

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34



# Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге

Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>, С.М. Шарашенидзе<sup>1</sup>, С.Н. Керимова<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>, А.Ю. Малыгин<sup>1</sup>, Г.А. Дашян<sup>1</sup>, Р.М. Палтуев<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,3</sup>, П.В. Криворотко<sup>1,2</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Татьяна Юрьевна Семиглазова [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru)

В статье рассматриваются современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы (HER2+ РМЖ) с метастазами в головном мозге (МГМ).

Пациенты с HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ, а также химиотерапевта для решения вопроса о системной лекарственной терапии. Локальное лечение больных HER2+ РМЖ с МГМ включает хирургическое лечение и/или лучевую терапию. Применение же таргетной анти-HER2 терапии меняет «биологию» заболевания с агрессивной на вялотекущую (индолентную). В проспективном исследовании KAMILLA была впервые продемонстрирована клинически значимая противоопухолевая активность трастузумаба эмтанзина как у больных HER2+ РМЖ с МГМ, ранее получавших лучевую терапию, так и у пациентов без лучевой терапии в анамнезе, что позволяет предполагать обоснованность дальнейшего применения трастузумаба эмтанзина у данной категории больных. Противоопухолевая активность трастузумаба эмтанзина у больных HER2+ РМЖ с МГМ была подтверждена и на доклинических моделях. Несмотря на схожий характер распределения препарата в тканях, трастузумаб эмтанзин, в отличие от трастузумаба, значительно замедлял рост метастазов, вызывая индукцию апоптоза в моделях HER2+ РМЖ с МГМ у мышей.

**Ключевые слова:** HER2+ рак молочной железы, метастазы в головном мозге, T-DM1, трастузумаб эмтанзин, анти-HER2 терапия

**Для цитирования:** Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Керимова С.Н. и др. и др. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):27–34. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34.

## Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases

T. Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>, S. M. Sharashenidze<sup>1</sup>, S. N. Kerimova<sup>1</sup>, V. V. Klimenko<sup>1</sup>, A. Yu. Malygin<sup>1</sup>, G. A. Dashyan<sup>1</sup>, R. M. Paltuev<sup>1</sup>, V. V. Semiglazov<sup>1,3</sup>, P. V. Krivorotko<sup>1,2</sup>, S. N. Novikov<sup>1</sup>, V. F. Semiglazov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

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

<sup>3</sup>I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Tatyana Yuryevna Semiglazova [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru)

The article discusses modern approaches in the treatment of HER2-positive breast cancer (BC) with brain metastases (BM).

The patients are subject to multidisciplinary, comprehensive and biologically – oriented treatment, with the involvement of a neurosurgeon and a radiation therapist to make a decision considering local treatment of BM, as well as a clinical oncologist to choose systemic drug therapy. Local treatment of HER2+ BC with BM patients includes surgical treatment and/or radiotherapy. Use of targeted anti-HER2 therapy changes “biology” of the disease from aggressive to indolent.

In the prospective KAMILLA trial, clinically significant antitumor activity of trastuzumab emtansine was found for the first time both in patients with HER2+ BC with BM, who were previously treated with radiotherapy, and without radiotherapy in the anamnesis, which suggests the validity of further use of trastuzumab emtansine in this category of patients.

The antitumor activity of trastuzumab emtansine in patients with HER2+ BC with BM was also confirmed in pre-clinical models. Despite the similar drug distribution in the tissues, trastuzumab emtansine, in contrast to trastuzumab, significantly slowed the growth of metastases, causing the induction of apoptosis in HER2+ BC models with BM in mice.

**Key words:** HER2-positive breast cancer, brain metastases, T-DM1, trastuzumab emtansine, anti-HER2 therapy

**For citation:** Semiglazova T.Yu., Sharashenidze S.M., Kerimova S.N. et al. Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой причиной метастатического поражения головного мозга (МГМ) после рака легких [1]. Риск развития МГМ при РМЖ, по данным разных исследований, достигает 10–30 % [1, 2]. Обращает на себя внимание тот факт, что МГМ ассоциировано с агрессивным течением заболевания (однолетняя выживаемость больных не превышает 20 %) [3]. Главными факторами риска развития МГМ являются молодой возраст больных (до 40 лет), наличие активных экстракраниальных метастазов, распространенная стадия заболевания, HER2+ и трижды негативный молекулярно-биологические подтипы РМЖ, наличие герминальной мутации в генах *BRCA1/2* и низкая степень дифференцировки опухоли [4–6].

