

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО EGFRm В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, М.Б. Бычков, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан,
В.А. Алешин, Е.А. Москвина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

В структуре метастатического поражения головного мозга рак легкого занимает первое место. В обзоре представлены методы лечения метастатического поражения головного мозга при немелкоклеточном раке легкого: от локальных методов лечения (облучение всего головного мозга, стереотаксическая радиохirurgия и хирургия опухолей центральной нервной системы) до системной противоопухолевой лекарственной терапии с акцентом на новые таргетные препараты (ингибиторы EGFR), которые показали высокую эффективность при метастазах немелкоклеточного рака легкого в центральную нервную систему.

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

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-2-22-30

EGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF METASTASES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE BRAIN

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, M.B. Bychkov, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, E.A. Moskvina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Brain metastases are very common in non-small cell lung cancer. The condition of these patients is complicated and difficult to treat, and adverse reactions following treatment can affect the nervous system, which severely reduces quality of life. In this review we discuss the methods in use from local therapies such as whole brain irradiation, stereotactic radiosurgery and central nervous system surgery to systemic therapy. We also highlight drugs for targeted therapy of non-small lung cancer cells metastasis in the brain that have been effective in the treatment of metastases in central nervous system.

Key words: brain, metastases, non-small cell lung cancer, EGFR inhibitors

В последние годы отмечается увеличение частоты метастатических опухолей головного мозга. Рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей в структуре метастатического поражения головного мозга (до 48 %) [1, 2].

Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) — гетерогенная группа больных. У 10 % людей европеоидной расы и у 30–50 % азиатов при аденокарциноме легкого выявляются драйверные мутации в гене *EGFR* [3]. В 90–95 % случаев это мутации экзонов 19 и 21 гена *EGFR* [4]. У больных аденокарциномой легкого с мутациями в гене *EGFR* выше продолжительность жизни и частота метастатического поражения головного мозга (ГМ). При первичном диагнозе НМРЛ метастазы в ГМ выявляются у 19–25 % пациентов с мутацией в гене *EGFR* в сравнении с 7–13 % пациентов с диким типом ре-

цептора EGF, а доля больных НМРЛ EGFRm, у которых метастазы появляются в центральной нервной системе (ЦНС) в процессе лечения, достигает 44 % [5–9].

При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов связано как с совершенствованием диагностики, внедрением в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии, так и с увеличением продолжительности ремиссий и жизни больных при использовании более эффективных современных программ лечения [10, 11].

Чаще всего метастазы в ГМ множественные, с минимальным перифокальным отеком и имеют малые размеры. Метастазы в ГМ ассоциируются с плохим прогнозом заболевания: медиана общей выживаемости (ОВ) от 4–11 нед у нелеченых

пациентов и 4–15 мес у пациентов, находящихся на терапии [12, 13].

Цель нашего обзора заключается в обобщении доступных методов лечения метастатического поражения ГМ при НМРЛ: от местных методов терапии, таких как облучение всего мозга (WBRT), стереотаксическая радиохирургия (SRS) и хирургия ЦНС, и до системной терапии с акцентом на новые таргетные препараты, которые показали эффективность при метастазах НМРЛ в ЦНС.

Лучевая терапия (ЛТ) на область ГМ является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением ГМ. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). ЛТ снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. Использование ЛТ позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных с метастазами в ГМ с 1–2 мес (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 2,3–7,1 мес в зависимости от класса больных по рекурсивному парциальному анализу (RPA) [14]. При этом следует также учитывать риск когнитивных нарушений при ЛТ на весь ГМ, который увеличивается у пациентов с более длительной выживаемостью (1 год и более), с относительно хорошим прогнозом. При метастазах в ГМ до 3,0 см в диаметре и числе очагов до 4 (а по данным последних исследований, и до 10 очагов в ГМ) возможно проведение стереотаксической радиохирургии. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале Карновского или шкале ECOG), возраст и наличие экстракраниальных метастазов, системный контроль заболевания.

В случае солитарных метастазов в ГМ (отсутствия метастазов в другие органы, единичный очаг в ГМ) методом выбора на первом этапе лечения является хирургическое удаление метастатического узла с последующей ЛТ и противоопухолевой лекарственной терапией. При множественных метастазах в ГМ хирургическое удаление метастатических узлов из ГМ рекомендуется по клинико-рентгенологическим показаниям (выраженный неврологический дефицит, масс-эффект опухоли, угроза вклинения, ликвородинамические нарушения) при условии системного контроля опухолевого процесса [15, 16].

