

УДК 616.24-006.6-037-085.277

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-67-74>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТОПОЗИДА У ПАЦИЕНТА С ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.В. Фатеева

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,
Россия, 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2
ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница»,
Россия, 141407, Московская область, городской округ Химки, Куркинское шоссе, д. 11

Контакты: Фатеева Анастасия Валерьевна, e-mail: ralise@bk.ru

Аннотация

Лептоменингеальное метастазирование немелкоклеточного рака легкого представляет собой редкую и сложную клиническую ситуацию. Отсутствие рандомизированных клинических исследований осложняет процесс выбора подходящих методов лечения с доказанной эффективностью для данной когорты пациентов и зачастую ставит клиницистов в затруднительное положение. В связи с этим поиск возможных потенциально эффективных вариантов лечения для пациентов с лептоменингеальными метастазами, является важным направлением. Здесь представлено описание клинического случая лечения пациента с плоскоклеточным раком легкого с применением интратекальной химиотерапии этопозидом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак легкого, лептоменингеальное метастазирование, этопозид, интратекальная химиотерапия, поражение ЦНС

Для цитирования: Фатеева А.В. Клинический случай применения интратекального введения этопозидов у пациента с лептоменингеальным метастазированием немелкоклеточного рака легкого // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 3. С. 67–74, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-67-74>.

A CLINICAL CASE OF ETOPOSIDE INTRATHECAL ADMINISTRATION IN A PATIENT WITH LEPTOMENINGIAL METASTASIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Anastasia V. Fateeva

Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Primorsky Krai, Vladivostok, 690002, Russia
Khimki Clinical Hospital, 11, Kurkinskoe highway, Moscow region, Khimki, 141407, Russia

Contacts: Fateeva Anastasia Valeryevna, e-mail: ralise@bk.ru

Annotation

Leptomeningial metastasis of non-small cell lung cancer is a rare and complex clinical case. The lack of randomized clinical trials complicates the process of choosing appropriate treatment methods with the proven efficacy for this cohort of patients and often puts clinicians in a difficult position. Therefore, the search for possible potentially effective treatment options for patients with leptomeningeal metastases is an important direction. Here is a description of a clinical case of a patient with squamous cell lung cancer treatment using intrathecal chemotherapy with etoposide.

KEYWORDS: squamous cell lung cancer, leptomeningial metastasis, etoposide, intrathecal chemotherapy, CNS lesion

For citation: Fateeva A.V. A clinical case of etoposide intrathecal administration in a patient with leptomeningial metastasis of non-small cell lung cancer // *Clinical case in oncology*. 2025. Vol. 3, No. 3. P. 67–74, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-3-67-74>.

ВВЕДЕНИЕ

До 40% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеют метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) [1]. Считается, что частота метастазов в ЦНС выше среди пациентов с онкогенными мутациями НМРЛ, чем среди пациентов с опухолями дикого типа [2]. Современные методы лечения этой подгруппы пациентов включают локальную терапию (хирургическое вмешательство, стереотаксическую радиохимию и, реже, лучевую терапию всего головного мозга), таргетную терапию, зависимую от варианта мутационного статуса НМРЛ и иммуноонкологические препараты (в виде монотерапии или комбинированной терапии).

Лептоменингеальные метастазы (ЛМ) — это распространение опухолевых клеток в лептоменингеальных оболочках и субарахноидальном пространстве. Предполагаемая частота встречаемости ЛМ составляет 3–5% при НМРЛ в целом, но возрастает до 9% у пациентов с мутациями EGFR [3]. Поскольку ЛМ могут возникать в любом участке ЦНС, их диагностика является сложной задачей и требует полного клинического обследования. При подозрении на ЛМ рекомендуется выполнение МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением [4].

В 2023 г. ESMO-EANO опубликовали рекомендации по ведению пациентов с лептоменингеальным метастазированием, в котором указано, что диагноз должен быть подтвержден наличием опухолевых клеток в ликворе или с помощью лептоменингеальной биопсии (которая выполняется редко, но может потребоваться для исключения туберкулеза или саркоидоза), тем не менее допускается постановка диагноза только на основании клинических данных и результатов МРТ [5].

