлов средостения; сокращение очагов в головном мозге и уменьшение выраженности перифокального отека (рис. 1, 2).

- **Рисунок 1.** Опухоль в средней доле правого легкого
- **Figure 1.** Tumour in the middle lobe of the right lung



- **Рисунок 2.** Очаги в головном мозге
- **Figure 2.** Brain metastases



Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечено нарастание положительного эффекта по всем очагам (рис. 3). Пациентка полностью восстановила привычный образ жизни.

По данным обследования от 07.2020 г. достигнута полная регрессия опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В европейской популяции частота активирующих мутаций в гене EGFR у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет от 11 до 16% [7–10]. В подавляющем большинстве случаев (около 90%) они представлены двумя вариантами – делецией в 19-м экзоне и точечной мутацией L858R в 21-м экзоне [11]. В российской популяции частота мутаций в гене EGFR для аденокарцином составляет 20% [12]. В течение последнего 10-летия ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR I поколения (гефитиниб и эрлотиниб), а также II поколения (афатиниб) были стандартом 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ [13].

Несмотря на более высокую эффективность EGFR-TKI первого и второго поколения в лечении экстракраниального EGFR-мутированного рака легкого (НМРЛ) по сравнению с традиционной химиотерапией, лечение метастазов в ЦНС представляет проблему из-за ограниченной способности этих препаратов преодолевать гематоэнцефалический барьер [14–17]. Соответственно, на фоне таргетной терапии одним из частых вариантов прогрессирования является поражение ЦНС [18, 19], которое не только ухудшает общий прогноз заболевания, но и значительно влияет на качество жизни пациента [20].

Осимертиниб значительно лучше проникает через ГЭБ, а его активность в отношении костного мозга у пациентов с прогрессированием заболевания на EGFR-TKI первого и второго поколения была продемон-

- **Рисунок 3.** Минимальное накопление РФП в очаге в легком и головном мозге по данным ПЭТ-КТ от 16.09.2019
- **Figure 3.** PET-CT scans of September 16, 2019 revealed the minimum RPH accumulation in the focus in the lung and brain



стрирована недавними клиническими испытаниями [21, 22]. Это позволяет не только достигнуть контроля над уже существующими метастазами в головном мозге, но и предотвратить либо отсрочить появление новых очагов. Это один из аргументов в пользу назначения в качестве первой линии терапии препарата осимертиниба, а не ингибиторов EGFR-TKI первого или второго поколения.

Этот случай иллюстрирует несколько важных клинических наблюдений. Во-первых, осимертиниб в качестве лечения первой линии при множественном поражении головного мозга позволяет достичь полной ремиссии без назначения лучевой терапии. Эти данные подтверждаются целой серией клинических исследований: 2-й фазы AURA extension [23, 24], 2-й фазы AURA2 [2] и 3-й фазы AURA3 [4] у T790M-положительной популяции, а также в исследовании 3-й фазы FLAURA [5] у ранее не леченных пациентов, куда включались пациенты со стабильными бессимптомными метастазами в ЦНС.

Пациенты с симптоматическими или нестабильными метастазами в ЦНС включались только в том случае, если они были стабильными в течение ≥ 2 нед. после завершения курса лучевой терапии и кортикостероидов. Среди пациентов с метастазами в ЦНС 25% в группе осимертиниба и 24% в группе стандартной терапии EGFR-TKI получали предшествующую лучевую терапию головного мозга в течение 6 мес. после участия в исследовании. Анализ полученных данных продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение ВБП в этой группе пациентов при применении осимертиниба по сравнению с подгруппой, получавшей gefитиниб или эрлотиниб (медиана ВБП: не достигнута по сравнению с 13,9 мес., соотношение рисков (HR) = 0,48; $p = 0,014$), что снижает риск прогрессирования поражения ЦНС на 52%. Отдельно проводился анализ эффективности в отношении измеряемых (сEFR) поражений головного мозга и неизмеряемых (сFAS) поражений.

Частота объективного ответа в ЦНС составила 66% (сFAS) и 91% (сEFR) в группе осимертиниба и 43% (сFAS) и 68% (сEFR) в стандартной группе EGFR-TKI. Частота полного ответа ЦНС составила 41% (сFAS; $n = 25$) и 23% (сEFR; $n = 5$) в группе осимертиниба и 24% (сFAS; $n = 16$) и 0% (сEFR) в стандартной группе EGFR-TKI. Полный ответ со стороны ЦНС был достигнут без предварительного облучения головного мозга у всех пяти пациентов в группе сEFR, принимавших осимертиниб. Максимальный диаметр поражения головного мозга в этом случае составлял 12 мм, что было классифицировано как измеримые метастазы в ЦНС. Предполагается, что полный ответ по очагам в ЦНС может быть получен примерно в четверти случаев независимо от размера, количества метастатических поражений и проведения лучевой терапии. Также предполагается, что более полный ответ может быть достигнут при меньших поражениях, как это наблюдается при наличии множественного мелкого (неизмеряемого) поражения.

Во-вторых, проведение лучевой терапии на головной мозг может быть отложено или даже отменено, особенно

когда осимертиниб используется в качестве лечения первой линии, потому что полная ремиссия ЦНС иногда может быть достигнута уже через один месяц даже при множественных поражениях (описана полная регрессия при наличии двадцати очагов поражения). Среднее время развития ответа составило 6 нед. в группе осимертиниба в исследовании FLAURA [25]. Можно рассмотреть стратегию лечения, включающую предварительный прием осимертиниба с последующей лучевой терапией, если необходимо. Лучевая терапия может быть приостановлена, особенно в случае полной ремиссии. Таким образом, следует учитывать преимущества и риски сочетания лучевой терапии с EGFR-TKI.