К сожалению, только ЛТ и хирургическое лечение не могут полностью решить проблему увеличения продолжительности и сохранения качества жизни больных НМРЛ с метастазами в ЦНС. С учетом неудовлетворительных результатов выживаемости проводятся исследования по изучению новых схем противоопухолевой лекарственной терапии у больных с метастазами НМРЛ в ГМ. При этом остаются не до конца решенными вопросы об эффективности

противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатического опухолевого процесса в ГМ. Это связано с относительно небольшим количеством исследований препаратов с включением пациентов с церебральными метастазами — тяжелой и прогностически неблагоприятной группы больных, которые нуждаются в выраженном и быстро развивающемся эффекте терапии, а также в удобстве приема (пероральные формы лекарственных препаратов) и благоприятном профиле токсичности препаратов.

Следует также принимать во внимание факторы, влияющие на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для лекарственных препаратов. ГЭБ, в частности, представляет собой метаболически регулируемую микросреду, которая способствует пролиферации опухолевых клеток после экстравазации в периваскулярном пространстве или паренхиме ГМ [5]. ГЭБ также является физиологическим препятствием для доставки лекарственных веществ в ЦНС и может способствовать развитию резистентности к терапии.

На проницаемость ГЭБ влияют молекулярная масса и размеры молекул (чем меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану путем свободной диффузии), липофильность (липофильные структурные элементы клеточной мембраны, а также плотные межклеточные контакты снижают количество веществ, которые могут свободно диффундировать через ГЭБ) и эффлюкс-система (система активного транспорта, способная выводить лекарственные препараты из ЦНС).

Ранние исследования традиционных системных химиотерапевтических препаратов показали клиническую пользу последних у больных при метастазировании НМРЛ в ЦНС, особенно при бессимптомном течении заболевания, благодаря чему часто удавалось избежать местных вмешательств, таких как хирургия и ЛТ [17, 18]. Частота интракраниального ответа при применении химиотерапевтических препаратов достигает 68 % у пациентов с бессимптомными метастазами, однако время до прогрессирования (ВБП) обычно ограничивается несколькими месяцами, а ОВ составляет от 5 до 16 мес [19]. Лучшие интракраниальные эффекты были достигнуты с использованием схем, содержащих цисплатин и пеметрексед или бевацизумаб, карбоплатин и паклитаксел [19].

В последние годы изучаются различные режимы лечения в зависимости от гистологической формы опухоли и молекулярно-генетических факторов. Произошли существенные изменения в тактике лечения опухолевых заболеваний благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR и ALK, которые показали высокую эффективность в системном контроле опухолевого процесса [20–23].

Первые описания клинических случаев, подтверждающие эффективность gefitiniba (ИТК EGFR) у больных с метастазами в ГМ, были опубликованы в 2003–2005 гг. [20–23].

В 2011 г. на конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) были представлены результаты нескольких исследований по изучению ИТК EGFR gefitiniba в лечении больных НМРЛ с метастазами в ГМ. Было показано, что ИТК EGFR высокоэффективны (от 66 до 89 % объективных ответов, ВБП – от 6,6 до 10 мес) при метастатическом поражении ГМ у больных аденокарциномой легкого с мутацией в гене *EGFR* [24, 25].

Во II фазе исследования gefitiniba в Японии была проведена оценка эффективности лечения 41 пациента [26]. Объективный эффект в ГМ был достигнут у 87,5 % больных с медианой ВБП 14,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 10,2–18,3 мес) и медианой ОВ 21,9 мес (95 % ДИ 18,5–30,1 мес). В другом исследовании эффект gefitiniba и erlotiniba был оценен у 31 пациента с НМРЛ с синхронными (выявлены при установлении диагноза рака легкого) бессимптомными метастазами в ГМ. Контроль опухолевого роста в ГМ (стабилизации длительностью более 6 мес плюс частичные и полные регрессии) составил 96,9 %, медиана ВБП – 7,1 мес, медиана ОВ – 18,8 мес [27].

Эрлотиниб и gefitinib, несмотря на их небольшой молекулярный вес, имеют различные фармакологические характеристики в отношении ЦНС [28]. Было показано, что эрлотиниб определяется в высокой концентрации в зоне метастатического поражения ГМ в отличие от нормальной ткани ГМ. Однако OSI-420, активный метаболит эрлотиниба, является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) эффлюкс-системы, что снижает концентрацию препарата в ЦНС [29]. Gefitinib ингибирует активность Р-гликопротеинов, при этом ни один из его известных метаболитов не является субстратом эффлюкс-системы [30]. К сожалению, оба препарата имеют невысокую концентрацию в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При стандартной дозировке уровень концентрации их в ЦСЖ ниже, чем в плазме. Концентрация эрлотиниба в ЦСЖ составляет около 5 % от концентрации в плазме крови, а gefitiniba – около 2,5 % [31, 32].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено исследование по оценке эффективности таргетной терапии у больных НМРЛ с церебральными метастазами. Таргетную терапию эрлотинибом или gefitinibом проводили 45 больным НМРЛ с метастатическим поражением ГМ. У 25 больных (группа А) были выявлены драйверные мутации гена *EGFR*, у 20 пациентов (группа В) не было мутаций гена *EGFR*