Основными целями лечения ЛМ являются продление жизни и поддержание качества жизни путем отсрочки неврологического дефицита, для чего часто используется комбинированный подход к лечению [6]. Пациенты с НМРЛ и ЛМ обычно имеют неблагоприятный прогноз, медиана выживаемости которых составляет примерно 3–6 месяцев [7, 8]. Кроме того, клинические данные этой популяции ограничены, поскольку пациенты с ЛМ часто исключаются из исследований. У пациентов с ЛМ, имеющих мутации, в качестве начального лечения следует назначать таргетную терапию, для которой есть данные о внутрикраниальном контроле.

В исследовании 1-й фазы BLOOM популяция пациентов с EGFR мутациями НМРЛ и лептоменингеальными метастазами, получавшая осимертиниб в дозе 160 мг ежедневно, имела благоприятный прогноз: отношение рисков (HR) лептоменингеального происхождения составляло 62% [9].

Воздействие лучевой терапии у пациентов с ЛМ солидных опухолей было исследовано в рамках проспективного рандомизированного исследования протонной краниоспинальной терапии (КСО) в сравнении с фотонной лучевой терапией. У пациентов с НМРЛ или раком молочной железы и ЛМ, которых лечили протонным КСО, была значительно увеличена медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с теми, кто лечился фотонной лучевой терапией (7,5 против 2,3 месяца соответственно; $p < 0,001$), а также улучшилась медиана общей выживаемости (ОВ) (9,9 против 6,0 месяцев соответственно; $p = 0,029$). Однако эти данные по-прежнему трудно интерпретировать, поскольку в исследовании сравнивались две отдельные методики лучевой терапии с разными целевыми объемами, и системное лечение было прервано во время облучения.

Инtrateкальное введение химиотерапии может принести пользу некоторым пациентам [7, 10], особенно у пациентов с цитологически подтвержденным заболеванием [11], а также пациентам с EGFR-мутированным НМРЛ, у которых ингибиторы тирозинкиназ оказались неэффективными. И наоборот, у пациентов без мутаций системная химиотерапия, инtrateкальная терапия и облучение могут лишь незначительно улучшить клинические результаты [12]. Однако на этот счет существует очень мало исследований, в основном ограниченных I или II фазой.

Инtrateкальный путь введения препаратов может быть более эффективным при воздействии на циркулирующие опухолевые клетки в ликворе [11], а также при отсутствии дисфункции ликворно-кровеносного барьера, например, при диффузном лептоменингеальном или эпендимном распространении. При этом инtrateкальное введение нецелесообразно при наличии блокады оттока ликвора.

Сегодня для инtrateкального лечения ЛМ обычно используются три препарата: метотрексат, цитарабин и топотекан. Существуют различные схемы применения этих препаратов, хотя в настоящее время нет единого мнения относительно оптимальной дозы, частоты

введения или продолжительности лечения. В основном интратекальное введение цитостатиков применяется как самостоятельное лечение, и только в двух исследованиях оценивалось добавление интратекального лечения к системному лечению по сравнению с одним системным лечением, оба у больных раком молочной железы.

В первом исследовании была предпринята попытка изучить ценность добавления интратекального метотрексата к системной терапии и лучевой терапией, но оно было преждевременно закрыто [13]. В исследовании, включавшем 35 пациентов, не было выявлено различий в клиническом ответе или общей выживаемости, при этом интратекальная химиотерапия была связана с большей нейротоксичностью, связанной с лечением, по сравнению с контрольной группой (47% против 6%). Во втором исследовании приняли участие 73 пациента, и оно показало значительно более длительную медиану ВВП при интратекальном введении липосомального цитарабина в сочетании с системной терапией по сравнению с одной системной терапией 3,8 мес (95% ДИ 2,3–6,8 мес) по сравнению с 2,2 мес (95% ДИ 1,3–3,1 мес) [14]; медиана ОВ была численно выше при интратекальной терапии: 7,3 мес (95% ДИ 3,9–9,6 мес) в экспериментальной группе по сравнению с 4,0 мес (95% ДИ 2,2–6,3 мес) в контрольной группе. По частоте тяжелых нежелательных явлений не было отмечено существенной разницы между одной системной терапией и системной терапией плюс интратекальный липосомальный цитарабин, за исключением большего количества системных инфекций в экспериментальной группе; разница в сроках без симптомов заболевания и токсичности с поправкой на качество также не была существенной [14].

Интратекальное введение пеметрекседа изучалось в исследовании I/II фазы с участием 30 пациентов с ЛМ НМРЛ с мутацией EGFR. В этом исследовании 50 мг пеметрекседа сочетали с добавками витамина B₁₂ и фолиевой кислоты [16]. Лечение хорошо переносилось, и сообщалось о частоте клинического ответа в 85% случаев, значимость которого остается неопределенной.

