



Применение осимертиниба в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого у молодой пациентки с метастазами в центральной нервной системе

Д.Д. Сакаева

Адрес для переписки: Дина Дамировна Сакаева, d_sakaeva@mail.ru

В последние десятилетия подходы к лекарственной терапии в онкологии изменились коренным образом. В частности, появились таргетные препараты, эффективно работающие при наличии активирующих мутаций, например мутации в гене EGFR. С 2017 г. арсенал онкологов, в котором имелись препараты первого (гефитиниб и эрлотиниб) и второго (афатиниб) поколений, пополнился препаратом третьего поколения – осимертинибом. В статье представлен клинический случай успешного применения осимертиниба в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого у молодой пациентки с обширным метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, метастазы в центральной нервной системе, осимертиниб

Введение

В последние десятилетия подходы к лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) существенно изменились. Это обусловлено открытием драйверных мутаций, пониманием механизмов противоопухолевого иммунитета и роли микроокружения опухоли, а также внедрением в клиническую практику новых препаратов. В 2000-х гг. первыми из класса таргетных препаратов появились ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR).

В исследовании IPASS препарат ИТК EGFR первого поколения гефитиниб продемонстрировал преимущество перед стандартной

терапией первой линии у пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR [1]. С 2017 г. арсенал онкологов, состоявший из препаратов первого (гефитиниб и эрлотиниб) и второго (афатиниб) поколений, пополнился препаратом третьего поколения – осимертинибом. В отличие от препаратов предыдущих поколений осимертиниб необратимо и селективно ингибирует тирозинкиназу EGFR при активирующих мутациях и мутации резистентности T790M, а также проявляет активность в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Препарат, изначально зарегистрированный в России в качестве терапии распространенного НМРЛ с мутацией T790M в EGFR у взрослых пациентов, в мае 2018 г. заре-

гистрирован в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным НМРЛ с наличием драйверной мутации в гене EGFR. Регистрация осимертиниба в первой линии терапии основана на результатах двойного слепого рандомизированного исследования III фазы FLAURA [3]. В исследовании эффективность и безопасность осимертиниба 80 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми гефитиниба и эрлотиниба у больных распространенным НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR. Исследование достигло первичной конечной точки с высокой степенью статистической значимости данных. По оценке исследователей, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе осимертиниба составила 18,9 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 15,2–21,4), в группе стандартной терапии – 10,2 месяца (95% ДИ 9,6–11,1). Относительный риск (ОР) – 0,46 (95% ДИ 0,37–0,57), $p < 0,0001$ при зрелости данных 62% (342 события у 556 пациентов на момент среза данных: группа осимертиниба – 136 (49%) событий, группа стандартной терапии – 206 (74%) событий). При этом осимертиниб продемонстрировал преимущество абсолютно во всех проанализированных подгруппах пациентов (пол, возраст, статус курения, наличие метастазов в ЦНС, вариант мута-



ции и т.д.)[3]. Частота объективного ответа достигла 80% в группе осимертиниба и 76% в группе стандартной терапии, отношение шансов – 1,28 (95% ДИ 0,85–1,93; $p = 0,2335$). Таким образом, осимертиниб стал новой высокоэффективной опцией в терапии первой линии распространенного НМРЛ при наличии мутаций в гене EGFR.

Клинический случай

Пациентка Ш. 1980 года рождения, европейской этнической принадлежности. Семейный и индивидуальный онкологический анамнез не отягощен, не курит, профессиональная деятельность не связана с вредными и опасными условиями, жалоб нет.

Плановая флюорография в 2014 г. без патологии.

В сентябре 2016 г. после родов направлена на плановую флюорографию. Обнаружено образование в верхней доле правого легкого.

Компьютерная томография (КТ) отдела грудной клетки: в верхней доле правого легкого образование $33 \times 30 \times 30$ мм, внутригрудные лимфоузлы не увеличены, данных об отдаленных метастазах нет.