в опухоли. В группе А в 3 (12,0 %) случаях достигнута полная регрессия метастазов в ГМ, в 16 (64,0 %) случаях – частичная регрессия. Медиана ВБП составила 10 мес. Медиана ОВ составила 17,0 мес. В группе В не было отмечено объективных ответов. Медиана ВБП в группе В составила 2 мес, а медиана ОВ – 4 мес. Различия в эффекте лечения, медиане ВБП и ОВ между группами А и В статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, было показано, что применение ИТК EGFR при наличии драйверных мутаций в гене *EGFR* в опухоли позволяет достоверно увеличить эффективность лечения и выживаемость больных НМРЛ с церебральными метастазами [33, 34].

Ингибитор тирозинкиназы EGFR 2-го поколения афатиниб также изучался у больных НМРЛ с мутациями EGFR и с метастазами в ГМ.

Два исследования – LUX–Lung 3 и LUX–Lung 6 – включали 42 (12,2 %) и 49 (13,5 %) пациентов соответственно с клинически бессимптомными и контролируемыми метастазами в ГМ, большинство из которых имели общие мутации в гене *EGFR* ($n = 81$ (89 %)) [35, 36]. Среди этих пациентов с метастазами в ГМ наблюдалась тенденция к повышению ВБП при лечении афатинибом по сравнению со стандартной химиотерапией как в LUX–Lung 3 (11,1 мес против 5,4 мес, отношение рисков (ОР) 0,54; 95 % ДИ 0,23–1,25; $p = 0,1337$), так и в LUX–Lung 6 (8,2 мес против 4,7 мес, ОР 0,47; 95 % ДИ 0,18–1,21; $p = 0,1060$). Комбинированный анализ обоих исследований показал значительное улучшение ВБП для группы, получавшей афатиниб, по сравнению с группой химиотерапии (8,2 мес против 5,4 мес, ОР 0,50; 95 % ДИ 0,27–0,95; $p = 0,0297$). Следует отметить, что преимущество ВБП в отношении афатиниба по сравнению с химиотерапией было связано с предшествующим облучением всего ГМ, при этом медианные значения ВБП составляли 13,8 мес против 4,7 мес (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,12–1,17; $p = 0,0767$) для пациентов с предшествующим облучением всего ГМ ($n = 24$) и 6,9 мес против 5,4 мес (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,28–1,36; $p = 0,2222$) для пациентов без предшествующего облучения всего ГМ ($n = 57$). Одним из возможных объяснений этого вывода является то, что облучением всего ГМ, за которым следует терапия афатинибом, может давать большую ВБП. Вероятно, это связано с тем, что облучение всего ГМ, возможно, нарушило ГЭБ и тем самым облегчило проникновение афатиниба в мозг [35, 36]. Частота прогрессирования за счет метастазов в ЦНС у пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне была одинаковой для подгруппы афатиниба (LUX–Lung 3: $n = 9$, или 45,0 %; LUX–Lung 6: $n = 6$, или 21,4 %) и химиотерапии (LUX–Lung 3: $n = 5$, или 33,3 %; LUX–Lung 6: $n = 5$, или 27,8 %).

Аналогичные показатели прогрессирования в ЦНС наблюдались в 2 исследованиях у всех пациентов без метастазов в ЦНС на исходном уровне (LUX–Lung 3: $n = 3$, или 3,7 %; LUX–Lung 6: $n = 4$, или 4,7 %). Медиана ОВ у пациентов с метастазами в ЦНС не различалась значительно между группами афатиниба и химиотерапии – LUX–Lung 3: 19,8 мес против 23,2 мес соответственно, ОР 1,15; 95 % ДИ 0,49–2,67; $p = 0,7517$; LUX–Lung 6: 22,4 мес против 24,7 мес, ОР 1,13; 95 % ДИ 0,56–2,26; $p = 0,7315$) или при объединенном анализе данных (22,4 мес против 25,0 мес, ОР 1,14; 95 % ДИ 0,66–1,94; $p = 0,6412$) [35, 36].

Поскольку эффективность лечения НМРЛ EGFRm с метастатическим поражением ЦНС только ИТК EGFR 1–2-го поколения оставляла желать лучшего, исследователи изучали эффективность комбинации ИТК EGFR с ЛТ. Доклинические исследования показали синергетический эффект комбинации ИТК EGFR и ЛТ [37]. Возможно, это связано с радиосенсибилизирующим эффектом ИТК EGFR и повреждением ГЭБ вследствие воздействия ЛТ [37, 38]. В нескольких исследованиях было показано, что облучение ГМ может привести к повышению проницаемости ГЭБ, что играет важную роль в повышении концентрации ИТК EGFR в ЦСЖ [39–41].