В сравнении с другими подтипами РМЖ при HER2+ метастатическом РМЖ (мРМЖ) значительно чаще наблюдается МГМ (до 50 %, согласно данным аутопсии), которое примерно в 10 % случаев является бессимптомным и не диагностируется прижизненно [7, 8]. Согласно ретроспективному анализу данных 4118 больных РМЖ с МГМ, медиана общей выживаемости (ОВ) при HER2+ мРМЖ была выше, чем при других биологических подтипах РМЖ. Медиана ОВ при истинном HER2+ РМЖ составляла 13,1 мес, при трижды позитивном – 18,9 мес, при трижды негативном – 4,4 мес и при гормоноположительном HER2– РМЖ – 7,1 мес [9].

Риск поражения центральной нервной системы (ЦНС) у больных РМЖ значительно варьирует в зависимости от стадии заболевания. Среди пациентов с ранней стадией РМЖ менее чем у 3 % развивается МГМ [10, 11], а симптоматически проявляющееся МГМ диагностируется у 10–16 % пациентов с мРМЖ [10, 12].

Причина интракраниального прогрессирования заключается в том, что метастатические клетки инфильтрируют ткань мозга сквозь эндотелиальные клетки вследствие высокой тропности HER2+ мРМЖ к метастазированию в ЦНС (теория «почвы и зерна»), не разрушая гематоэнцефалический барьер [13]. При этом в лечении больных HER2+ РМЖ с МГМ важно отметить следующее:

- наличие МГМ означает, что гематоэнцефалический барьер утратил способность в полной мере выполнять барьерную функцию и стал более проницаем [14–18];
- имеющиеся в настоящее время сведения об ограниченной интракраниальной активности таргетных анти-HER2 препаратов, которые достигают ЦНС в субоптимальных дозах;
- больные HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ и химиотерапевта для решения вопроса о системной лекарственной терапии.

## Локальные методы лечения

Ключевым в лечении больных с МГМ является мультидисциплинарный подход с привлечением различных специалистов: радиотерапевта и нейрохирурга для решения вопроса о локальном лечении, химиотерапевта для решения вопроса о проведении системной лекарственной терапии [19, 20].

Тактика лечения пациентов с РМЖ с МГМ определяется с учетом следующих наиболее значимых факторов: размера, локализации МГМ и количества метастазов; общего соматического статуса; возраста

и коморбидности пациента; наличия экстракраниальных метастазов (висцерального криза) и контроля над ними; неврологической симптоматики; резервов для дальнейшего лечения (см. рисунок).

Локальное лечение больных с МГМ может включать хирургическое лечение, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и/или радиохирургическое лечение (РХЛ) [19, 21, 22].

Хирургический метод лечения наиболее часто применяется при удовлетворительном соматическом статусе пациента и наличии нескольких очагов или крупных очагов ( $\geq 3$  см) в головном мозге (ГМ), сопровождающихся неврологической симптоматикой. Для улучшения контроля над интракраниальными очагами после хирургического лечения может проводиться ОВГМ или стереотаксическая лучевая терапия.

В исследовании R.A. Patchell и соавт. у пациентов с единичным МГМ послеоперационное ОВГМ снижало риск рецидива как в области первичного хирургического лечения (10 % против 46 %,  $p < 0,001$ ), так и в остальной части ГМ (14 % против 37 %,  $p < 0,01$ ) по сравнению с только хирургическим лечением [23]. Однако ОВ была сопоставима в группе ОВГМ и контрольной группе. Кроме того, при применении ОВГМ возникали нейрокогнитивные побочные эффекты и отмечалось снижение качества жизни пациентов.

