

Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга

Г.А. Дашян¹, В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Т.Ю. Семиглазова¹, Э.Э. Топузов², Р.М. Палтуев¹, К.Ю. Зернов¹, В.С. Аполлонова¹, С.С. Ерещенко¹, А.В. Петрова¹, Е.К. Жильцова¹, О.А. Иванова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Гарик Альбертович Дашян dgarik@mail.ru

При прогрессировании HER-2-положительного рака молочной железы метастазы в головной мозг выявляются у 25–35 % больных. Сочетание химиотерапии с анти-HER-2-терапией повышает выживаемость даже после развития метастазов в головной мозг благодаря улучшению контроля системного заболевания. В статье представлены результаты исследований, обосновывающие использование таргетных анти-HER-2-препаратов, а также инновационного препарата T-DM1 при метастатическом поражении головного мозга.

Ключевые слова: HER-2-положительный рак молочной железы, метастазы в центральную нервную систему, T-DM1

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51

Role of targeted therapy in the treatment of HER-2-positive breast cancer brain metastases

G.A. Dashyan¹, V.F. Semiglazov¹, P.V. Krivorot'ko¹, T.Yu. Semiglazova¹, E.E. Topuzov², R.M. Paltuev¹, K.Yu. Zernov¹, V.S. Apollonova¹, S.S. Ereshchenko¹, A.V. Petrova¹, E.K. Zhil'tsova¹, O.A. Ivanova¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Brain metastases are detectable in 25–35 % of patients with progressive HER-2-positive breast cancer. Even after spreading metastases into the brain, chemotherapy in combination with anti-HER-2 therapy improves survival due to better control of the systemic disease. The paper presents the results of investigations substantiating the use of anti-HER-2 targeting agents, as well as the innovative agent T-DM1 to treat brain metastases.

Key words: HER-2-positive breast cancer, central nervous system metastases, T-DM1

После рака легких 2-й наиболее частой причиной метастазов в головной мозг (ГМ) является рак молочной железы (РМЖ), метастазирование при котором наблюдается в 10–16 % случаев [1]. Еще у 10 % больных происходит бессимптомное метастазирование, что подтверждается данными аутопсии [2]. В последние годы отмечается более частое выявление метастазов в ГМ, что, вероятно, связано с более длительной выживаемостью больных, получающих современные эффективные методы лечения, а также с применением более чувствительных методов визуализации.

Развитие метастазов в ГМ представляет собой сложный процесс, предполагающий инвазию клеток РМЖ в окружающие ткани и сосуды, циркуляцию

по кровеносной системе, последующую колонизацию и рост в паренхиме ГМ [3, 4]. При РМЖ этот процесс занимает в среднем 32 мес от первоначального выявления заболевания, что больше, чем при других злокачественных опухолях [5].

У 2/3 пациентов на момент выявления поражения центральной нервной системы (ЦНС) метастазы имеют множественный характер, и обычно они расположены случайно, что может приводить к любым неврологическим проявлениям и симптомам. Основные клинические проявления включают головную боль, поведенческие и когнитивные изменения, а также афазию, трудности при ходьбе, очаговую симптоматику в зависимости от локализации метастатических очагов и эпилептические припадки.

Тем не менее 20 % церебральных метастазов остаются бессимптомными [6]. Наиболее эффективным методом их обнаружения является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием (гадолиний). Методика обладает большей чувствительностью, чем контрастная компьютерная томография (КТ). Примерно у 20 % больных с 1 очагом метастатического поражения по данным КТ при обследовании с помощью МРТ регистрируются множественные метастазы в ГМ [7].

Предыдущие исследования выявили подгруппы пациентов, имеющих повышенный риск развития метастазов в ГМ: с HER-2-положительным (HER-2⁺) и трижды негативным подтипами РМЖ [8–11]. При этом более половины больных HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ГМ живут относительно долго [12]. Метастазирование в ГМ у пациентов с РМЖ является катастрофическим событием, предсказывающим плохой прогноз; медиана выживаемости, несмотря на лечение, колеблется от 2 до 25,3 мес [13, 14]. Кроме того, метастазы данной локализации являются основной причиной прогрессирующих неврологических расстройств, приводящих к снижению качества жизни [15]. С появлением более совершенных системных методов лечения метастазы в ГМ стали представлять растущую клиническую проблему. Это особенно актуально для пациентов с HER-2⁺ РМЖ, у которых такие метастазы могут возникнуть в условиях контролируемого экстракраниального заболевания [16]. Варианты лечения больных РМЖ с метастазами в ГМ ограничены и включают хирургические вмешательства, тотальное облучение ГМ, стереотаксическую радиохимию, химиотерапию и лечение таргетными препаратами [17, 18].