Кроме того, в различных исследованиях II фазы оценивали эффективность и токсичность сочетанного лечения. В исследовании II фазы S. Ma и соавт. изучали сочетание ЛТ на весь ГМ и гефитиниба у 21 пациента с метастазами НМРЛ в ГМ. Все пациенты получили ЛТ в дозе 40 Гр (20 фракций по 2 Гр). Лечение гефитинибом начиналось в процессе ЛТ и продолжалось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. У 4 (19 %) пациентов был достигнут полный эффект, у 13 (62 %) – частичная регрессия

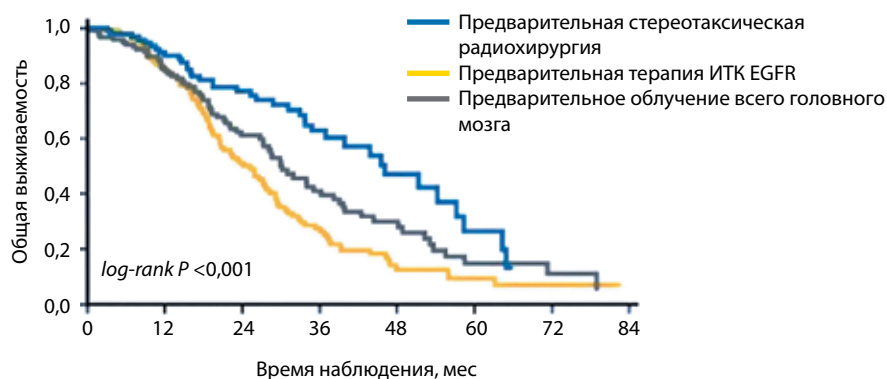
в ГМ. Медиана ВБП и ОВ составили 10,0 мес (95 % ДИ 7,5–12,5 мес) и 13,0 мес (95 % ДИ 8,2–17,8 мес) соответственно [42]. Эрлотиниб показал аналогичные результаты в исследовании II фазы, в котором 40 пациентов с НМРЛ с метастазами в ГМ, без отбора по EGFR-мутации, получали стандартные дозы эрлотиниба и параллельно ЛТ на весь ГМ. Объективный ответ составил 86 %, медиана ОВ 11,8 мес (95 % ДИ 7,4–19,1 мес). Статус мутации в гене *EGFR* был известен в 17 случаях, и медиана ОВ составила 19,1 мес у больных с мутацией EGFR против 9,3 мес без мутаций EGFR [43].

В настоящее время широко обсуждается вопрос лучшей последовательности ЛТ и ИТК EGFR при метастазах НМРЛ в ГМ. Так, в исследовании W.J. Magnuson и соавт. предварительная стереотаксическая радиохирургия, за которой следует эрлотиниб, демонстрирует преимущество по показателю медианы ОВ по сравнению с предварительной терапией эрлотинибом с последующей ЛТ или по сравнению с предварительным облучением всего ГМ с последующим назначением эрлотиниба (см. рисунок) [44].

Тем не менее сочетание ИТК EGFR в качестве радиосенсибилизаторов и ЛТ в лечении метастазов в ГМ должно быть исследовано дополнительно. На сегодняшний день нет проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивали бы сочетание ЛТ с ИТК EGFR с одной ЛТ и с ИТК EGFR в монотерапии.

Результаты эффективности терапии метастатического поражения ЦНС при НМРЛ EGFRm изменились с появлением ИТК EGFR 3-го поколения осимертиниба (Тагриссо). Это селективный ИТК EGFR, эффективный как при активирующих мутациях в гене *EGFR*, так и при мутации резистентности T790M.

Предварительная стереотаксическая радиохирургия, за которой следует эрлотиниб, демонстрирует преимущество по показателю «медиана общей выживаемости» по сравнению с предварительной терапией эрлотинибом с последующей лучевой терапией или по сравнению с предварительным облучением всего головного мозга с последующим назначением эрлотиниба



Предварительная стереотаксическая радиохирургия	100	76	51	29	13	5	1	1
Предварительная терапия ИТК EGFR	120	97	52	27	15	6	3	1
Предварительное облучение всего головного мозга	131	103	54	24	8	4	2	0

Лучшая последовательность лучевой терапии и ИТК EGFR 1-го поколения при метастазах в головном мозге (адаптировано из [44])