10 октября 2016 г. выполнена видеоассистированная верхняя лобэктомия справа.

Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого с метастазами в двух лимфоузлах. При проведении молекулярно-генетической диагностики операционного опухолевого материала выявлена мутация del19ex в гене EGFR. Заключительный диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого, T2N1M0.

В послеоперационном периоде с декабря 2016 г. по март 2017 г. проведено четыре курса адъювантной химиотерапии в режиме «винорелбин + цисплатин». На фоне терапии отмечалось развитие гематологической токсичности (нейтропения 3-й степени).

Контрольная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ в марте и октябре 2017 г. – без признаков метастазов.

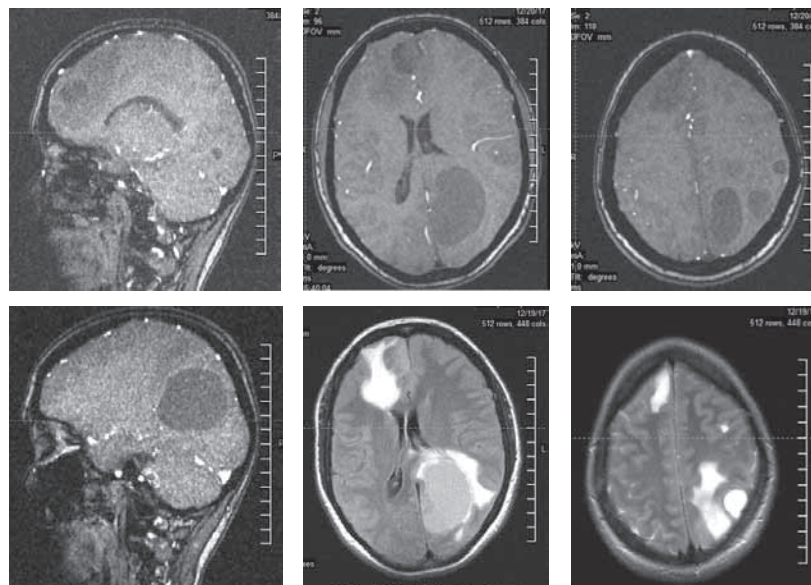


Рис. 1. МРТ головного мозга от 19 декабря 2017 г.

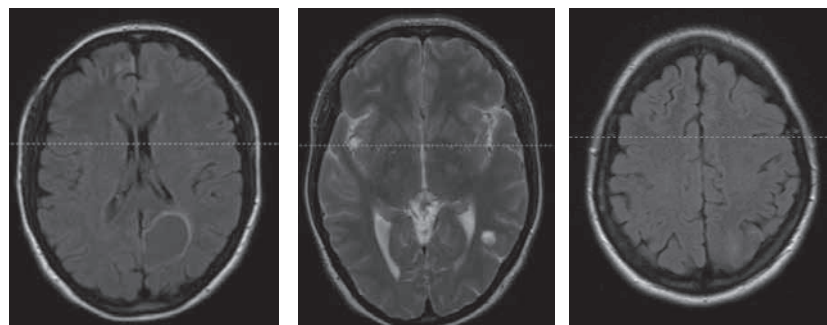


Рис. 2. МРТ головного мозга от 6 апреля 2018 г.

В декабре 2017 г. появились интенсивные головные боли, не купируемые анальгетиками, головокружение, снижение памяти.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 19 декабря 2017 г.: в медиальных отделах полюса правой лобной доли округлое образование с кольцевидным накоплением контраста около 15 мм с большим перифокальным отеком. В левой теменной и затылочных долях несколько подобных образований до 50×40 мм, в левой лобной доле единичное кольцевидное образование до 7 мм без перифокального отека. Аналогичное кольцевидное образование в правой затылочной доле. Срединные структуры головного мозга смещены вправо на 7 мм. Желудочки сдавлены, деформированы, субарахноидаль-

ное пространство сужено. Участок накопления контрастного вещества в правой теменной кости, вероятно, вторичного генеза (рис. 1). Назначены дексаметазон, ацетазоламид, маннитол. На фоне применения препаратов наблюдался незначительный положительный эффект.

