

Химио- и таргетная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, Е.А. Москвина

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

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

Результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы (РМЖ) с метастазами в головном мозге. Наилучшие результаты в отношении показателей выживаемости достигнуты в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге и с гиперэкспрессией HER2. В настоящее время продолжаются исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных РМЖ с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной и лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в головном мозге, химиотерапия, лекарственная терапия

Chemo- and target therapy of patients with breast cancer with metastatic brain lesions

D.R. Naskhletashvili, V.A. Gorbunova, E.A. Moskvina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia

Results of studies performed have shown high efficiency of drug therapy for treatment of patients with breast cancer (BC) with brain metastases. The best results regarding survival rate have been achieved for treatment of BC patients with brain metastases and HER2 hyperexpression. At present, studies are performed regarding examination of new anticancer drugs and their use in combination with radiotherapy for treatment of BC patients with brain metastases. It is necessary to perform studies of efficiency of various schemes of drug therapy depending on biological properties of the primary tumor. The issue of sequence of application of drug therapy and radiotherapy for metastatic brain lesions also remains actual.

Key words: breast cancer, brain metastases, chemotherapy, drug therapy

Метастазы в головном мозге выявляются у 10–20 % больных раком молочной железы (РМЖ). В общей группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга РМЖ занимает 2-е место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируются в 30 % случаев. У больных РМЖ метастазы в мозге редко (в 1 % случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза РМЖ до манифестации метастазов в головном мозге составляет в среднем 34 мес [7]. Отмечаются различия в отдельных группах больных РМЖ. Так, при HER2/neu-положительном РМЖ интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 мес, при HER2/neu-отрицательном – 48 мес. Метастазы РМЖ в головном мозге ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Риск поражения ЦНС выше у больных с отрицательным гормоно-рецепторным статусом, у молодых женщин в пременопаузе и часто сочетается с метастатическим поражением легких и печени. У больных дис-

семинированным РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43 %. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молочной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головном мозге [4, 6, 10, 14, 17, 24, 28, 29].

Лучевая терапия (ЛТ) на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до СОД 30 Гр). ЛТ снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства пациентов (60 %) удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование ЛТ позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 мес (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больного (по шкале

Карновского или шкале ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов [5, 16, 26].

Учитывая низкие результаты выживаемости, проводятся исследования по изучению различных химиопрепаратов и схем комбинированной химиотерапии (ХТ) у больных с метастазами РМЖ в головном мозге.

Так, исследования комбинированных режимов ХТ у больных РМЖ с метастазами в головном мозге показали высокую эффективность в группе ранее нелеченных пациенток, не получавших ранее ЛТ на область головного мозга. Объективный эффект 43–59 % достигается при использовании различных режимов полиХТ: 5-фторурацил + преднизолон; 5-фторурацил + преднизолон + метотрексат + винкристин; доксорубин + циклофосфан. Одногодичная выживаемость составила 31 % [22, 23].

Комбинация цисплатина и этопозиды изучалась в 2 исследованиях по II фазе у 78 больных с метастазами РМЖ в головном мозге. Зарегистрировано 12 полных регрессий, 21 частичная регрессия. Средняя продолжительность жизни больных составила 31–58 нед [9, 12].

С. Oberhoff et al. изучали эффективность топотекана при метастатическом поражении головного мозга у больных РМЖ. Режим лечения топотеканом был следующим: 1,5 мг/м²/сут внутривенно 1–5-й дни, каждые 3 нед. В исследование было включено 24 больных. Все пациентки ранее получали химиотерапевтическое лечение. У 1 (4,2 %) больной была зарегистрирована полная регрессия в головном мозге, у 5 (20,8 %) – частичная регрессия, у 5 (20,8 %) – стабилизация. Таким образом, объективный эффект в головном мозге был отмечен у 25 % больных, а контроль роста опухоли – у 45,8 %. Медиана выживаемости больных составила 6,25 мес. Основным видом токсичности была гематологическая [21].

При изучении в монорежиме и в комбинации с винорелбином темозоломид не показал эффективность в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Лучше были результаты исследований, в которых темозоломид изучался в комбинации с цисплатином и капецитабином. При изучении комбинированной ХТ с включением темозоломида и цисплатина было достигнуто 6 частичных регрессий в головном мозге (40 %) у 15 больных РМЖ [8]. Комбинация темозоломида и капецитабина, изучавшаяся у 24 ранее леченных больных РМЖ с метастазами в головном мозге, позволила достичь 1 (4 %) полной регрессии и 3 (12 %) частичных регрессий в головном мозге (Rivera et al., 2006).