Доклиническое исследование, в ходе которого сравнивали проникновение в ГМ и активность осимертиниба и других ИТК EGFR, показало, что концентрация осимертиниба (ИТК EGFR 3-го поколения) в ГМ была значительно выше, чем у гефитиниба: C_{\max} 2,8 и 0,17 ммоль соответственно, а для афатиниба концентрация препарата в ГМ была ниже предела количественного определения. Аналогичные данные получены и для отношения концентраций ГМ/плазма: осимертиниб — 3,4, гефитиниб — 0,21, афатиниб — <0,36. Кроме того, осимертиниб вызвал регрессию опухоли в ксенотрансплантантной модели EGFRm метастазов в ГМ. Эти данные говорят о потенциальной высокой клинической эффективности осимертиниба по сравнению с другими ИТК EGFR [45].

Одними из первых клинических исследований осимертиниба у пациентов с метастазами в ЦНС были исследования его применения во 2-й линии терапии НМРЛ EGFRm у больных с прогрессированием заболевания на фоне ИТК EGFR и выявленной мутацией T790M, которая является наиболее распространенной причиной приобретенной резистентности и составляет до 51–68 % всех ее случаев [46, 47]. Осимертиниб был разработан как специфичный ИТК EGFR, действующий при мутации T790M, при этом он активно работает и при драйверных мутациях в гене *EGFR*. Клинические исследования I–III фаз AURA, AURA2, AURA3 продемонстрировали высокую эффективность осимертиниба при лечении пациентов НМРЛ EGFRm с метастазами в ЦНС и лептоменингеальными метастазами, а также снижение вероятности прогрессирования в ЦНС [48, 49, 52–54].

Осимертиниб (Тагриссо) получил ускоренное одобрение FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) у больных с мутацией T790M в гене *EGFR* на основании результатов исследований I и II фазы AURA и AURA2. Отдельно оценивали эффект лечения пациентов с метастазами НМРЛ в ГМ [49–51]. Сводный анализ результатов исследований AURA и AURA2 показал, что у 31 % пациентов (128 пациентов из 411) были метастазы в ГМ [52]. Объективный ответ составил 61 %, и он отмечался у 56 и 64 % пациентов с метастазами в ГМ и без них соответственно. Сообщалось о случаях полных регрессий метастазов в ГМ.

На конгрессе ASCO 2017 были представлены результаты исследования AURA3. Главными критериями включения в исследование были:

- 1) местно-распространенный или метастатический НМРЛ;
- 2) прогрессирование заболевания после терапии ИТК EGFR в первой линии;

3) зарегистрированная драйверная мутация в гене *EGFR* с подтверждением мутации T790M EGFR в ткани опухоли после первой линии терапии ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений;

4) не более 1 линии предшествующей терапии прогрессирующего НМРЛ;

5) допустимость стабильных бессимптомных метастазов в ЦНС.

Для группы осимертиниба зафиксированы более длительная ВБП и более высокая частота объективных ответов по сравнению с группой химиотерапии (пеметрексед + производные платины) у пациентов с метастазами в ЦНС. Медиана ВБП у пациентов с метастазами в ЦНС составила 8,5 мес в группе осимертиниба по сравнению с 4,2 мес в группе химиотерапии. Частота объективных ответов (полные и частичные регрессии) у пациентов с метастазами в ЦНС составила 70 % в группе осимертиниба по сравнению с 31 % в группе химиотерапии, а медиана длительности ответа 8,9 мес и 5,7 мес соответственно. Эффекты у пациентов с метастазами в ЦНС наблюдались независимо от статуса предшествующей ЛТ на область ГМ. Показана также активность осимертиниба у пациентов с лептоменингеальными метастазами [53–55].

Безусловно, такие результаты эффективности осимертиниба во 2-й линии терапии НМРЛ EGFRm у пациентов с метастатическим поражением ЦНС значительно отличаются от альтернативной терапии. Еще более впечатляют результаты исследования FLAURA (международное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы): действие осимертиниба в 1-ой линии терапии НМРЛ EGFRm изучали в сравнении со стандартной терапией ИТК EGFR (гефитиниб, эрлотиниб) [56]. Допускалось включение в исследование пациентов с несопровождающимися неврологическими симптомами или стабильными метастазами в ЦНС, они составили 23 % всех больных, включенных в исследование (по «заслепленной» независимой централизованной экспертной оценке — BICR). Осимертиниб продемонстрировал номинальное статистически значимое улучшение ВБП (для пациентов с метастатическими очагами в ЦНС) по сравнению с препаратами сравнения ИТК EGFR: медиана ВБП при метастазах в ЦНС не была достигнута для подгруппы, получавшей осимертиниб (95 % ДИ 16,5 — не достигнуто), для подгруппы ИТК EGFR медиана ВБП составила 13,9 мес (95 % ДИ 8,3 — не достигнуто); зрелость данных для оценки событий прогрессирования в ЦНС, включая смерть: 30 % на фоне Тагриссо, 45 % на фоне стандартной терапии ИТК EGFR. Частота объективного ответа для пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС составила 91 % в подгруппе осимертиниба (95 % ДИ 71–99), при этом у 5 пациентов был зарегистрирован полный ответ и 68 % в подгруппе гефитиниба/эрлотиниба