Включение таргетных анти-HER-2-препаратов в стандарты лечения больных с HER-2⁺ метастатическим РМЖ привело к ощутимому улучшению системного контроля и увеличению общей выживаемости (ОВ) [19–21]. К сожалению, прогресс системных видов терапии этих пациентов сопровождается увеличением частоты выявления метастазов в ГМ, что в настоящее время представляет собой серьезную проблему [12]. Анализ проведенных исследований показывает, что у 28–43 % больных, получавших трастузумаб, развиваются метастазы в ГМ [22, 23].

Более длительный эффективный контроль системного заболевания благодаря анти-HER-2-терапии выявил способность клеток HER-2⁺ РМЖ обсеменять паренхиму ГМ и приводить к развитию в нем метастазов. Большинство химиотерапевтических препаратов, как и таргетных анти-HER-2-препаратов, не проникают через интактный гематоэнцефалический барьер или выкачиваются из ЦНС транспортной системой гликопротеина Р, в связи с чем они не могут достичь достаточного терапевтического уровня для элимина-

ции метастатических клеток [1]. Например, у больных без метастазов в ГМ соотношение трастузумаба в плазме крови и в спинномозговой жидкости составляет > 300:1 [24, 25]. Однако рост опухоли в ГМ, а также последствия нейрохирургических вмешательств и облучения мозга могут нарушить гематоэнцефалический барьер и «открыть» доступ для системных препаратов в опухоль. Эта концепция была подтверждена в ряде исследований [26, 27]. Кроме того, несколько клинических исследований показали, что сочетание химиотерапии с трастузумабом повышает выживаемость даже после развития метастазов в ГМ [28, 29]. Это преимущество, как предполагают, в основном обусловлено улучшением контроля системного заболевания [30].

Одним из хорошо изученных препаратов для лечения HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ГМ является лапатиниб – малая молекула с потенциальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. При оценке частоты ответа метастазов в ГМ у ранее леченных больных лапатиниб в монотерапии показал эффективность в пределах от 2,6 до 6,0 % [31, 32]. При добавлении капецитабина частота ответа возрастала до 20–33 % [33–36]. Самая высокая эффективность наблюдалась у ранее не леченных больных: частота объективного ответа при сочетании лапатиниба и капецитабина достигала 65,9 % с медианой времени до прогрессирования 5,5 мес и 1-годовой выживаемостью > 70 % [37]. Эта комбинация препаратов также показала снижение до 6 % частоты метастазирования в ГМ в качестве первого очага прогрессирования, а комбинация капецитабина с трастузумабом – до 2 % ($p = 0,045$) [38].

Эффективность лапатиниба для предотвращения метастазов в ГМ дополнительно была изучена в исследовании CEREBEL, где больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ без метастазов в ЦНС были рандомизированы на таргетную терапию лапатинибом или трастузумабом в комбинации с капецитабином. Первичной конечной точкой была частота развития метастазов в ЦНС в качестве первого очага метастазирования. Исследование было досрочно прекращено из-за отсутствия разницы между группами по частоте метастазирования в ЦНС (3 % в группе лапатиниба и 5 % в группе трастузумаба; $p = 0,36$), однако ОВ и выживаемость без прогрессирования были лучше в группе «трастузумаб + капецитабин». Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,6 мес в группе «лапатиниб + капецитабин» и 8,1 мес в группе «трастузумаб + капецитабин» (относительный риск (ОР) 1,30; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,64; $p = 0,021$) [39]. Несмотря на относительно низкую частоту метастазирования в ЦНС в ходе исследования, необходимо отметить, что 4,7 % всех обследованных пациентов были исключены на этапе отбора из-за выявления бессимптомных метастазов в ГМ.

Заслуживает внимания исследование израильской службы здравоохранения «Клалит» — самой крупной организации в Израиле, обслуживающей более 4 млн человек, что составляет 53 % от общей численности населения страны. В рамках исследования оценивали эффективность продолженной терапии трастузумабом (ПТТ) после прогрессирования в 1-й линии и лапатинибом во 2-й линии. Оба препарата с января 2010 г. в Израиле доступны больным в рамках государственных программ [40].