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным РМЖ. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе больных варьирует, по различным данным, от 15 до 47 %. В 4 исследовательских центрах описаны клинические

случаи эффективности ХТ капецитабином в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. У 4 больных были зарегистрированы частичные регрессии в головном мозге [11, 15, 25, 27].

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» изучалась эффективность различных схем ХТ у больных с метастазами РМЖ в головном мозге. При ХТ метастазов РМЖ в головном мозге из 34 пациенток объективный эффект (полная + частичная ремиссия) достигнут у 18 (52,9 %) больных. В зависимости от различных схем ХТ эффект составил 30–62 %, в том числе при применении схем с антрациклинами (CAF, AC) среди 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62 %) пациенток (у 2 – полная регрессия, у 14 – частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 мес. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали ХТ [1].

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» также изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с ЛТ при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид – 75 мг/м² внутрь 1–14-й дни + ЛТ на область головного мозга (разовая очаговая доза = 3 Гр, СОД = 30 Гр). В исследование было включено 17 больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Объективный эффект в головном мозге достигнут у 13 (76,5 %) больных, включая 2 (11,8 %) полные регрессии. При этом следует отметить низкий контроль экстракраниальных проявлений опухолевого процесса (метастазов в других органах). Так, из 11 больных с метастазами в других органах в 5 случаях отмечено прогрессирование болезни, а в 6 случаях кратковременные стабилизации (продолжительностью менее 6 мес). Поэтому при назначении ХТ, включая темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению [13, 20].

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2007 г. начато исследование эффективности моноХТ пероральным препаратом капецитабин, а также его комбинации с ЛТ в группе больных диссеминированным РМЖ с метастатическим поражением головного мозга. В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й дни, каждые 3 нед. Лечение проводилось до признаков прогрессирования заболевания. У 13 больных определялся единичный метастаз в головном мозге, у 9 – 2–4 метастаза, у 8 пациенток – более 4 метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение головного мозга, у 21 пациентки имелись также экстракраниальные метастазы. Частичный эффект в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 (30 %) пациенток, стабилизация – у 20 (66,6 %), прогрессирование – у 1 (3,3 %). Медиана вре-

мени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 мес, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 мес. Следует отметить, что большинство пациенток получали ЛТ на область головного мозга после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала I—II степени.

В группе комбинированной терапии из 30 пациенток лечение проводилось по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. СОД на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась ХТ капецитабином по схеме 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й дни каждые 3 нед. У 13 (43,3 %) больных отмечалось изолированное поражение головного мозга, у 17 (56,6 %) больных метастазы в головном мозге сочетались с экстракраниальными проявлениями. У 8 (26,7 %) пациенток определялся 1 метастаз в головном мозге, у 4 (13,3 %) больных церебральные метастазы сочетались также с поражением оболочек головного мозга. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 (13 %) пациенток, частичный эффект — у 18 (60 %), стабилизация — у 7 (23 %), прогрессирование — у 1 (3 %). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 мес, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 мес. У 4 больных с поражением оболочек полный эффект зарегистрирован у 1 пациентки, частичный эффект — у 2, стабилизация — у 1. Переносимость в большинстве случаев была удовлетворительной. Гематологическая токсичность III—IV степени наблюдалась у 6 (20 %) пациенток (чаще тромбоцитопении). Негематологическая токсичность III—IV степени — у 2 пациенток (общая слабость, астения).

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» проводилось исследование по изучению эффективности ХТ по схеме гемцитабин + цисплатин у больных РМЖ с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин — 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин — 50 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни. Курсы ХТ проводились каждые 3—4 нед. В исследование включено 30 больных РМЖ. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 40 до 58 лет). Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл — у 22 пациентов, 2 балла — у 8. Все больные ранее получали 1—3 линии ХТ. Из 30 пациентов 24 ранее проводилась ЛТ на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. Четырнадцать пациентам ранее выполнялось нейрохирургическое лечение (по клиническим показаниям) по поводу метастазов в головном мозге. У 4 больных,

включенных в исследование, было изолированное поражение головного мозга, в 26 случаях метастазы в головном мозге сочетались с метастазами в других органах. В 4 (13,3 %) случаях по данным компьютерной томографии/МРТ головного мозга с контрастным усилением достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 (7,7 %) случаях из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 (40,0 %) больных достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 (30,8 %) случаях — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 (40,0 %) случаях отмечена стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 12 (46,1 %) — стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 мес. Медиана общей выживаемости составила 10 мес, однолетняя выживаемость — 46,7 % [19].