(95 % ДИ 43–87), в этой подгруппе не было зафиксировано полных ответов и было 2 случая прогрессирования заболевания после проведенной ЛТ ГМ в анамнезе. Не менее важным является тот факт, что при использовании осимертиниба у меньшего числа пациентов выявлено прогрессирование в ЦНС — 20 % по сравнению с современным стандартом ИТК EGFR 39 %, и меньше пациентов с прогрессированием заболевания в виде появления новых очагов в ЦНС относительно препаратов сравнения ИТК EGFR: 12 % и 30 % соответственно. Таким образом, можно говорить о том, что Тагриссо способствует профилактике метастазирования НМРЛ в ЦНС [56].

Сводная таблица по эффективности терапии метастатического поражения ЦНС у пациентов с НМРЛ EGFR разными ИТК EGFR приводится исключительно для обобщенного представления имеющихся данных.

В заключение отметим, что ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений являются эффективными в лечении пациентов с НМРЛ с метастазами в ГМ, с драйверны-

ми мутациями в гене EGFR. Сочетание ИТК EGFR с другими вариантами лечения, такими как хирургия, радиотерапия, может улучшить результаты лечения. Несмотря на то что ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений показали высокую непосредственную эффективность, через короткий промежуток времени (в среднем 9–13 мес) отмечается прогрессирование болезни. Одной из основных причин этого является метастатическое поражение ЦНС. Развитие мутации EGFR T790M — наиболее распространенная причина приобретенной резистентности. С учетом неизбежного развития лекарственной устойчивости появление 3-го поколения ИТК EGFR (осимертиниба), способного воздействовать и при активирующих мутациях в гене EGFR и при мутации T790M и преодолеть вторичную резистентность, с доказанной высокой концентрацией в ГМ и ЦСЖ и эффективностью при лечении пациентов с НМРЛ EGFRm с метастазами в ЦНС и лептоменингеальными метастазами, а также снижающего вероятность прогрессирования в ЦНС, имеет

Эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR метастатического поражения центральной нервной системы у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Исследование, число пациентов	Характеристика пациентов	Препарат	Число пациентов с метастазами в ЦНС (%)	Медиана ВВП, мес	Частичный объективный ответ, %	Медиана ОВ, мес
LL3 (n = 345) [35, 36]	Пациенты с НМРЛ EGFRm без предшествующей системной терапии ИТК EGFR/антинеопластической терапии с клинически бессимптомными и контролируруемыми метастазами в ГМ	Афатиниб	42 (12,2 %)	11,1	70	19,8
LL6 (n = 364) [35, 36]	Пациенты (азиаты) с НМРЛ EGFRm без предшествующей системной терапии ИТК EGFR/антинеопластической терапии с клинически бессимптомными и контролируруемыми метастазами в ГМ	Афатиниб	49 (13,5 %)	8,2	75	22,4
Объединенный анализ LL3 + LL6 (n = 709) [35, 36]	Пациенты с НМРЛ EGFRm без предшествующей системной терапии ИТК EGFR/антинеопластической терапии с клинически бессимптомными и контролируруемыми метастазами в ГМ с предшествующим облучением всего ГМ	Афатиниб	24 (30 %) (3 %)	13,8	82 (del19), 60 (L858R)	22,4
	Пациенты с НМРЛ EGFRm без предшествующей системной терапии ИТК EGFR/антинеопластической терапии с клинически бессимптомными и контролируруемыми метастазами в ГМ без предшествующего облучения всего ГМ	Афатиниб	57 (70 %)	6,9		
FLAURA (n = 556) [56]	Пациенты НМРЛ EGFRm без предшествующей системной терапии ИТК EGFR / антинеопластической терапии с несопровождающимися неврологическими симптомами или стабильными метастазами в ЦНС (измеримыми и/или не поддающимися измерению метастазами в ЦНС)	Гефитиниб/эрлотиниб	67 (24 %)	13,9 (95 % ДИ (8,3, НД))*	68 (подгруппа с измеримыми метастазами в ЦНС)	Нет данных
FLAURA (n = 556) [6]		Осимертиниб	61 (22 %)	Не достигнута (95 % ДИ 16,5 — не достигнуто)*	91 (подгруппа с измеримыми метастазами в ЦНС)	Нет данных

*Зрелость данных для оценки событий прогрессирования в центральной нервной системе, включая смерть, 30 % на фоне осимертиниба, 45 % на фоне стандартной терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR. ОВ — общая выживаемость; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ГМ — головной мозг; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ЦНС — центральная нервная система; ДИ — доверительный интервал; ВВП — выживаемость без прогрессирования.