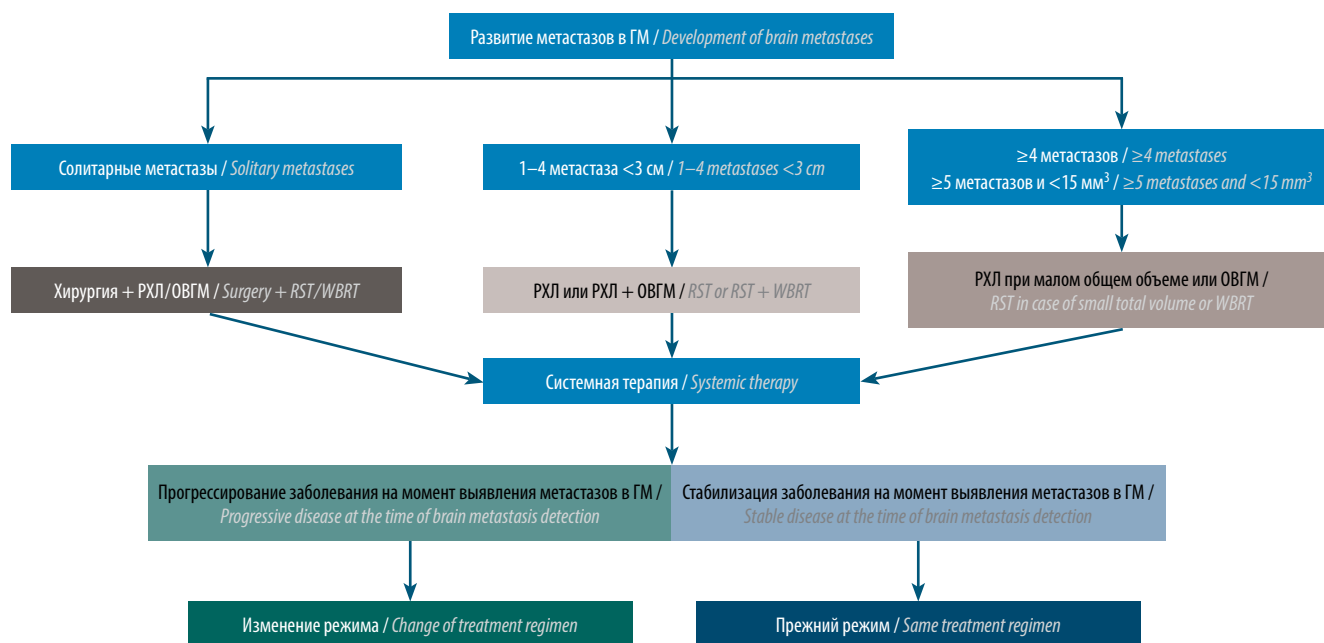
Согласно исследованию EORTC 22952–26001, ОВГМ в объеме 30 Гр/10 фракций, проведенное в течение 6 нед после операции, снижало риск рецидива в ГМ в последующие 2 года в области первичного хирур-

гического лечения (27 % против 59 %,  $p < 0,001$ ), а также риск развития новых очагов (23 % против 42 %,  $p = 0,008$ ) [24].

С целью снижения неврологической токсичности, ассоциированной с ОВГМ, все чаще предпочтение отдается послеоперационному РХЛ. Согласно рандомизированному исследованию P.D. Brown и соавт., ОВГМ после хирургической резекции было ассоциировано с более частым снижением когнитивных функций, чем РХЛ (85 % против 52 %,  $p < 0,00031$ ), при отсутствии значимого различия в ОВ [25], что подтверждает целесообразность выполнения РХЛ после хирургического лечения, а не ОВГМ.

Для пациентов, имеющих несколько очагов МГМ и не являющихся кандидатами для хирургического лечения, обсуждается выполнение РХЛ. Некоторые эксперты рекомендуют проведение ОВГМ после РХЛ для снижения риска рецидивов. Так, в исследовании Н. Аоуама и соавт. было продемонстрировано снижение риска развития однолетнего рецидива в группе ОВГМ + РХЛ по сравнению с группой пациентов, которым выполнялось только РХЛ (48,6 % против 76,4 %,  $p < 0,001$ ), но и более частое снижение нейрокогнитивных функций (39 % против 26 %,  $p = 0,21$ ) [26].