Интратекальное введение ниволумаба было изучено в ходе исследования фазы I/II у пациентов с ЛМ меланомы (NCT03025256). В дозах 20 и 50 мг каждые 14 дней ниволумаб хорошо переносился в комбинации с системным ниволумабом [17].

Кроме того, в двух клинических исследованиях оценивалась целесообразность внутривентрикулярного введения этопозида пациентам с рецидивирующими метастатическими опухолями головного мозга, в результате было продемонстрировано, что этопозид в данной ситуации хорошо переносится без существенных побочных эффектов [18].

Токсичность препаратов при интратекальном введении различается. Например, при применении метотрексата наблюдалось больше неврологических осложнений, чем при применении топотекана [15].

Оптимальная продолжительность интратекального введения цитостатиков также недостаточно изучена. Большинство пациентов лечатся до прогрессирования или, при хорошей переносимости, в течение 1 года. При отсутствии данных соответствующих клинических исследований индивидуальные решения о продолжительности лечения должны приниматься на основе клинических симптомов, результатов МРТ и ликвора, а также переносимости лечения.

Несмотря на существующие очень ограниченные данные по интратекальной химиотерапии, для пациентов с плоскоклеточным НМРЛ и совсем нет данных о возможности применения одного из указанных препаратов. Описанный в 2015 г. клинический случай применения интратекальной химиотерапии этопозидом у пациента с метастатическим непластическим немелкоклеточным раком легкого [19] продемонстрировал его безопасность и эффективность. Это доказывает потенциальную возможность применения этопозида в качестве интратекального агента. Данный клинический случай лег в основу нашей лечебной тактики.

Описание клинического случая

В ноябре 2022 г. больному М., 62 лет установлен диагноз: ЗНО правого легкого, cT3N2M1, IV ст (метастазы в паратрахеальные лимфатические узлы, бифуркационные, метастаз в правую почку). Гистологическое заключение — плоскоклеточный рак легкого. Уровень экспрессии PD1 не исследовался в связи с малым количеством материала, полученного при биопсии. В анамнезе у пациента — длительный стаж курения, более 30 лет. Субъективно пациент предъявлял жалобы на одышку при умеренной нагрузке, сухой кашель и снижение массы тела более чем на 10 кг за последние 3 месяца.

До начала лечения пациенту были проведены комплексные обследования, включая МРТ головного мозга. Данных, свидетельствующих о поражении ЦНС, до начала лечения выявлено не было.

В качестве первой линии терапии пациенту была назначена комбинированная химио-иммунотерапии по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно + паклитаксел 200 мг/м² внутривенно + карбоплатин АУС6 внутривенно в 1-й день каждые 3 недели. С декабря 2022 по март 2023 г. было проведено 5 курсов комбинированной химио-иммунотерапии, 6-й курс не проведен в связи с гематологической токсичностью. На фоне лечения был достигнут частичный объективный ответ в виде уменьшения размеров первичной опухоли, метастазов в лимфатические узлы и метастаза в правую почку.

Лечение продолжалось до октября 2023 г. в режиме моноиммунотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели, с контролем динамики 1 раз в 3 месяца. В процессе лечения пембролизумабом нежелательные явления не регистрировались.

03.10.2023 пациент отметил возникновение слабости в левой нижней конечности, которая в дальнейшем привела к полной утрате возможности активных движений и необходимости использования ходунков при ходьбе.

09.10.2023 выполнил в частной клинике МРТ пояснично-крестцового отдела, по результату которого были описаны МР-признаки артериовенозной мальформации эпиконуса спинного мозга. Дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Дорзальная экструзия (грыжа) диска позвонка L_V/S_I. Признаки спондилоза на уровне сегментов Th₁₁–L₁, спондилоартроза на уровне сегментов Th₁₂–S₁. Умеренно выраженный инфильтративный отек подвздошно-реберной мышцы слева на уровне позвонков L_{IV}–S_{IV}.

10.10.2023 пациент не смог самостоятельно ходить. В связи с этим он был экстренно госпитализирован в нейрохирургическое отделение стационара по месту жительства. В отделении проведена люмбальная пункция. Исследование спинномозговой жидкости показало увеличение количества общего белка до 6, на предмет наличия злокачественных клеток не исследовалась.

За время пребывания в стационаре состояние пациента ухудшалось за счет прогрессирования пареза нижних конечностей и нарастания болевого синдрома. С противоболевой целью пациенту назначался промедол.