большое значение и представляется весьма перспективным. А данные по эффективности Тагриссо в первой линии терапии НМРЛ EGFRm, в том числе у пациентов с метастазами в ЦНС и без них, и продемонстрированному преимуществу использования осимертиниба по сравнению с текущим стандартом терапии ИТК EGFR (гефитиниб, эрлотиниб) по ВВП, частичному объективному ответу и снижению частоты прогрессирования в ЦНС позволяют рекомендовать его как препарат выбора. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии

и механизмов метастатического поражения ГМ, работы ГЭБ, проникновения противоопухолевых препаратов в ЦНС. В будущем, с изучением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все большую роль в лечении церебральных метастазов [57, 58]. Необходимы также проспективные рандомизированные исследования по изучению ИТК EGFR с параллельной ЛТ на весь ГМ или без нее либо со стереотаксической радиотерапией в группах пациентов, отобранных на основе EGFR мутационного статуса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wen P.Y., Black P.M., Loeffler J.S. Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th ed.). In: Metastatic Brain Cancer. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 2655–2670.
2. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):339–46. DOI: 10.1093/jnci/dji055. PMID: 15741570.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129–39. DOI: 10.1056/NEJMoa040938 PMID: 15118073.
4. D'Antonio C., Passaro A., Gori B. et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(3):101–14. DOI: 10.1177/1758834014521110. PMID: 24790650.
5. Han G., Bi J., Tan W. et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget* 2016;7(35):56998–7010. DOI: 10.18632/oncotarget.10933. PMID: 27486770.
6. Stanic K., Zwitter M., Hitij N.T. et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014;48(2):173–83. DOI: 10.2478/raon-2014-0016. PMID: 24991207.
7. Rangachari D., Yamaguchi N., VanderLaan P.A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015;88(1):108–11. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020. PMID: 25682925.
8. Langer C.J., Mehta M.P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6207–19.
9. Schouten L.J., Rutten J., Huvneers H.A. et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002;94:2698–705. PMID: 12173339.
10. Tabouret E., Chinot O., Metellus P. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 2012;32:4655–62. PMID: 23155227.
11. Sundstrom J.T., Minn H., Lertola K.K., Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998;30:296–9. PMID: 9677016.
12. Besse B., Le Moulec S., S  n  lard H. et al. A phase II trial of bevacizumab in combination with first-line chemotherapy or second-line erlotinib in non-squamous NSCLC patients with asymptomatic untreated brain metastases. *Ann Oncol* 2012;23:9. Abstr 1299.
13. Gaspar L., Scott C. Rotman L. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in there Radiation Therapy Oncology Groups (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;43:745–51. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00619-0.
14. NCCN Guidelines. Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс] 25.01.18 version 2.2018-december 19, 2017. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
15. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2017. URL: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.
16. [Gorbunova V.A., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors*. 2017. URL: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf. (In Russ.)].
17. Minotti V., Crino L., Meacci M.L. et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;20:93–8. PMID: 9711527.
18. Kelly K., Bunn Jr P.A. Is it time to re-evaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Clin Cancer Res* 1998;20:85–91. PMID: 9711526.
19. Besse B., Le Moulec S., Mazi  res J. et al. Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res* 2015;21(8):1896–903. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2082. PMID: 25614446.
20. Poon A.N., Ho S.S., Yeo W., Mok T.S. Brain metastasis responding to gefitinib alone. *Oncology* 2004;67(2):174–8. DOI: 10.1159/000081005. PMID: 15539923.
21. Cappuzzo F., Calandini C., Bartolini S., Crin   L. ZD 1839 in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): report of four cases. *Br J Cancer* 2003;89:246–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601116. PMID: 12865910.
22. Gurbunova V.A., Perez-Gracia J.L. et al. Activity of gefitinib in central nervous system metastases in patients with non-small-cell lung cancer. Two case reports and review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2005;7(2):138–40.