Согласно ретроспективному исследованию японских коллег, РХЛ может безопасно (без увеличения токсичности) применяться у пациентов с наличием до 10 очагов МГМ [27]. У больных с 2–4 метастазами и с 5–10 метастазами в ГМ показатели ОВ были сопоставимы (10,8 мес в обеих группах), однако риск лептоменингеального распространения был значимо выше



Метастазы в головном мозге при HER2+ раке молочной железы: адаптированный алгоритм лечения. ОВГМ — облучение всего головного мозга; РХЛ — радиохирургическое лечение [20]

Brain metastases in patients with HER2+ breast cancer: adapted treatment algorithm. WBRT — whole brain radiotherapy; RST — radiosurgical treatment [20]

в группе больных с 5–10 метастазами (22 % против 13 %). В исследовании E.L. Chang и соавт. было показано более частое ухудшение когнитивных функций среди пациентов после РХЛ + ОВГМ по сравнению с только РХЛ (52 % против 24 %) [28]. Согласно данным метаанализа, сравнивавшего рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности применения РХЛ, ОВГМ и комбинации обоих методов у больных с ограниченным числом очагов МГМ, было показано улучшение локального контроля при ОВГМ при отсутствии преимущества в ОВ [29]. Также было отмечено увеличение частоты развития нейрокогнитивных нарушений. Был сделан вывод о том, что РХЛ является стандартом лечения при ограниченном числе очагов МГМ при условии регулярной визуализации ГМ при помощи лучевых методов диагностики с целью раннего выявления рецидива заболевания.

У пациентов с плохим прогнозом заболевания при невозможности выполнения РХЛ и при наличии лептоменингеальных метастазов предпочтительным является ОВГМ [30]. ОВГМ необходимо применять ограниченно у больных с неврологической симптоматикой при необходимости срочного купирования симптомов.

По результатам крупного рандомизированного исследования, включавшего сведения о 518 пациентах, которым проводилось стандартное ОВГМ и ОВГМ за исключением гиппокампа, были отмечены значительное снижение риска развития когнитивных нарушений ( $p = 0,02$ ) и отсутствие различий в частоте прогрессирования заболевания [31, 32]. Учитывая то, что гиппокамп является основной структурой ГМ, ответственной за формирование памяти, данный результат свидетельствует в пользу проведения ОВГМ без гиппокампа перед стандартным ОВГМ.

### Системная терапия

Обязательным компонентом терапии при HER2+ РМЖ является таргетная анти-HER2 терапия [33]. Пациентам с благоприятным прогнозом (ECOG 0–1, возраст <65 лет, контролируемая первичная опухоль и контролируемые экстракраниальные метастазы или их отсутствие) при прогрессировании заболевания только в ГМ показано продолжение таргетной терапии в комбинации с локальными методами лечения: хирургическое, если это технически возможно, послеоперационное РХЛ или ОВГМ. При прогрессировании экстракраниальных очагов (висцеральном кризе) рассматриваются несколько линий системной терапии. У пациентов с HER2+ РМЖ с МГМ применение системной лекарственной терапии способствует отсрочке ОВГМ и развития неврологической симптоматики [19, 20].

Для выбора системной терапии при экстракраниальном прогрессировании рекомендуется следовать алгоритмам лечения распространенного РМЖ.

С другой стороны, при стабилизации экстракраниальных очагов смена лекарственной терапии не проводится, согласно рекомендациям международных онкологических сообществ: Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), Международного консенсуса по распространенному РМЖ (ABC), Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Российского общества онкомаммологов [34–36]. В отличие от других подтипов РМЖ, при HER+ РМЖ часто наблюдается прогрессирование интракраниальных очагов при стабилизации экстракраниальных.

У пациентов с HER2+ РМЖ с положительным гормональным статусом возможно применение комбинации гормонотерапии с таргетной терапией при отсутствии висцерального криза.

Пациентов с HER2+ РМЖ и отрицательным статусом рецепторов эстрогенов следует стратифицировать на 2 группы: ранее получавших анти-HER2 терапию (трастузумабом) и не получавших анти-HER2 терапию.

В соответствии с российскими и международными рекомендациями для пациентов, предварительно леченных трастузумабом с пертузумабом или без него по поводу раннего рака, в том случае, если после окончания лечения прошло >1 года, в 1-й линии используется комбинация трастузумаба, таксанов и пертузумаба. Эта же тактика применима к пациентам с *de novo* HER2+ мРМЖ. Результаты III фазы клинического исследования CLEOPATRA, которое включало сведения о 808 пациентах с HER2 + мРМЖ, показали увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел по сравнению с группой трастузумаб + доцетаксел + плацебо (18,5 мес против 12,4 мес,  $p < 0,001$ ) и увеличение медианы ОВ (57,1 мес против 40,8 мес соответственно,  $p < 0,001$ ) [37]. При апостериорном анализе было отмечено увеличение времени до развития МГМ в группе пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел по сравнению с контрольной: 15 мес против 11,9 мес соответственно [38].