Отдельную группу пациентов составляют больные РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адьювантную терапию трастузумабом (Герцептин). Это связано в том числе с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии HER2/neu [4, 6, 10, 23, 24]. В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR и HER2 тирозинкиназы, препарата лапатиниб (Тайверб), у больных с резистентностью к трастузумабу. Двойной ингибитор EGFR и HER2 тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в головном мозге и гиперэкспрессией HER2/neu. Lin et al. описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительно — более 16 нед у 34 больных РМЖ [17].

У больных с гиперэкспрессией HER2/neu в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб. В исследовании LANDSCAPE [Bachelot T.D., J Clin Oncol 2011, abstr. 509] было включено 43 больных. Объективный эффект (полная регрессия + частичная регрессия) в головном мозге был достигнут у 66 % (у 21 — > 80 % уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект в экстракраниальных метастазах составил 44 %. Медиана времени до прогрессирования — 5,5 мес. Медиана времени до проведения ЛТ составила 7,8 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес.

В другом исследовании (R. Bartsch et al., J Clin Oncol 2011;29: abstr. 597) были представлены данные по сравнению эффективности различных режимов лечения больных с метастазами в головном мозге при гиперэкспрессии HER2/neu. В исследование было

включено 80 больных. Медиана выживаемости была следующей: в группе больных, получавших только ЛТ, — 3 мес, в группе больных, получавших ЛТ и ХТ, — 9 мес, в группе больных, получавших ЛТ, ХТ и трастузумаб, — 13 мес. Наилучшие результаты достигнуты в группе больных, получавших ЛТ, ХТ и комбинированную таргетную терапию (трастузумаб + лапатиниб). В этой группе пациентов медиана выживаемости не достигнута, а медиана времени наблюдения превысила 2 года.

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 23 больным РМЖ с гиперэкспрессией HER2/неи и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. Семи больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась ЛТ на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 (8,7 %) случаях достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 (39,1 %) случаях — частичная регрессия, в 10 (43,5 %) случаях — стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 (36,4 %) частичные регрессии и 6 (54,5 %) стабилизаций. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 мес. Медиана общей выживаемости составила 16 мес. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без ЛТ на область головного мозга. Достигнуто 2 (12,5 %) полных регрессии, 6 (37,5 %) частичных регрессий и 6 (37,5 %) стабилизаций в головном мозге [2, 3, 18].

В ряде исследований было показано увеличение продолжительности жизни больных, которым в случае прогрессирования болезни на фоне таргетной терапии трастузумабом проводилась смена режима ХТ, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Так, в одном из исследований [Kirsch D.G. et al., 2005] было показано, что общая выживаемость больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головном мозге на фоне терапии трастузумабом составила 22,4 мес, в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом — 9,4 мес ($p = 0,0002$).

По данным ретроспективных исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые ранее получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов, по сравнению с пациентками, не получавшими трастузумаб, — 19 мес против 7 мес ($p < 0,001$). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в голов-

ной мозг позволяет значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 до 7,8 мес ($p < 0,006$).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головном мозге, составляет 13,6 мес, по сравнению с 4 мес — для пациенток, которые завершили получение трастузумаба после выявления метастазов в головной мозг ($p < 0,001$) (I. Park et al., 2008).

Результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головном мозге, кроме того, увеличивает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головном мозге.

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 9 больным РМЖ с гиперэкспрессией HER2/неи и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. Все больные ранее уже получали трастузумаб, до прогрессирования болезни в виде метастазов в головном мозге. Четырём пациенткам из 9 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась ЛТ на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 (22,2 %) случаях зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 (44,4 %) — частичная регрессия, в 2 (22,2 %) — стабилизация.

При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 (25 %) частичные регрессии и 6 (75 %) стабилизаций. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 мес. Медиана общей выживаемости составила 15,5 мес. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без ЛТ на область головного мозга. Достигнуты 2 частичные регрессии и 2 стабилизации в головном мозге [2, 3, 18].