С учетом онкологического анамнеза специалистами нейрохирургического отделения была проведена консультация с онкологом, в следствие чего пациенту было выполнено МРТ головного мозга, грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника, в результате которых выявлено лептоменингеальное метастазирование на уровне позвонков Th_{IX}–S_I (рис. 1): на уровне позвонков Th_{IX}–S_I определяется неравномерное линейное накопление контрастного препарата по ходу твердой мозговой оболочки (ТМО), многочисленные солидные образования тканевой интенсивности МР-сигнала по контурам спинного мозга, корешкам конского хоста, размерами до 0,8×0,6 см (наибольший по заднему контуру конуса спинного мозга). Спинной мозг прослеживается до уровня тела позвонка L_I, имеет обычную конфигурацию, ширину и однородную структуру — признаков отека, утолщения спинного мозга не отмечается.



Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с лептоменингеальными метастазами до начала лечения (октябрь 2023 г.)
Fig. 1. MRI of the lumbosacral spine with leptomeningeal metastases before treatment (October 2023)

С учетом полученных данных пациент был госпитализирован для продолжения лечения в стационар онкологического профиля.

Ввиду отсутствия каких-либо стандартных вариантов лечения плоскоклеточного НМРЛ с ЛМ в рамках консилиума рассматривался вариант КСО или системной терапии второй линии доцетакселом. В ходе обсуждения была также выдвинута гипотеза о вероятной эффективности интратекального введения метотрексата. Однако позже, с учетом результатов лечения интратекальным этопозидом, описанных Min Jae Park, было принято решение о попытке проведения внутривенной системной химиотерапии по схеме: этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в 1-й день в сочетании с интратекальным введением этопозида в 3-й день внутривенной инфузии этопозида.

Данный подход отличается от тактики, описанной Min Jae Park. В отличие от нас, Min Jae Park применял интратекальное введение метотрексата в первой линии терапии, однако эффекта этот подход не дал. Во второй линии терапии применялось интратекальное введение этопозида в качестве самостоятельного варианта лечения в течение 19 нед, которое привело к значительному улучшению состояния пациента и купированию неврологического дефицита. В последующем пациент был переведен на монотерапию гемцитабином, однако вследствие прогрессирования заболевания за счет метастазирования в печень он погиб. Мы предположили, что отсутствие системного лечения одновременно с интратекальной химиотерапией привело к прогрессированию заболевания, а одновременное применение этопозида внутривенно и интратекально, вероятно, может повысить эффективность лечения.

Перед началом лечения пациент подписал информированное добровольное согласие на данный вариант лечения.

Интратекальный этопозид вводился согласно описанной Min Jae Park схеме: флакон объемом 5 мл, содержащий 100 мг этопозида, разбавлялся 0,9% раствором натрия хлорида до конечной концентрации 0,2 мг на мл.

Затем пациенту в положении на боку проводилась люмбальная пункция с предварительным забором 5 мл ликвора. Приготовленный раствор объемом 5 мл, содержащий этопозид в дозе 1 мг, вводился нейрохирургом в течение 2 минут. Лечение проводилось 1 раз в 3 недели, в последний день введения этопозида.

В процессе лечения, практически сразу после первого курса, было отмечено полное купирование болевого синдрома, кроме того, пациент, ранее пребывающий только в лежачем состоянии, смог сесть. После второго курса частично купировано чувство онемения до уровня колена в левой нижней конечности, появилась чувствительность от бедра до колена, в правой конечности отмечено увеличение объема подвижности.

В ноябре и декабре 2023 г. при проведении контрольной оценки динамики не выявлено признаков прогрессирования заболевания, отмечено продолжающееся уменьшение размеров первичной опухоли, размеров бифуркационных метастазов, а также размера метастаза в правую почку.

По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 2) отмечена стабилизация лептоменингеальных метастазов: на уровне позвонков Th_{IX}–S_I сохранялось



Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с лептоменингеальными метастазами после 2 курсов лечения (декабрь 2023 г.)

Fig. 2. MRI of the lumbosacral spine with leptomeningeal metastases after 2 courses of treatment (December 2023)

неравномерное линейное накопление контрастного препарата по ходу ТМО, многочисленные солидные образования тканевой интенсивности МР-сигнала по контурам спинного мозга, корешкам конского хвоста, размерами до 0,7×0,4 см (ранее до 0,8×0,6 см).