У пациентов, имеющих прогрессирование заболевания на фоне (нео)адьювантной терапии трастузумабом с пертузумабом или без него либо в течение 6 мес после ее окончания, а также у пациентов с прогрессией как минимум на одной линии трастузумаб-содержащей терапии, проводимой в связи с метастатическим заболеванием, рекомендуется проведение 2-й линии терапии препаратом трастузумаб эмтанзин (T-DM1). Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат моноклонального антитела к рецептору HER2 трастузумаба и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера [39], что облегчает внутриклеточную доставку DM1 в HER2-гиперэкспрессирующие опухолевые клетки. При



проникновении препарата в клетку происходит ингибирование полимеризации микротрубочек и опухлевая клетка гибнет.

KAMILLA (NCT01702571) — продолжающееся международное открытое проспективное исследование III фазы, включающее 2182 пациента с распространенным или метастатическим HER2+ РМЖ, по поводу которого ранее проводилось лечение [40]. Дизайном исследования KAMILLA не было предусмотрено изучение активности T-DM1 отдельно в популяции пациентов с МГМ, однако проведенный авторами апостериорный анализ позволил выявить ряд интересных наблюдений.

Число пациентов с HER2+ РМЖ с исходным МГМ составило 398 человек. Среди пациентов с измеримыми очагами МГМ ( $n = 126$ ) у 3 больных наблюдался полный ответ, у 24 — частичный ответ, и частота наилучших общих ответов достигала 21,4 %. У 42,9 % пациентов было достигнуто уменьшение суммы наибольших диаметров очагов МГМ на 30 % и более. Среди 67 пациентов, которым до включения в исследование не проводилась лучевая терапия по поводу МГМ, в 49,3 % случаев достигнуто снижение суммы наибольших диаметров очагов МГМ на 30 % и более. При этом уменьшение размеров очагов МГМ сопровождалось снижением выраженности неврологической симптоматики. Медиана ОВ достигала 18,9 мес в группе пациентов с исходным МГМ и 30 мес у больных без исходного МГМ, медиана ВБП составила 5,5 мес против 7,7 мес соответственно.

Кроме того, у 269 пациентов наблюдалось появление новых очагов в ГМ во время лечения T-DM1, включая 28,9 % пациентов с исходным МГМ и 9,6 % больных без исходного МГМ. Согласно дизайну исследования, продолжение лечения T-DM1 было возможно при контролируемых экстракраниальных очагах и возникновении новых очагов в ГМ, которые могли быть подвергнуты хирургическому и/или лучевым методам лечения. Всего 69 пациентов продолжили лечение T-DM1 после прогрессирования в ГМ: 40 исходно с МГМ и 29 — без. Медиана длительности терапии T-DM1 составила 8,8 (0–37) мес у пациентов с МГМ исходно и 6,2 (1–28) мес у пациентов без МГМ исходно. Медиана ВБП от момента начала терапии T-DM1 у 69 пациентов с прогрессированием процесса в ГМ составила 10,9 мес (95 % доверительный интервал 8,2–12,9). Насколько нам известно, это первое описательное сообщение исходов у участников клинических исследований, которые продолжали получать терапию T-DM1 после изолированного прогрессирования со стороны ЦНС.

Противоопухолевая активность T-DM1 при HER2+ РМЖ с МГМ подтверждалась и на доклинических моделях. Несмотря на схожий характер распределения препарата в тканях, T-DM1, в отличие от трастузума-

ба, значительно замедлял рост метастазов, вызывая индукцию апоптоза в моделях HER2+ РМЖ с МГМ у мышей [41].

EMILIA (NCT00829166) — рандомизированное международное исследование III фазы, сравнивавшее эффективность трастузумаба эмтанзина и лапатиниба в комбинации с капецитабином у больных с HER2+ местно-распространенным или метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. Медиана ВБП достигала 9,6 мес в группе T-DM1 против 6,4 мес в группе лапатиниба с капецитабином ( $p < 0,001$ ), а медиана ОВ пересекла границу эффективности (30,9 мес против 25,1 мес,  $p < 0,001$ ) [42]. Частота объективных ответов также была выше в группе T-DM1 (43,6 % против 30,8 %,  $p < 0,001$ ); результаты по всем вторичным конечным точкам также показали преимущество T-DM1.