27 декабря 2017 г. пациентка начала прием осимертиниба 80 мг. Уже через три дня отмечались существенное уменьшение головных болей и субъективное улучшение самочувствия.

ПЭТ-КТ в январе 2017 г.: гиперметаболическая активность в лимфоузлах шеи и надключичных лимфоузлах.

Контрольная МРТ в апреле 2018 г. показала положительную динамику. Образования, накапливающие контрастное вещество «по коль-

онкология

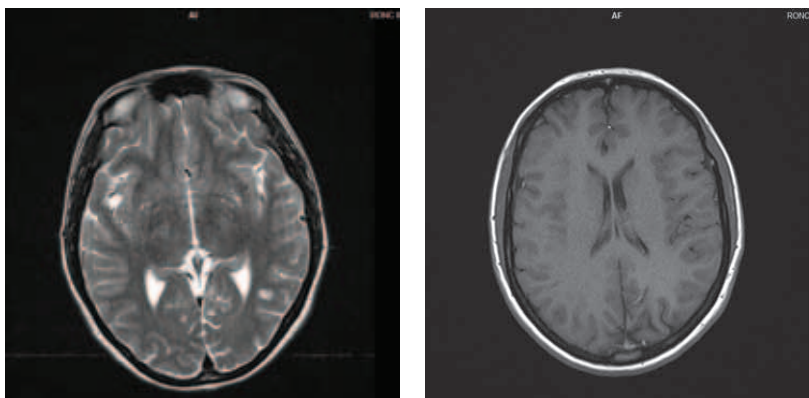


Рис. 3. МРТ головного мозга от 13 августа 2018 г.

цу» парасагиттально в правой лобной доле 9×6 мм, в медиальных отделах левой теменной доли 28×37 мм и конвекситально 7×6 мм, в левой височной доле паравентрикулярно 123×9 мм. Ранее описываемый очаг в левой лобной доле не определен. Срединные структуры не смещены, желудочковая система обычной формы и размеров (рис. 2).

МРТ головного мозга от 20 июня 2018 г.: в веществе головного мозга визуализируются очаги солидно-кистозной структуры с признаками лечебного воздействия: в левой затылочной области парасагиттально до $2,5 \times 1,5$ см (ранее до $2,8 \times 2,6$ см), латеральнее заднего рога левого бокового желудочка до 1 см (без динамики). Желудочковая система обычных размеров и формы, срединные структуры не смещены. Положительная динамика.

ПЭТ-КТ в июне 2018 г.: остаточная опухолевая ткань с низкой метаболической активностью в лимфатических узлах шеи, дальнейшая положительная динамика (по сравнению с результатами предыдущих обследований).

МРТ головного мозга в августе 2018 г.: в веществе головного мозга сохраняются два очага солидно-кистозной структуры с признаками лечебного воздействия – в левой затылочной области $1,7 \times 0,8$ см, латеральнее заднего рога левого бокового желудочка до 1 см (без динамики). Положительная динамика (рис. 3).

ПЭТ-КТ в августе 2018 г.: на момент обследования данных об активной опухолевой ткани нет – полная ремиссия.

Пациентка продолжает терапию осимертинибом. Лечение переносит хорошо. На текущий момент ВБП достигла восьми месяцев.

Обсуждение

Метастатическое поражение головного мозга (как солидные метастазы, так и канцероматоз мозговых оболочек) развивается у 25–40% пациентов с НМРЛ (у 8–10% пациентов с другими злокачественными новообразованиями). У 20% пациентов изначально диагностируются очаги в головном мозге, еще у 30% больных с первичным неметастатическим НМРЛ очаги в ЦНС возникают при рецидиве или в результате развития резистентности к ИТК [4].