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных РМЖ с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжают исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с ЛТ в лечении больных РМЖ с метастатическим поражением мозга. Необходимо проведение исследований эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от биологических свойств первичной опухоли. Остается также актуальным вопрос о последовательности применения лекарственной терапии и ЛТ при метастатическом поражении головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насхлеташвили Д.Р. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Современные возможности консервативного лечения больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого с метастазами в головной мозг. М., 2002. 36 с. [Naskhletashvili D.R. Modern possibilities of conservative treatment of patients with breast cancer and small cell lung cancer with brain metastases. Author's abstract of the thesis of a candidate of medical sciences. Moscow, 2002. 36 p. (In Russ.)]
2. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бежашев А.Х., Москвина Е.А. Таргетная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Мат. Мультидисциплинарного форума по лечению рака молочной железы, Санкт-Петербург, 24–25 октября 2013 г., абстр., с. 33. [Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bekyashev A.Kh., Moskvina E.A. Target therapy in complex treatment of patients with breast cancer with hyper expression of Her-2/neu and brain metastases. Materials of the Multidisciplinary Forum for Treatment of Breast Cancer, St. Petersburg, October 24 to 25, 2013, abstr., p. 33. (In Russ.)]
3. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Вопросы онкологии 2013;3(59):347–51. [Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Moskvina E.A. Modern capabilities of the target therapy in complex treatment of patients with breast cancer with hyper expression of Her-2/neu and brain metastases. *Voprosy Onkologii = Oncology Issues* 2013;3(59):347–51. (In Russ.)]
4. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
5. Bezjak A., Adam J., Barton R. et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:487–96.
6. Burstein H.J., Lieberman G., Slamon D.J. et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 2005;16:1772–7.
7. Chang E.L., Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003;8(5):398–410.
8. Christodoulou C., Bafaloukos D., Linardou H. et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. *J Neurooncol* 2005;71:61–5.
9. Cocconi G., Lottici R., Bisagni G. et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990;8:327–34.
10. De la Monte S.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am J Med* 1984;76:11–7.
11. Fabi A., Vidiri A., Ferretti G. et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with capecitabine: Another arrow at the bow? *Cancer Invest* 2006;24:466–8.
12. Franciosi V., Cocconi G., Michiara M. et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999;85:1599–605.
13. Gorbounova V.A., Bychkov M.B., Michina Z.P., Naskhletashvili D.R. Temozolomide in patients with brain metastases. 16th International Congress of Anti-Cancer Treatment (01–04/02/2005, Paris, France). Abstract book, p. 306.
14. Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:37 (abstr. 147).
15. Hikino H., Yamada T., Johbara K. et al. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. *Breast* 2006;15:97–9.
16. Khuntia D., Brown P., Li J. et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295–304.
17. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608–17.
18. Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M. et al. Targeted therapy (lapatinib and/or trastuzumab) and capecitabine in breast cancer (BC) patients with Her-2/neu overexpression and brain metastases (BM). EORTC-EANO-ESMO conference 2013 on trends in Central Nervous System Malignancies, Prague, 22–23 March 2013, abstr. 164 (+ poster p. 164).
19. Naskhletashvili D.R., Gorbunova V.A., Bychkov M.B. et al. Gemcitabine plus cisplatin in patients with heavily pretreated breast cancer with brain metastases. *J Clin Oncol* 2010;28:7s (suppl; abstr. 1125).
20. Naskhletashvili D.R., Gorbunova V., Bychkov M. et al. The role of temozolomide for patients with metastatic brain disease. Abstracts from the 9th meeting of the European Association of Neuro-Oncology, Maastricht, the Netherlands, September 16–19, 2010, p. 57–58.
21. Oberhoff C., Kieback D.G., Wurstein R. et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie* 2001;24:256–60.
22. Rosner D., Flower A., Lane W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:508a.
23. Rosner D., Nemoto T., Lane W.W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832–9.
24. Samaan N.A., Buzdar A.U., Aldinger K.A. et al. Estrogen receptor: a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1981;47:554–60.
25. Siegelmann-Danieli N., Stein M., Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. *Isr Med Assoc J* 2003;5:833–4.
26. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003869.
27. Wang M.L., Yung W.K., Royce M.E. et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:421–4.
28. Wardley A.M., Danson S., Clayton A.J. et al. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:61a (abstr. 241).
29. Weitzen R., Zach L., Kaufman B. et al. High incidence of brain metastasis in patients on trastuzumab for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:316 (abstr. 1936).