При ретроспективном эксплоративном анализе у 95 пациентов с исходным МГМ частота прогрессирования процесса в ГМ была одинакова для обоих режимов: у 10 (22,2 %) из 45 больных в группе T-DM1 и у 8 (16 %) из 50 пациентов в группе лапатиниба с капецитабином [43]. Медиана ОВ у больных с исходными метастазами в ЦНС была значительно выше в группе T-DM1, чем в группе лапатиниба с капецитабином, достигая 26,8 и 12,9 мес соответственно ( $p = 0,008$ ), однако ВБП была сопоставима в обеих группах: 5,9 и 5,7 мес соответственно ( $p = 1,000$ ).

Согласно результатам многоцентрового ретроспективного исследования в Италии, которое включало сведения о 53 пациентах с HER2+ РМЖ с МГМ, получавших лечение T-DM1, у 2 (3,8 %) больных был достигнут полный ответ, у 11 (20,7 %) отмечался частичный ответ и у 16 (30,1 %) пациентов — стабилизация заболевания [44]. При медиане наблюдения 16 мес медиана ВБП достигала 7 мес, медиана ОВ — 14 мес.

В другом многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, включавшем 39 пациентов с МГМ при лечении T-DM1 с медианой наблюдения 8,1 мес, частота общих ответов составила 59 % (частичный ответ — у 17 (44 %) пациентов, стабилизация заболевания — у 6 (15 %) пациентов) [45]. Медиана ВБП достигала 6,1 мес при однолетней и 2-летней ВБП 33 и 17 % соответственно.

В исследовании R. Bartsch и соавт., включавшем 10 больных HER2+ РМЖ с МГМ, общий ответ со стороны ЦНС достигал 50 % (у 3 пациентов — частичный ответ, у 2 — стабилизация заболевания) [46]. При медиане наблюдения 8,5 мес медиана выживаемости без интракраниального прогрессирования достигала 5 мес, а медиана ОВ не была достигнута. Таким образом, ретроспективные данные, полученные в ходе клинической практики, подтверждают сведения клинических исследований об эффективности T-DM1 у больных HER2+ РМЖ с МГМ.

## Заключение

1. Анти-HER2 терапия позволила значительно улучшить прогноз заболевания у пациентов с HER2+ мРМЖ [47, 48]. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в лечении HER2+ мРМЖ, высокую актуальность сохраняет проблема помощи пациентам с МГМ, так как метастазы в ГМ при HER2+ РМЖ остаются главной причиной смертности в этой группе пациентов. Сочетание локальных методов лечения с системной биологически направленной анти-HER2 терапией позволяет достичь наилучшего контроля над заболеванием.
2. На основании первоначальных публикаций были высказаны предположения о низкой или отсутствующей активности трастузумаба в отношении МГМ в связи с его ограниченным проникновением через гематоэнцефалический барьер [15]. Поэтому многие исследования у больных HER2+ мРМЖ с МГМ были в основном посвящены низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназ: лапатинибу и ряду новых перспективных малых молекул [49–56].
3. В исследовании EMILIA было продемонстрировано значительное увеличение ОВ при применении трастузумаба эмтанзина в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина. В проспективном ис-

следовании KAMILLA отмечена клинически значимая противоопухолевая активность препарата как у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, так и у пациентов без лучевой терапии в анамнезе, что позволяет предполагать активность препарата трастузумаба эмтанзина у больных HER2+ мРМЖ с МГМ и говорить об обоснованности его дальнейшего применения. Данные нескольких ретроспективных наблюдений реальной клинической практики также продемонстрировали ожидаемый профиль токсичности и эффективность трастузумаба эмтанзина при HER2+ РМЖ с МГМ, выражающуюся в увеличении показателей ОВ. Все вышеизложенное подтверждает несомненную эффективность и хорошую переносимость трастузумаба эмтанзина в лечении больных РМЖ с МГМ.