С помощью компьютерных баз данных «Клалит» были идентифицированы больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ, которые в период с 1 января 2010 г. по 31 августа 2013 г. после прогрессирования в 1-й линии, включавшей трастузумаб, во 2-й линии анти-HER-2-терапии получили лапатиниб или ПТТ. Датой закрытия базы для сбора данных о лечении больных и результатах было 31 июля 2014 г.

Первичной конечной точкой исследования была оценка ОВ, определяемая как интервал между началом 2-й линии анти-HER-2-терапии и смертью. Также благодаря базе данных «Клалит» были получены следующие сведения: возраст больных, индекс Charlson по сопутствующим заболеваниям [41, 42], информация о ранее проведенной противоопухолевой терапии и дата смерти. Во всех случаях исследователи смогли получить полные данные по всем вышеперечисленным переменным. К сожалению, в базе отсутствовали информация об общем состоянии больных, морфологии опухоли, экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, результаты КТ и других инструментальных обследований. Однако гормональный статус опухоли можно было с высокой достоверностью определить косвенно по информации о проведенной гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, которые бесплатно обеспечиваются государством.

В общей сложности в соответствии с критериями отбора в исследование были включены 157 больных, из которых 64 получили лапатиниб и 93 — ПТТ. Изучаемые группы были сбалансированы по большинству переменных, за исключением большей доли пациентов, получивших трастузумаб в адьювантном режиме, в группе лапатиниба (29,7 % против 16,1 %; $p = 0,043$) и большего числа больных с метастазами в ГМ на момент включения в группу лапатиниба (32,8 % против 10,8 %; $p = 0,001$). Медиана наблюдения составила 16 мес. Все 64 пациента из группы лапатиниба также получали капецитабин, из них 58 (91 %) — в течение всего срока терапии лапатинибом. В группе ПТТ 74 (80 %) больных одновременно с трастузумабом получили химиотерапию (винорельбин — 43,0 %, паклитаксел — 22,6 %, доцетаксел — 2,2 %, гемцитабин — 4,3 %, 5-фторурацил + цисплатин — 1,1 %, капецитабин — 6,5 %), а 19 (20 %) — гормональную терапию (летрозол — 9,6 %, анастрозол — 3,2 %, эксеместан — 5,4 %, фулвестрант — 2,2 %).

Было зарегистрировано 87 случаев смерти: 44 (68,8 %) в группе лапатиниба и 43 (46,2 %) в группе ПТТ. Медиана ОВ составила 13 мес для группы лапатиниба (95 % ДИ 9,5–16,5) и 31 мес для группы ПТТ (95 % ДИ 20,6–41,4). При многомерном анализе ОВ скорректированный ОР составил 0,63 (95 % ДИ 0,40–0,99; $p = 0,045$) в пользу ПТТ. Гормональное лечение (на любой стадии заболевания) было ассоциировано со значительно лучшими результатами ОВ (ОР 0,54; $p = 0,006$).

Это ретроспективное когортное исследование HER-2⁺ метастатического РМЖ показало значительно лучшие результаты выживаемости в группе больных, получивших ПТТ, а не лапатиниб [40].

Недавно К.А. Gelmon и соавт. сообщили окончательные результаты исследования III фазы, сравнивающей комбинированную терапию трастузумабом и лапатинибом с таксанами в 1-й линии при HER-2⁺ метастатическом РМЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась выше в группе комбинированной терапии с трастузумабом (11,3 мес против 9,0 мес; ОР 1,37; $p = 0,001$), и наблюдалась тенденция к улучшению ОВ в этой группе [43].

Кадсила (трастузумаб эмтанзин, T-DM1) — новый препарат для лечения HER-2⁺ РМЖ, являющийся конъюгатом антитела и химиопрепарата. Он содержит моноклональное антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим препаратом с помощью синтетического мостика. T-DM1 состоит из 3 компонентов: трастузумаба, микротубулярного ингибитора DM1 (производное мейтанзина) и стабильного тиоэфирного связывающего агента МСС (4-[N-малеимидометил] циклогексан-1-карбоксилат). С каждой молекулой трастузумаба в среднем конъюгировано 3,5 молекулы DM1.

Кадсила действует следующим образом: когда препарат достигает HER-2⁺ опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER-2-рецептором, происходит высвобождение цитотоксического агента внутрь опухолевой клетки.

Таким образом, Кадсила характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2⁺ опухолевые клетки. Препарат обладает двойным противоопухолевым эффектом: анти-HER-2, опосредованным трастузумабом, и цитотоксическим за счет селективного транспорта мощного антимиотического агента DM1 в цитоплазму опухолевой клетки. Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая ее токсичность [44, 45].

Как было показано в исследовании EMILIA, T-DM1 улучшает показатели ОВ по сравнению с комбинацией лапатиниба и капецитабина у больных с ранее леченным HER-2⁺ метастатическим РМЖ [46]. Недавно проведенный ретроспективный анализ это-

го исследования с акцентом на больных, исходно имеющих метастазы в ЦНС, показал, что скорость прогрессирования в ЦНС в группах была схожей, однако медиана ОВ была значительно выше в группе Т-DM1 (26,8 мес против 12,9 мес; $p = 0,008$) [47].

Аналогичные результаты были зарегистрированы в исследовании CLEOPATRA, где больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ на 1-й линии терапии имели значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости и ОВ в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» по сравнению с группой «плацебо + трастузумаб + доцетаксел» [19]. Анализ частоты и времени развития метастазов в ЦНС в качестве первого очага прогрессирования показал, что заболеваемость была сходной между 2 группами, однако время до развития метастазов в ЦНС было значительно больше в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» – 15 мес по сравнению с 11,9 мес в контрольной группе ($p = 0,0049$) [48].

В совокупности данные исследований EMILIA и CLEOPATRA подчеркивают важность системного контроля заболевания для улучшения ОВ у пациентов с метастазами в ГМ.

В 2014 г. были представлены результаты австрийского исследования, проведенного R. Bartsch и соавт., с участием 9 больных HER-2⁺ РМЖ с метастатическим поражением ГМ (средний возраст 55 лет). Все пациенты предварительно получили лечение трастузумабом, из них 5 (55,6 %) также получили лапатиниб, а 2 (22,2 %) – пертузумаб [49].

В рамках исследования 2 бессимптомных больных получили Т-DM1 в качестве терапии 1-й линии, а остальным препарат был назначен из-за прогрессирования в ЦНС после предварительного местного лечения. Т-DM1 вводили каждые 3 нед в дозе 3,6 мг/кг. Контрольные МРТ-исследования проводили каждые 12 нед или при подозрении на прогрессирование.

Медиана наблюдения составила 6 мес, медиана выживаемости без метастазов в ГМ – 11 мес. Семь пациентов (2 получающих Т-DM1 в 1-й линии и 5 – после прогрессирования на предшествующей терапии) были доступны для оценки ответа. У 3 (42,9 %) из них был достигнут частичный регресс; у 1 пациента с прогрессированием после локальной терапии на фоне введения Т-DM1 в течение 10 мес сохранялась стабилизация заболевания; еще у 1 стабилизация сохранялась в течение 5 мес. У 2 больных после тотального облучения ГМ отмечалось прогрессирование заболевания.

Это проспективное исследование в очередной раз подтвердило необходимость проведения системной терапии при HER-2⁺ РМЖ с поражением ГМ. И, не-

смотря на то, что схема «лапатиниб + капецитабин» является стандартом лечения, применение Т-DM1 показывает большую клиническую эффективность в крупных клинических исследованиях EMILIA и THERESA.

При множественных метастазах в ГМ, что встречается в большинстве случаев поражения ЦНС при РМЖ, лучшим вариантом лечения является тотальное или ограниченное облучение ГМ. Хирургическое лечение показано больным с единичными метастазами, доступными для удаления. В последние годы активно развивается стереотаксическая радиохirurgия [50].

Побочные эффекты, связанные с облучением ЦНС, разнообразны: головная боль, судороги, алопеция, усталость, кожная сыпь, тошнота и рвота в начале терапии. В поздние сроки могут наблюдаться атаксия, недержание мочи, когнитивные нарушения, ухудшение памяти и др. Ответ на лечение достигается почти в 60 % случаев, что сопровождается увеличением выживаемости в среднем от 3 до 6 мес, а также относительным улучшением качества жизни. Однако до сих пор нет консенсуса по оптимальной дозе терапии, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Для определения оптимальной схемы назначения таргетных анти-HER-2-препаратов и лучевой терапии в 2014 г. стартовало исследование I фазы BIRTH, оценивающее комплексную терапию с применением Т-DM1 и тотального облучения ГМ у больных с HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ЦНС. Набор больных планируется завершить в марте 2017 г. [51]. В рамках данного исследования будет изучено 4 режима терапии: Т-DM1 в комбинации с тотальным облучением ГМ; Т-DM1 в течение тотального облучения ГМ и после него; тотальное облучение ГМ до терапии Т-DM1; Т-DM1 до тотального облучения ГМ.

Заключение

Хотя системная терапия HER-2⁺ РМЖ с метастатическим поражением ЦНС с применением таргетных препаратов (например, трастузумаба или лапатиниба) показала некоторую эффективность, доступные в арсенале онколога варианты лечения таких пациентов остаются ограниченными. Результаты клинических исследований новых таргетных анти-HER-2-препаратов у больных с метастатическим поражением ГМ демонстрируют существенное увеличение ОВ при хорошей переносимости терапии, что еще раз подчеркивает обоснованность использования пертузумаба в комбинации с трастузумабом и Т-DM1 в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608–17.
2. Arslan C., Dizdar O., Altundag K. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1089–100.
3. Weil R.J., Palmieri D.C., Bronder J.L. et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005;167(4):913–20.
4. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–84.
5. Leone J.P., Lee A.V., Brufsky A.M. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. *Cancer Med* 2015;4(7):989–94.
6. Devriendt D., Levivier M., Hilderbrand J. Treatment of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Mol Med* 2006;505–23.
7. Wadasadawala T., Gupta S., Bagul V., Patil N. Brain metastases from breast cancer: management approach. *J Cancer Res Ther* 2007;3(3):157–65.
8. Gabos Z., Sinha R., Hanson J. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5658–63.
9. Tham Y.L., Sexton K., Kramer R. et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107(4):696–704.
10. Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17(6):935–44.
11. Nam B.H., Kim S.Y., Han H.S. et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):R20.
12. Aversa C., Rossi V., Geuna E. et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast* 2014;23(5):623–8.
13. Lee S.S., Ahn J.H., Kim M.K. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):523–30.
14. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D. et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2111–7.
15. Klos K.J., O'Neill B.P. Brain metastases. *Neurologist* 2004;10(1):31–46.
16. Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19(7):1242–8.
17. Gil-Gil M.J., Martinez-Garcia M., Sierra A. et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol* 2014;16(5):436–46.
18. Niwinska A., Pogoda K., Murawska M., Niwinski P. Factors influencing survival in patients with breast cancer and single or solitary brain metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):635–42.
19. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34.
20. Goss P.E., Qi S., Josse R.G. et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004;34(3):384–92.
21. Goss P.E., Qi S., Cheung A.M. et al. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5717–23.
22. Clayton A.J., Danson S., Jolly S. et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(4):639–43.
23. 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(12):2972–7.
24. Pestalozzi B.C., Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2349–51.
25. Stemmler H.J., Heinemann V. Central nervous system metastases in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a treatment challenge. *Oncology* 2008;13(7):739–50.
26. Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G. et al. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):586–92.
27. Tamura K., Kurihara H., Yonemori K. et al. ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med* 2013;54(11):1869–75.
28. Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S. et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4834–43.
29. Yap Y.S., Cornelio G.H., Devi B.C. et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer* 2012;107(7):1075–82.
30. Park Y.H., Park M.J., Ji S.H. et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009;100(6):894–900.
31. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1993–9.
32. Lin N.U., Dieras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1452–9.
33. Sutherland S., Ashley S., Miles D. et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102(6):995–1002.
34. Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22(3):625–30.
35. Iwata H., Narabayashi M., Ito Y. et al. A phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-overexpressing breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy: subset analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2013;18(4):621–8.
36. Ro J., Park S., Kim S. et al. Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: an open-label expanded access study in Korea. *BMC Cancer* 2012;12:322.
37. Bachelot T., Romieu G., Campone M. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):64–71.
38. Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533–43.
39. Pivot X., Manikhas A., Zurawski B. et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic

breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1564–73.

40. Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Feldhamer I. et al. Second-line treatment of Her2-positive metastatic breast cancer: trastuzumab beyond progression or lapatinib? A population based cohort study. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0138229.
41. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613–9.
42. Klabunde C.N., Potosky A.L., Legler J.M., Warren J.L. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol* 2000;53(12):1258–67.
43. Gelmon K.A., Boyle F., Kaufman B. et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor

2-positive advanced breast cancer: Final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1574–83.

44. Baron J.M., Boster B.L., Barnett C.M. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21(2):132–42.
45. Boyraz B., Sendur M.A., Aksoy S. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013;29(4):405–14.
46. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91.
47. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients

- with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26(1):113–9.
48. Swain S.M., Baselga J., Miles D. et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014;25(6):1116–21.
49. Bartsch R., Berghoff A.S., Vogl U. et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv122.
50. Santos A.J., Franco C.M., Borges L.R. et al. Met stases cerebrais. *Rev Neurociências* 2001;9(1):20–6.
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135159>.