С учетом полученных данных принято решение о продолжении лечения по прежней схеме, до 6 курсов терапии. Однако в ходе лечения у пациента регистрировалась гематологическая токсичность в виде эпизодов неосложненной нейтропении, тромбоцитопении и анемии, вплоть до тяжелой степени требующей проведения гемотрансфузии. Дозы этопозида и цисплатина редуцировались. Однако после 5-го курса было принято решение об отмене лечения в связи с тромбоцитопенией тяжелой степени.

При этом на контрольной МРТ от февраля 2024 г. выявлена выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров лептоменингеального метастазирования: на уровне позвонков Th₁₂–S₁ сохранялось менее выраженное неравномерное линейное накопление контрастного препарата по ходу ТМО, немногочисленные солидные образования тканевой интенсивности МР-сигнала по контурам спинного мозга, корешкам конского хвоста, размерами до 0,45×0,2 см (ранее до 0,7×0,4 см). В динамике определялось уменьшение размеров и потеря визуализации части ранее определяемых очагов патологического накопления контрастного вещества в оболочках спинного мозга, а также в области корешков конского хвоста. Визуализировались немногочисленные более мелкие очаги с менее выраженной фиксацией КВ. Новых очагов на уровне сканирования не выявлено (рис. 3).

В процессе лечения пациенту проводилась реабилитация, вследствие чего у него значительно улучшились двигательные функции нижних конечностей, пациент самостоятельно научился пересаживаться с кровати на кресло и стоять на ногах.

С учетом достигнутого эффекта проведены консультации с радиотерапевтами НМИЦ, в результате которых было принято решение о проведении краниоспинального облучения в режиме РОД 1,8 Гр, 20 фракций, 34 изоГр. После предварительной предлучевой подготовки с 26.03.2024 пациенту начата лучевая терапия. После завершения КСО планировалось оставить пациента под динамическим наблюдением, без проведения последующего системного лечения.

Однако в процессе лечения у пациента развился острый коронарный синдром, вследствие чего наступил летальный исход менее чем через 1 месяц после начала лучевой терапии.



Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с лептоменингеальными метастазами после 5 курсов лечения (февраль 2024 г.)

Fig. 3. MRI of the lumbosacral spine with leptomeningeal metastases after 5 courses of treatment (February 2024)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, что интратекальное введение этопозида является безопасным. Сами по себе этопозид и карбоплатин плохо проникают в спинномозговую жидкость, поэтому можно утверждать, что интратекальное введение этопозида является эффективным вариантом лечения лептоменингеальных метастазов. Комбинация этопозида и карбоплатина, как известно, является стандартом лечения мелкоклеточного рака легкого, несмотря на то, что до 2000 года этот режим исследовался и применялся, в том числе, и у пациентов с НМРЛ. Исследование Eastern Cooperative Oncology Group, опубликованное в 2000 г.,

в котором провели прямое сравнение между комбинациями паклитаксела/платины и этопозида/платины, продемонстрировало преимущество выживаемости в пользу паклитаксела с платиной, что на тот момент привело к изменению стандартов лечения НМРЛ III–IV стадии [20]. И сегодня при метастатическом НМРЛ данный режим не применяется в рутинной практике. Однако логика применения данного режима в качестве системного компонента была основана, в том числе, и на результатах лечения, описанного Min Jae Park [19], где у пациента, на наш взгляд, прогрессирование наступило в большей степени в связи с отсутствием системной химиотерапии. Мы не знаем, каким было бы взаимодействие таксанов или пембролизумаба с интратекальным этопозидом, а также не были уверены, что без системной терапии у пациента не наступило бы прогрессирование (хоть и известно, что у пациентов, получавших иммуноонкологические препараты, даже

после отмены лечения может сохраняться длительный ответ), поэтому такой комбинированный подход к лечению оказался нам оптимальным и логичным. В результате данного подхода у пациента не выявлялось признаков прогрессирования заболевания на протяжении всего лечения, более того, наш подход исключил еженедельные введения этопозида и тем не менее даже при введениях 1 раз в 3 недели необходимый эффект воздействия на ЛМ был достигнут.