4. Больные HER2+ РМЖ с МГМ подлежат мультидисциплинарному, комплексному и биологически направленному лечению: с привлечением нейрохирурга и радиотерапевта для решения вопроса о локальном лечении МГМ и химиотерапевта для решения вопроса о системной анти-HER2 терапии, обязательно включающей все линии биологически направленной терапии, в том числе трастузумаб эмтанзин.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Preusser M., Capper D., Ilhan-Mutlu A. et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol* 2012;123(2):205–22. DOI: 10.1007/s00401-011-0933-9.
2. Witzel I., Oliveira-Ferrer L., Pantel K. et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):8. DOI: 10.1186/s13058-015-0665-1.
3. Harputluoglu H., Dizdar O., Aksoy S. et al. Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single-center experience. *J Natl Med Assoc* 2008;100(5):521–33. DOI: 10.1016/S0027-9684(15)31298-0.
4. 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0250.
5. Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. et al. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). 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;17:935–44. DOI: 10.1093/annonc/mdl064.
6. Song Y., Barry W.T., Seah D.S. et al. Patterns of recurrence and metastasis in *BRCA1/BRCA2*-associated breast cancers. *Cancer* 2020;126:271–80. DOI: 10.1002/cncr.32540.
7. Heitz F., Harter P., Lueck H.J. et al. Triplenegative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2792–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.06.027.
8. Lentzsch S., Reichardt P., Weber F. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 1999;35:580–5. DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00421-3.
9. Darlix A., Louvel G., Fraisse J. et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer* 2019;121(12):991–1000. DOI: 10.1038/s41416-019-0619-y.
10. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A., Davis F. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149.
11. Arvold N.D., Oh K., Niemierko A. et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):153–60. DOI: 10.1007/s10549-012-2243-x.
12. Tsukada Y., Fouad A., Pickren J. et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma autopsy study. *Cancer* 1983;52(12):2349–54. DOI: 10.1002/1097-0142(19831215)52:12<2349::AID-CNCR2820521231>3.0.CO;2-B.
13. Pestalozzi B.C., Holmes E., de Azambuja E. et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 2013;14:244–8. DOI: 10.1007/s10549-012-2243-x.
14. Olson E.M., Abdel-Rasoul M., Maly J. et al. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol* 2013;24:1526–33. DOI: 10.1093/annonc/mdt036.
15. Seoane J., de Mattos-Arruda L. Brain metastasis: new opportunities to tackle therapeutic resistance.

- Mol Oncol 2014;8:1120–31.  
DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.009.
16. Li Y.M., Pan Y., Wei Y. et al. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. *Cancer Cell* 2004;6(5):459–69.  
DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.027.
17. Chen X., Xiao J., Li X. et al. Fifty percent patients avoid whole brain radiotherapy: stereotactic radiotherapy for multiple brain metastases. A retrospective analysis of a single center. *Clin Transl Oncol* 2012;14(8):599–605.  
DOI: 10.1007/s12094-012-0849-4.
18. Cabioglu N., Sahin A., Morandi P. et al. Chemokine receptors in advanced breast cancer: differential expression in metastatic disease sites with diagnostic and therapeutic implications. *Ann Oncol* 2009;20(6):1013–9.  
DOI: 10.1093/annonc/mdn740.
19. Ramakrishna N., Temin S., Chandarlapaty S. et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2100–8.  
DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0955.
20. Niikura N., Hayashi N., Masuda N. et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(1):103–12.  
DOI: 10.1007/s10549-014-3090-8.
21. Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25. DOI: 10.1016/j.prro.2011.12.004.
22. Гиршович М.М., Пономарева О.И., Мельник Ю.С. и др. Ретроспективный анализ результатов пятилетнего применения радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. *Вопросы онкологии* 2020;5(66):540–8. [Girshovich M.M., Ponomareva O.I., Melnik Yu.S. et al. Retrospective analysis of the outcomes of radiosurgical treatment for metastatic brain lesions in cancer patients over five years. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2020;5(66):540–8. (In Russ.)].
23. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485–9. DOI: 10.1001/jama.280.17.1485.
24. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–41.  
DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
25. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H. et al. Postoperative stereotactic radiotherapy compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG/N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1049–60.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2.
26. Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483–91.  
DOI: 10.1001/jama.295.21.2483.
27. Yamamoto M., Serizawa T., Higuchi Y. et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 Study Update): irradiation-related complications and long-term maintenance of minimal state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:31–40.  
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037.
28. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1037–44.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
29. Tsao M., Xu W., Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012;118:2486–93. DOI: 10.1002/cncr.26515.
30. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multiinstitutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15:387–95.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
31. Brown P.D., Ahluwalia M.S., Khan O.H. et al. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution. *J Clin Oncol* 2018;36:483–91.  
DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9589.
32. Brown P.D., Gondi V., Pugh S. et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019–29.  
DOI: 10.1200/JCO.19.02767.
33. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V. et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;2014(6):CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology: central nervous system cancers. Version 5.2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf).
35. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5<sup>th</sup> ESOESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623–49.  
DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
36. Семиглазова Т.Ю., Карахан В.Б., Дашян Г.А. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг. М., 2017. С. 1–10. [Semiglazova T.Yu., Karakhan V.B., Dashyan G.A. et al. Clinical guidelines of RSOM for the treatment of breast cancer metastases in the brain. Moscow, 2017. Pp. 1–10. (In Russ.)].
37. Swain S.M., Miles D., Kim S.B. et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519–30.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
38. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu133.
39. Isakoff S.J., Baselga J. Trastuzumab-DM1: Building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(4):351–4.  
DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6679.
40. Montemurro F., Delaloge S., Barrios C. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol* 2020;31(10):1350–8.  
DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
41. Askoxylakis V., Ferraro G., Kodack D. et al. Preclinical efficacy of ado-trastuzumab emtansine in the brain microenvironment. *J Natl Cancer Inst* Oxford University Press 2016;108(2):djv313. DOI: 10.1093/jnci/djv313.
42. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.
43. 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.  
DOI: 10.1093/annonc/mdl486.