22. Namba Y., Kijima T., Yokota S. et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clin Lung Cancer* 2004;6(2):123–8. DOI: 10.3816/CLC.2004.n.026. PMID: 15476598.
23. Kim K., Lee D.H., Lee J. 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 mutations. *J Clin Oncol* 2011;suppl 29;abstr 7606.
24. Li Z., Lu J., Zhao Y. et al. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and the efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastasis. *J Clin Oncol* 2011;suppl 29;abstr e18065.
25. 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;82(2):282–7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.016. PMID: 24021541.
26. 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;65(3):351–4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.011. PMID: 19157632.
27. Weber B., Winterdahl M., Memon A. et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol* 2011;6(7):1287–9. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318219ab87. PMID: 21847041.
28. Elmeliegy M.A., Carcaboso A.M., Tagen M. et al. Role of ATP-binding cassette and solute carrier transporters in erlotinib CNS penetration and intracellular accumulation. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):89–99. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1934. PMID: 21088257.
29. Kitazaki T., Oka M., Nakamura Y. et al. Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, directly inhibits the function of P-glycoprotein in multidrug resistant cancer cells. *Lung Cancer* 2005;49(3):337–43. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.03.035. PMID: 15955594.
30. Togashi Y., Masago K., Fukudo M. et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(7):950–5. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181e2138b. PMID: 20479691.
31. Wakeling A.E., Guy S.P., Woodburn J.R. et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 2002;62(20):5749–54. PMID: 12384534.
32. Naskhletashvili D.R., Gorbounova V. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) erlotinib and gefitinib in the treatment of patients with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC). 37th ESMO Congress, Austria, Vienna, 28 September – 2 October 2012. Abstr 1330.
33. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Гефитиниб («Иресса») в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге. *Опухоли головы и шеи* 2012;3:63–5. [Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bychkov M.B. et al. Gefitinib (Iressa) in treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer. *Opucholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2012;3:63–5. (In Russ.)].
34. Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173–8. PMID: 25589191.
35. Schuler M, Wu YL, Hirsh V. et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol* 2016;11(3):380–90. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.11.014. PMID: 26823294.
36. Chinnaiyan P., Huang S., Vallabhane-ni G. et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005;65:3328–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3547. PMID: 15833866.
37. Akimoto T., Hunter N.R., Buchmiller L. et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:2884–90. PMID: 10537357.
38. Qin D., Ma J., Xiao J. et al. Effect of brain irradiation on blood-CSF barrier permeability of chemotherapeutic agents. *Am J Clin Oncol* 1997;20:263–5.
39. Qin D., Ou G., Mo H. et al. Improved efficacy of chemotherapy for glioblastoma by radiation-induced opening of blood-brain barrier: clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:959–62. PMID: 11704317.
40. DeAngelis L.M., Delattre J.Y., Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96. PMID: 2725874.
41. Ma S., Xu Y., Deng Q. et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. *Lung Cancer* 2009;65:198–203.
42. 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;31:895–902. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1174. PMID: 23341526.
43. Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J. et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1070–1077. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.7144. PMID: 28113019.
44. Ballard P., Yates J.W.T., Yang Zh. 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):130–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
45. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786–92. DOI: 10.1056/NEJMoa044238. PMID: 15728811.
46. Yun C.H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2070–5. DOI: 10.1073/pnas.0709662105. PMID: 18227510.
47. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014 Sep;4(9):1046–61. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0337. PMID: 24893891.
48. Ramalingam S., Yang J.C., Lee C.K. et al. Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *J Thorac Oncol* 2016;11:152.
49. Yang J., Ramalingam S.S., Jänne P.A. et al. LBA2 PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016;11:152–3.

50. Kim D., Yang J., Cross D. et al. Preclinical evidence and clinical cases of AZD9291 activity in EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer (NSCLC) brain metastases (BM). *Ann Oncol* 2014;25:iv146–64.
51. Ahn M.J., Tsai C.M., Yang J.C. et al. 3083 AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: data from Phase II studies. *Eur J Cancer* 2015;51:625–6.
52. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40.
53. Wu Y.-L., Jenkins S., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib vs platinum–pemetrexed for T790M-mutation positive advanced NSCLC (AURA3): plasma ctDNA analysis [abstract and oral presentation]. Presented at: World Conference on Lung Cancer; December 4–7, 2016; Vienna, Austria. *J Thorac Oncol* 2017;12(Suppl 1):386. Abstr MA08.03.
54. Mok T., Ahn M.-J., Han J.-Y. et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized phase III trial (AURA3) [abstr and oral presentation]. Presented at: American Society of Clinical Oncology Congress; 2–6 June 2017; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl). Abstr 9005.
55. Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Nakagawa K. et al. LBA5 CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from the FLAURA study. *Ann Oncol* 2017;28(Issue suppl 10) 1 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx729.007>
56. Berghoff A.S., Preusser M. The future of targeted therapies for brain metastases. *Future Oncol* 2015;11:2315–27.
57. Venur V.A., Ahluwalia M.S. Targeted therapy in brain metastases: Ready for primetime? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e123–30. DOI: 10.14694/EDBK_100006. PMID: 27249714.