На примере данного клинического случая также возникает вопрос о необходимости проведения дальнейшего КСО с учетом полученного эффекта. Ответа на этот вопрос у нас пока нет. Также мы пока не знаем, можно было бы продолжать больному проводить только интратекальную химиотерапию без внутривенного введения цитостатиков, с учетом гематологической токсичности, или целесообразно было бы вернуть пациента на пембролизумаб.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., Redig A.J., Lin N.U., Lee E.Q. et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study // *NeuroOncol.* 2017. Vol. 19. P. 1511–1521. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>.
2. Kang Y., Jin Y., Li Q., Yuan X. Advances in lung cancer driver genes associated with brain metastasis // *Front Oncol.* 2020. Vol. 10606300. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.606300>.
3. Wang B., Guo H., Xu H., Yu H., Chen Y., Zhao G. Research progress and challenges in the treatment of central nervous system metastasis of non-small cell lung cancer // *Cells.* 2021. Vol. 10. P. 2620 <https://doi.org/10.3390/cells10102620>.
4. Pellerino A., Internò V., Muscolino E., Mo F., Bruno F., Pronello E. et al. Leptomeningeal metastases from non-small cell lung cancer: State of the art and recent advances // *J.Cancer Metastasis Treat.* 2020. Vol. 6, No. 41. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2020.80>.
5. Le Rhun E., Weller M., van den Bent M., Brandsma D., Furtner J., Ruda R. et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *ESMO Open.* 2023. Vol. 8101624. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101624>.
6. Le Rhun E., Preusser M., van den Bent M., Andratschke N., Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases // *ESMO Open.* 2019. Vol. 4. e000507.
7. Gwak H.S., Joo J., Kim S., Yoo H., Shin S.H., Han J.Y. et al. Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2013. Vol. 8. P. 599–605. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318287c943>.
8. Riess J.W., Nagpal S., Iv M., Zeineh M., Gubens M.A., Ramchandran K. et al. Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era // *Clin. Lung Cancer.* 2014. Vol. 15. P. 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.12.009>.
9. Yang J.C., Kim S.W., Kim D.W., Lee J.S., Cho B.C., Ahn J.S. et al. Osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer and leptomeningeal metastases: The BLOOM Study // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. P. 538–547. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00457>.
10. Lee S.J., Lee J.I., 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. Vol. 8. P. 185–191. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182773f21>.
11. Le Rhun E., Devos P., Weller J., Seystahl K., Mo F., Compter A. et al. Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors // *NeuroOncol.* 2021. Vol. 23. P. 1100–1112. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa29>.

12. Alexander M., Lin E., Cheng H. Leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer: optimal systemic management in NSCLC with and without driver mutations // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020. Vol. 21. P. 72. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00759-3>.
13. Boogerd W., van den Bent M.J., Koehler P.J. et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study // *Eur. J. Cancer.* 2004. Vol. 40. P. 2726–2733.
14. Le Rhun E., Wallet J., Mailliez A. et al. Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer // *NeuroOncol.* 2020. Vol. 22. P. 524–538.
15. Grossman S.A. Finkelstein D.M. Ruckdeschel J.C. et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thioteпа in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. P. 561–569.
16. Fan C., Zhao Q., Li L. et al. Efficacy and safety of intrathecal pemetrexed combined with dexamethasone for treating tyrosine kinase inhibitor-failed leptomeningeal metastases from EGFR-mutant NSCLC—a prospective, open-label, single-arm phase 1/2 clinical trial (unique identifier: ChiCTR1800016615) // *J. Thorac. Oncol.* 2021. Vol. 16. P. 1359–1368.
17. Glitza Oliva I.C., Ferguson S.D., Bassett R. et al. Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results // *Nat. Med.* 2023. Vol. 29. P. 898–905.
18. Fleischhack G., Reif S., Hasan C. et al. Feasibility of intraventricular administration of etoposide in patients with metastatic brain tumours // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84, No. 11. P. 1453–1459.
19. Min Jae Park Prolonged Response of Meningeal Carcinomatosis from Non-small Cell Lung Cancer to Salvage Intrathecal Etoposide Subsequent to Failure of First-Line Methotrexate: A Case Report and Literature Review // *Am. J. Case Rep.* 2015. Vol. 16. P. 224–227. Published online 2015 Apr 16. doi: 10.12659/AJCR.894061.
20. Bonomi Ph. et al. Comparison of Survival and Quality of Life in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Two Dose Levels of Paclitaxel Combined With Cisplatin Versus Etoposide With Cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, No. 3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.3.623>.

ORCID автора / ORCID of author:**А. В. Фатеева / A. V. Fateeva**<https://orcid.org/0000-0001-9413-367X>**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interests:** the author declare no conflict of interest.**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила / Received to the editor: 22.08.2025 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 15.09.2025 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 17.05.2025 г.