44. Fabi A., Alesini D., Valle E. et al. T-DM1 and brain metastases: clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast* 2018;41:137–43. DOI: 10.1016/j.breast.2018.07.004.
45. Jacot W., Pons E., Frenel J.S. et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(2):307–18. DOI: 10.1007/s10549-016-3828-6.
46. Bartsch R., Berghoff A.S., Vögl U. et al. Activity of T-DM1 in HER2-positive breast cancer brain metastases. *Clin Exp Metastasis* 2015;32(7):729–37. DOI: 10.1007/s10585-015-9740-3.
47. Xiao W., Zheng S., Yang A. et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018;10:5329–38. DOI: 10.2147/CMAR.S176763.
48. Martin A.M., Cagney D.N., Catalano P.J. et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study. *JAMA Oncol* 2017;3:1069–77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0001.
49. 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1080.
50. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
51. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdq434.
52. Freedman R.A., Gelman R., Anders C. et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1081–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01511.
53. Saura C., Oliveira M., Feng Y. et al. Neratinib plus capecitabine *versus* lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138–49. DOI: 10.1200/JCO.20.00147.
54. Awada A., Brufsky A., Saura C. et al. Impact of neratinib on development and progression of central nervous system (CNS) metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): findings from the NALA, NEfERT-T, and TBCRC 022 trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019, abstr. P2-20-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P2-20-01.
55. Murthy R.K., Loi S., Okines A. et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):597–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
56. Семиглазова Т.Ю., Латипова Д.Х., Филатова Л.В., Гершанович М.Л. Таргетная терапия HER2-положительного рака молочной железы с метастазами в головной мозг: новые перспективы лечения. *Фарматека* 2010;17:38–43. [Semiglazova T.Yu., Latipova D.Kh., Filatova L.V., Gershanovich M.L. Targeted therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastases: new treatment prospects. *Farmateka = Pharmateca* 2010;17:38–43. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

Т.Ю. Семиглазова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;  
 С.Н. Новиков, В.В. Клименко, Г.А. Дашян, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов: научное редактирование рукописи;  
 С.М. Шарашенидзе, С.Н. Керимова, А.Ю. Малыгин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

T.Yu. Semiglazova: development of research design, review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article;  
 S.N. Novikov, V.V. Klimenko, G.A. Dashyan, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, V.F. Semiglazov: scientific editing of the article;  
 S.M. Sharashenidze, S.N. Kerimova, A.Yu. Malygin: writing article, reviewing publications on the theme of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>  
 С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>  
 С.М. Шарашенидзе / S.M. Sharashenidze: <https://orcid.org/0000-0002-9842-2951>  
 С.Н. Керимова / S.N. Kerimova: <https://orcid.org/0000-0002-8155-2522>  
 Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>  
 В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>  
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>  
 В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>  
 Г.А. Дашян / G.A. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0001-6183-9764>  
 А.Ю. Малыгин / A.Yu. Malygin: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 09.02.2021. **Принята к публикации:** 21.04.2021.

**Article submitted:** 09.02.2021. **Accepted for publication:** 21.04.2021.