Отдельно стоит сказать об эффективности осимертиниба при таком серьезном осложнении, как лептоменингеальный канцероматоз (ЛМК). Это фатальное осложнение диссеминированного рака, частота которого растет по мере увеличения продолжительности жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих эффективное лекарственное лечение, прежде всего таргетную терапию [26]. ЛМК развивается у 10% пациентов с мутацией гена EGFR.

В исследовании BLOOM I фазы 21 пациента, страдающего распространенным НМРЛ с мутантом EGFR, с прогрессированием болезни на фоне таргетной терапии и цитологически подтвержденным наличием ЛМС лечили осимертинибом в дозе 160 мг в день (19). У 5 пациентов улучшилось неврологическое состояние. МРТ показала радиологическое улучшение у 7 пациентов (33%) и стабильное заболевание у 9 пациентов (43%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай показывает, что осимертиниб может представлять собой эффективный вариант лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга либо без поражения головного мозга при EGFR-мутантном НМРЛ, даже при T790M-отрицательном заболевании. Развитие полного эффекта в отношении метастазов в головном мозге подтверждают результаты, полученные в рамках клинических исследований. Пересмотр тактики лечения в данной группе больных позволит в дальнейшем не только улучшить результаты общей выживаемости, но и сохранить когнитивные функции и высокое качество жизни пациентов. Поскольку пациенты с поражением головного мозга исходно имеют более низкий статус ECOG, то еще одним требованием к выбору тактики лечения является минимальное время до реализации клинического ответа и невысокая частота развития нежелательных явлений. В описанном нами случае проиллюстрированы все преимущества осимертиниба в качестве первой линии лечения перед ингибиторами 1–2-го поколения либо лучевой терапией.



Поступила / Received 12.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

- Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S., Sunpaweravong P., Leong S.S., Sriuranpong V. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866–2874. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.-Q., Wang C. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735–742. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
- Реутова Е.В., Лактионов К.П., Юдин Д.И., Нелюбина Л.А., Горохова Г.К., Егорова А.В. Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Современная онкология.* 2019;21(3):17–20. doi: 10.26442/18151434.2019.3.190659. Reutova E.V., Laktionov K.P., Iudin D.I., Neliubina L.A., Gorokhova G.K., Egorova A.V. Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2019;21(3):17–20. (In Russ.) doi: 10.26442/18151434.2019.3.190659.
- Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- Suda K., Mizuuchi H., Maehara Y., Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation – diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31(3–4):807–814. doi: 10.1007/s10555-012-9391-7.pub4.
- Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):169–181. doi: 10.1038/nrc2088.
- Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *NEJM.* 2004;350(21):2129–2139. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
- Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497–1500. doi: 10.1126/science.1099314.
- Cheng L., Alexander R.E., MacLennan G.T., Cummings O.W., Montironi R., Lopez-Beltran A. et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.* 2012;25(3):347–369. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.
- Tjulandin S., Imyanitov E., Moiseyenko V., Ponomarenko D., Gurina L., Koroleva I., Karaseva V. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1117–1127. doi: 10.1185/03007995.2015.1036015.
- Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4 Suppl.):iv192–iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
- Ballard P., Yates J.W., Yang Z., Kim D.W., Yang J.C., Cantarini M. et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130–5140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
- Togashi Y., Masago K., Masuda S., Mizuno T., Fukudo M., Ikemi Y. et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70:399–405. doi: 10.1007/s00280-012-1929-4.
- Hoffknecht P., Tufman A., Wehler T., Pelzer T., Wiewrodt R., Schütz M. et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol.* 2015;10(1):156–163. doi: 10.1097/JTO.0000000000000380.
- Batra U., Lokeshwar N., Gupta S., Shirsath P. Role of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in the management of central nervous system metastases in epidermal growth factor receptor mutation-positive nonsmall cell lung cancer patients. *Indian J Cancer.* 2017;54(Suppl.):S37–S44. doi: 10.4103/ijc.IJC_532_17.
- Park S.J., Kim H.T., Lee D.H., Kim K.P., Kim S.W., Suh C., Lee J.S. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer.* 2012;77(3):556–560. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
- Lee Y.J., Choi H.J., Kim S.K., Chang J., Moon J.W., Park I.K. et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(5):1336–1343. doi: 10.1002/cncr.24877.
- Peters S., Bexelius C., Munk V., Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139–162. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.
- Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Ahn M.J., Bazhenova L., Crinò L. et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol.* 2018;29(3):687–693. doi: 10.1093/annonc/mdx820.
- Wu Y.L., Ahn M.J., Garassino M.C., Han J.Y., Katakami N., Kim H.R. et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2702–2709. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9363.
- Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W., Ramalingam S.S., Sequist L.V., Su W.C. et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288–1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
- Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Bazhenova L., Lee J.S., Chang G.C. et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1643–1652. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3.
- Reungwetwattana T., Nakagawa K., Cho B.C., Cobo M., Cho E.K., Bertolini A. et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with Untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(33):3290–3297. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
- Lee S.J., Lee J.L., Nam D.H., Ahn Y.C., Han J.H., Sun J.M. et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):185–191. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182773f21.

Информация об авторах:

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: evreutova@rambler.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 9846-4360; e-mail: vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Ksenia A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No.17, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru