

Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., ГОРБУНОВА В. А., МОСКВИНА Е. А., БЕКЯШЕВ А. Х., КАРАХАН В. Б., МИХИНА З. П., МЕДВЕДЕВ С. В.
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», Москва, 2014 год

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем лекарственной терапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге.

При применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге (полные и частичные регрессии) зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (ранее нелеченные больные). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев.

В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Частичный эффект в головном мозге зарегистрирован у 9 пациенток (30%). Медиана выживаемости составила 15,1 месяца.

В группе комбинированной терапии (капецитабин + лучевая терапия) из 30 пациентов полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект — у 18 (60%). Медиана выживаемости составила 22 месяца.

Проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у 30 больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге, ранее получавших I–III линии химиотерапии и лучевую терапию на область головного мозга. В 4 случаях (13,3%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге. Медиана общей выживаемости составила 10 мес.

23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + лапатиниб. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) — частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) — стабилизация болезни. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев.

9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга проводилась терапия по схеме капецитабин + трастузумаб. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) — частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) — стабилизация. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность лекарственной терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге.

Ключевые слова: Рак молочной железы, метастазы в головном мозге, лекарственная терапия.

Контактная информация:

Насхлеташвили Давид Романович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейрохирургического (онкологического) ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», Россия, город Москва, Каширское шоссе д. 23, почтовый индекс 115478, моб. телефон — +7 (925) 517–66–53, раб. телефон — +7 (499) 324–22–84 добав. 5589, факс — +7 (499) 324–93–84, E-mail — nas-david@yandex.ru

Метастазы в головном мозге выявляются у 10–20% больных раком молочной железы. В общей группе больных с метастатическим поражением головного мозга рак молочной железы занимает второе место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируются в 30% случаев. У больных раком молочной железы (РМЖ) метастазы в мозге редко (в 1% случаев) выявляются синхронно с первичной опухолью молочной железы. Интервал от установления диагноза рака молочной железы до манифестации метастазов в головном мозге составляет в среднем 34 месяца. (7). Отмечаются различия в отдельных группах больных раком молочной железы. Так, при Her-2/neu-положительном раке молоч-

ной железы интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 месяц, при Her-2/neu-отрицательном — 48 месяцев. 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 диссеминированным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu риск метастазирования в головной мозг достигает 28–43%. В большинстве исследований не установлено взаимосвязи между размером первичной опухоли молоч-

ной железы, числом пораженных регионарных лимфатических узлов и частотой метастазов в головном мозге (4, 6, 10, 14, 17, 24, 28, 29).

Лучевая терапия 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 35 Гр (или 10 фракций по 3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 30 Гр). Лучевая терапия снижает неврологический дефицит, зависимость от стероидов. У большинства больных (60%) удается достичь объективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование лучевой терапии позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 месяцев (больные, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,0 месяцев. 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 у больных с метастазами РМЖ в головном мозге.

Так, исследования комбинированных режимов химиотерапии у больных РМЖ с метастазами в головном мозге показали высокую эффективность в группе ранее нелеченых пациентов, не получавших ранее лучевой терапии на область головного мозга. Объективный эффект 43%–59% достигается при использовании различных режимов полихимиотерапии: 5-фторурацил + преднизолон; 5-фторурацил + преднизолон + метотрексат + винкристин; доксорубин + циклофосфан. Одногодичная выживаемость составила 31% (22, 23).

Комбинация цисплатина и этопозиды изучалась в двух 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 недель (9, 12).

Oberhoff C. с соавт. изучали эффективность топотекана при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы. Режим лечения топотеканом был следующим: 1,5 мг/м²/сутки внутривенно 1–5 дни, каждые 3 недели. В исследование было включено 24 больных. Все больные ранее получали химиотерапевтическое лечение. У 1 больной (4,2%) 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 (КРО) — у 45,8%. Медиана выживаемости больных составила 6,25 мес. Основным видом токсичности была гематологическая (21).

При изучении в монорежиме и в комбинации с винорельбином 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 химиотерапии с включением темозоломида и цисплатина было достигнуто 6 частичных регрессий в головном мозге (40%) у 15 больных РМЖ (8). Комбинация темозоломида и ка-

пецитабина, изучавшаяся у 24 ранее леченых больных РМЖ с метастазами в головном мозге, позволила достичь 1 полной регрессии (4%) и 3 частичных регрессий (12%) в головном мозге (Rivera с соавт., 2006 г.).

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным раком молочной железы. 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 химиотерапии 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 РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН изучалась эффективность различных схем химиотерапии у больных с метастазами рака молочной железы в головном мозге. При химиотерапии метастазов рака молочной железы в головном мозге у 34 пациенток объективный эффект (полная + частичная ремиссия) достигнут у 18 больных (52,9%). В зависимости от различных схем химиотерапии эффект составил 30–62%, в том числе, при применении схем с антрациклинами (CAF, AC) у 26 больных объективный эффект в мозге зарегистрирован у 16 (62%) пациенток (у 2 — полная регрессия, у 14 — частичная регрессия). Медиана выживаемости больных составила 12 месяцев. Большинство больных в группе с антрациклинами ранее не получали химиотерапию (1).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН также изучалась эффективность химиолучевой терапии по схеме: темозоломид в сочетании с лучевой терапией при лечении метастатических опухолей головного мозга. Схема лечения: темозоломид — 75 мг/м² внутрь 1–14 дни + лучевая терапия на область головного мозга (РОД=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 больных (76,5%), включая 2 полные регрессии (11,8%). 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 месяцев). Поэтому при назначении химиотерапии, включающей темозоломид, необходимо учитывать чувствительность первичной опухоли к лечению (13, 20).

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2007 году начато исследование эффективности монокимиотерапии пероральным препаратом капецитабин, а также его комбинации с лучевой терапией в группе больных диссеминированным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек) капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сутки внутрь с 1 по 14 дни, каждые 3 недели. Лечение проводилось до признаков прогрессирования заболевания. У 13 больных определялся единственный метастаз в головном мозге, у 9 больных — 2–4 метастаза, у 8 больных — более 4-х метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение головного мозга, у 21 пациентки имелись также экстракраниальные метастазы. Частич-

ный эффект в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 пациенток (30%), стабилизация — у 20 пациенток (66,6%), прогрессирование — у 1 пациентки (3,3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 15,1 месяца. Следует отметить, что большинство пациенток получали лучевую терапию на область головного мозга, после оценки эффективности капецитабина. Переносимость лечения удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала 1–2 ст.

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилось по следующей схеме: облучение всего головного мозга +/- локальное облучение очагов. Суммарная очаговая доза на весь головной мозг составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м²/сут внутрь с 1 по 14 дни каждые 3 недели. У 13 (43,3%) больных отмечались 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%) пациенток церебральные метастазы сочетались также с поражением оболочек головного мозга. При оценке эффективности полный эффект в головном мозге зарегистрирован у 4 пациенток (13%), частичный эффект — у 18 (60%), стабилизация — 7 (23%), прогрессирование — 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 15,3 месяца, а медиана времени до прогрессирования экстракраниально — 8,2 мес. Медиана выживаемости составила 22 месяца. 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 3–4 ст. наблюдалась у 6 (20%) пациенток (чаще тромбоцитопении). Негематологическая токсичность 3–4 ст. — у 2 пациенток (общая слабость, астения).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводилось исследование по изучению эффективности химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин у больных раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Схема лечения следующая: гемцитабин — 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни + цисплатин — 50 мг/м² внутривенно в 1 и 8 дни. Курсы химиотерапии проводились каждые 3–4 недели. В исследование включено 30 больных раком молочной железы. 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 I–III линии химиотерапии. 24 пациентам из 30 ранее проводилась лучевая терапия на область головного мозга в связи с метастатическим поражением головного мозга. 14 пациентам ранее проводилось 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 случаях (13,3%) по данным КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге. В 2 случаях (7,7%) из 28 отмечена полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 12 больных (40,0%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге и в 8 случаях (30,8%) — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 12 случаях (40,0%) 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 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. Одногодичная выживаемость больных составила 46,7% (19).

Отдельную группу пациентов составляют больных РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли. Многие исследования указывают на высокую вероятность метастатического поражения головного мозга у этой группы больных, несмотря на проводимую адъювантную терапию трастузумабом (герцептин). Это связано, в том числе, с низкой способностью трастузумаба проникать через гематоэнцефалический барьер и агрессивным течением заболевания при гиперэкспрессии Her-2/neu (4, 6, 10, 23, 24). В последние годы проводятся исследования по изучению ингибитора EGFR и Her-2 тирозин киназы, препарата лапатиниб (тайверб), у больных с резистентностью к трастузумабу. Двойной ингибитор EGFR и HER-2 тирозинкиназы лапатиниб показал умеренную активность в исследовании по фазе II у больных с рецидивами метастазов в головном мозге и гиперэкспрессией Her-2/neu. Lin с соавторами описали 2 частичные регрессии, 6 минимальных эффектов и 5 стабилизаций в головном мозге длительностью более 16 недель у 34 больных раком молочной железы (17).

У больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб. В исследование LANDSCAPE (Bachelot TD, J Clin Oncol. 2011., abstr 509) было включено 43 больных. Объективный эффект (ПР+ЧР) 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 лучевой терапии составила 7,8 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес.

В другом исследовании (R. Bartsch с соавт., J Clin Oncol 29: 2011, abstr 597) было представлены данные по сравнению эффективности различных режимов лечения больных с метастазами в головном мозге при гиперэкспрессии Her-2/neu. В исследование было включено 80 больных. Медиана выживаемости была следующей: в группе больных, получавших только лучевую терапию — 3 месяца, в группе больных, получавших лучевую терапию и химиотерапию — 9 месяцев, в группе больных, получавших лучевую терапию, химиотерапию и трастузумаб — 13 месяцев. Наилучшие результаты достигнуты в группе больных получавших лучевую терапию, химиотерапию и комбинированную таргетную терапию (трастузумаб + лапатиниб). В этой группе пациентов меди-

ана выживаемости не достигнута, а медиана времени наблюдения превысила 2 года.

В отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 23 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu 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. 7 больным из 23 одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + лапатиниб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 11 больных из 23 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (8,7%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 9 случаях (39,1%) — частичная регрессия, в 10 случаях (43,5%) — стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 11 больных из 23) зарегистрировано 4 частичные регрессии (36,4%) и 6 стабилизаций (54,5%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 16 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + лапатиниб), без лучевой терапии на область головного мозга. Достигнуто 2 полных регрессии (12,5%), 6 частичных регрессий (37,5%) и 6 стабилизаций (37,5%) 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 химиотерапии, но трастузумаб при этом продолжал применяться в комбинированной терапии.

Так, в одном из исследований (Kirsch D. G. с соавт., 2005 г.) было показано, что общая выживаемость больных раком молочной железы 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 пациентами, не получавшими трастузумаб — 19 мес. против 7 мес. ($p<0,001$). Продолжение лечения трастузумабом и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времен до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес. 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 больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг ($p<0,001$) (Park I. с соавт., 2008 г.).

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 отделении нейрохирургическом (онкологическом) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 9 больным раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu 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 больным из девяти одновременно с лекарственной терапией (капецитабин + трастузумаб) проводилась лучевая терапия на область головного мозга. У 8 больных из 9 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 2 случаях (22,2%) зарегистрирована полная регрессия метастазов в головном мозге, в 4 случаях (44,4%) — частичная регрессия, в 2 случаях (22,2%) — стабилизация. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 8 больных из 9) зарегистрировано 2 частичные регрессии (25%) и 6 стабилизаций (75%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 11 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 15,5 месяцев. Отдельно проведен анализ эффективности в группе из 5 больных, которым проводилась только лекарственная терапия (капецитабин + трастузумаб), без лучевой терапии 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 раком молочной железы с метастазами в головном мозге. В настоящее время продолжаются исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, а также их комбинированного применения в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком молочной железы 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 лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Литература:

1. Насхлеташвили Д.Р. Автореферат по теме кандидатской диссертации: «Современные возможности консервативного лечения больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого с метастазами в головной мозг». 2002 год, 36 страниц.
2. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекяшев 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. Материалы мультидисциплинарного форума по лечению рака молочной железы, Санкт-Петербург, 24–25 октября 2013 года, абстракт, стр. 33.

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, № 3, 2013 год, том 59, стр. 347–351.
4. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al: Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 97: 2972–2977, 2003 (иностранный источник).
 5. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 487–496 (иностранный источник).
 6. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ 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; 16:1772–1777 (иностранный источник).
 7. Chang E., Lob S. Diagnosis and Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *The Oncologist* 2003, Vol. 8, No. 5, 398–410 (иностранный источник).
 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: 61–65 (иностранный источник).
 9. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990;8:327–334 (иностранный источник).
 10. De la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am J Med* 76:11–17, 1984 (иностранный источник).
 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: 466–468 (иностранный источник).
 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: 1599–1605 (иностранный источник).
 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 г., Париж, Франция). Abstract book, стр. 306 (иностранный источник).
 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* 22:37, 2003 (abstr 147) (иностранный источник).
 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: 97–99 (иностранный источник).
 16. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1295–1304 (иностранный источник).
 17. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608–3617 (иностранный источник).
 18. Naskhletashvili D., Gorbounova V., Bychkov M., Bekyashev A., Karakhan V., Aleshin V., Moskvina E., Markovich A., Michina Z., Medvedev S. 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, abstract 164 (+ poster P.164) (иностранный источник).
 19. Naskhletashvili D. R. Gorbunova V. A., Bychkov M. B., Chmutin G. E., Karahan V. B., Alosin V. A., Moskvina E. A. Gemcitabine plus cisplatin in patients with heavily pretreated breast cancer with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1125) (иностранный источник).
 20. Naskhletashvili D. R. Gorbunova V., Bychkov M., Rzaev D., Chmutin G., Karahan V., Alosin V., Michina Z., Alieva S., Moskvina E. 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 (иностранный источник).
 21. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstein R et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: Results of a pilot study. *Onkologie* 2001; 24: 256–260 (иностранный источник).
 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 (иностранный источник).
 23. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832–839 (иностранный источник).
 24. Samaan NA, Buzdar AU, Aldinger KA, et al: Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 47:554–560, 1981 (иностранный источник).
 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: 833–834 (иностранный источник).
 26. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD003869 (иностранный источник).
 27. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:421–424 (иностранный источник).
 28. Wardley AM, Danson S, Clayton AJ, 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* 21:61a, 2002 (abstr 241) (иностранный источник).
 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* 21:316, 2002 (abstr 1936) (иностранный источник).