ИТК EGFR первого и второго поколений у пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR имеют преимущество перед химиотерапией, но демонстрируют умеренную активность в очагах в ЦНС (таблица) [5–12].

Осимертиниб отличается от других представителей этого класса повышенной активностью в отношении метастатических очагов в ЦНС. В доклинических исследованиях осимертиниб сравнивали с гефитинибом, афатинибом и другими ИТК. Он показал значительное накопление в ЦНС по сравнению с плазмой и другими органами [13]. На момент включения в исследование FLAURA около 20% пациентов имели метастатическое поражение ЦНС. Анализ ВБП в этой подгруппе пациентов показал снижение риска прогрессирования и смерти на 53%, при этом медианы ВБП в группе осимертиниба и стандартной терапии составили соответственно 15,2 (95% ДИ 12,1–24,4) и 9,6 (95% ДИ 7,0–12,4) месяца, $OR = 0,47$ (95% ДИ 0,30–0,74), $p < 0,0009$ [3]. Таким образом, высокая терапевтическая активность препарата подтверждена и в клинических исследованиях. Интерес к рассмотренному клиническому случаю обусловлен тем, что НМРЛ развився у молодой пациентки (возраст 36 лет) в отсутствие факторов риска. Кроме того, имело место хотя характерное для НМРЛ, но весьма драматическое прогрессирование через год (множественные крупные метастазы в головном мозге и поражение лимфоузлов на шее).

Активность ИТК EGFR при метастазировании НМРЛ в ЦНС

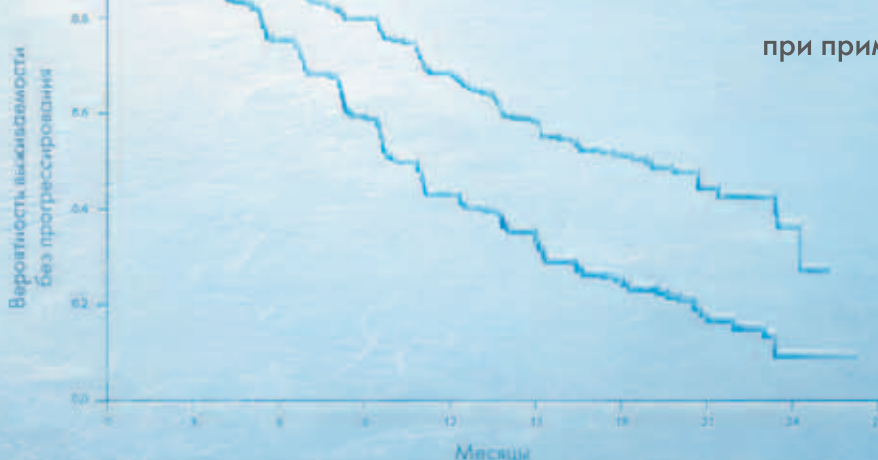
Препарат	n	Критерии включения	Объективный ответ	Общая выживаемость, мес.
Эрлотиниб [5]	17	EGFRm	82%	NS
Гефитиниб или эрлотиниб [6]	28	EGFRm	83%	15,9
Гефитиниб [7]	9	EGFRm	89%	NS
Гефитиниб или эрлотиниб [8]	23	Азиаты, никогда не курившие	74%	18,8
Эрлотиниб [9]	40	Неотобранная популяция	86%	11,8
Гефитиниб [10]	41	EGFRm	88%	21,9
Афатиниб [11]	42	EGFRm	70%	11,1
Афатиниб [12]	49	EGFRm	75%	8,2

Примечание. EGFRm – мутации в гене EGFR. NS – различия недостоверны.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РФ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НМРЛ EGFR^m

Назначение ТАГРИССО® в первой линии терапии НМРЛ EGFR^m увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования до 18,9 vs 10,2 мес.

при применении современного стандарта
терапии ИТК EGFR ($p < 0,0001$)^{1,2}



ТАГРИССО®
осимертиниб

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб) ЛП-004492 от 11.05.2018. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baac-ca2fd4b840eb&f= (дата обращения 17.05.2018).
2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Регистрационный номер: ЛП-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протектиказы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат* 47,7 мг, что соответствует осимертинibu 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинibu 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии); мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR. Дозы: Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинibu или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетин, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 9,7% и 0,9%, соответственно. 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA [AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1]:** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,5%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,2%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,2%. Нарушения со стороны органа

зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,9%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,3%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE) [отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений]:** нечасто – удлинение интервала QTc (0,9%), очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,6%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,5%, очень часто – снижение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 7,2%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 4,1%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA (степень определены по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:** Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3 (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:** Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Дата утверждения: 11.05.2018. Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов 7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»

Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

www.astrazeneca.ru

реклама

AstraZeneca



Опираясь на научные данные, а также учитывая молодую возраст пациентки, размер метастазов, необходимость сохранения качества жизни и интеллектуальной активности, в качестве первой линии терапии мы выбрали именно осимертиниб. Мы понимали, что необходимо максимально быстро достичь эффекта, чтобы избежать осложнений, уг-

рожающих жизни. Осимертиниб оправдал наши ожидания. Значительное уменьшение симптомов наблюдалось уже через три дня терапии, уменьшение перифокального отека и смещения срединных структур мозга зафиксировано через месяц терапии. В настоящее время (спустя восемь месяцев) достигнуто значительное уменьшение размеров очагов

в ЦНС и получен полный ответ в лимфоузлах шеи. Наблюдается продолжение нарастания ответа.

Заключение

Осимертиниб – уникальная терапевтическая опция для пациентов с распространенным НМРЛ с мутациями в гене EGFR при наличии метастатических очагов в головном мозге. ☺

Литература

1. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.
2. Инструкция к лекарственному препарату Таргиссо (осимертиниб) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baaeca2fd4b840eb&t.
3. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.
4. Berger L.A., Riesenberger H., Bokemeyer C., Atanackovic D. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives // Lung Cancer. 2013. Vol. 80. № 3. P. 242–248.
5. Porta R., Sánchez-Torres J.M., Paz-Ares L. et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 3. P. 624–631.
6. Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. 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. Vol. 77. № 3. P. 556–560.
7. Li Z., Lu J., Zhao Y., Guo H. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and the efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastasis // J. Clin. Oncol. 2011. № 29. № 15. Suppl.
8. Kim J.E., Lee D.H., Choi Y. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis // Lung Cancer. 2009. Vol. 65. № 3. P. 351–354.
9. Welsh J.W., Komaki R., Amini A. et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 7. P. 895–902.
10. Iuchi T., Shingyoji M., Sakaida T. et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma // Lung Cancer. 2013. Vol. 82. № 2. P. 282–287.
11. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.
12. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.
13. Ballard P., Yates J.W., Yang Z. 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. Vol. 22. № 20. P. 5130–5140.

The Use of Osimertinib in the First Line of Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer in a Young Patient with Metastatic Lesion of Central Nervous System

D.D. Sakayeva

Republican Oncologic Dispensary, Ufa

Contact person: Dina Damirovna Sakayeva, d_sakayeva@mail.ru

The treatment approaches for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) have been dramatically changed over the past decades. In particular, the target medicines, which effectively affect cancer cells with activating mutations, such as EGFR, are in clinical oncological practices. Nowadays, oncologists have TKIs of the first generation (gefitinib and erlotinib), the second generation (afatinib) and since 2017 the newest third generation (osimertinib). In this article we present the case of young women with major central nervous system lesions with successful osimertinib administration in the first line of EGFR + NSCLC therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR, metastasis in the central nervous system, osimertinib