

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Ю. Семиглазова¹, В.В. Семиглазов², Л.В. Филатова¹,
В.А. Чубенко¹, Н.В. Брежнев¹, Ф.В. Моисеенко¹,
Д.Х. Латипова¹, М.Л. Гершанович¹

¹ ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

² СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В обзоре обсуждается проблема дальнейшего применения таргетной терапии трастузумабом больных с прогрессированием HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Анализ многочисленных исследований показал, что продолжение терапии трастузумабом при прогрессировании с заменой его комбинаторного партнера достоверно улучшает результаты лечения больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Эта концепция легла в основу рекомендаций NCCN по химиотерапии HER2-позитивного диссеминированного РМЖ в 2009 г., которые с тех пор не претерпели существенных изменений.

Ключевые слова: рак молочной железы, гиперэкспрессия HER2, прогрессирование, таргетная терапия, трастузумаб

The review discusses the problem of further application of targeted therapy with trastuzumab in patients with progressive HER2-positive breast cancer (BC). An analysis of numerous studies has shown that against the background of progression, continuation of therapy with trastuzumab with replacement of its combinatorial drug lead to significant improvement of results of treatment of patients with breast cancer with HER2 overexpression. This concept formed the basis of the NCCN recommendations for chemotherapy of HER2-positive metastatic BC in 2009, and since then has not changed significantly.

Key words: breast cancer, HER2 overexpression, progression, targeted therapy, trastuzumab

Таргетная (биологически направленная) терапия на основе трастузумаба (рекомбинантного моноклонального гуманизованного антитела) является стандартом лечения больных ранним и диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией и/или амплификацией рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2). Способность трастузумаба увеличивать общую и безрецидивную выживаемость больных HER2-позитивным РМЖ доказана в клинических рандомизированных исследованиях [1]. Однако в некоторых случаях у больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2, получающих трастузумаб-содержащую терапию, наступает рецидив или прогрессирование процесса. В такой ситуации показана смена лекарственного лечения (химио- или гормонотерапии). Но приемлема ли данная тактика по отношению к таргетным препаратам? К настоящему моменту накоплен значимый опыт продолжения применения трастузумаба после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ (табл. 1 и 2), анализ которого, возможно, приблизит ответ на данный вопрос.

В первое рандомизированное исследование III фазы (GBG-26) [9] были включены 156 больных HER2-позитивным РМЖ с прогрессированием после 1-й линии лекарственной терапии или адъювантного лечения, основанного на трастузумабе. В ходе исследования больные рандомизировались в группу капецитабина в монорежиме или в группу капецитабина в комбинации с трастузумабом (КЦ + ТР). Первоначально планировалось включить в каждую группу по 241 больной, но исследование было преждевременно прервано Независимым комитетом обработки данных по нескольким причинам. Во-первых, стало ясно, что 150 больных достаточно, чтобы доказать достоверные различия между группами. Во-вторых, не этично было продолжать лечение больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 без таргетной анти-HER2-терапии. Частота ОО возросла с 27 (в группе химиотерапии) до 48 % при режиме КЦ + ТР ($p = 0,011$), клинически значимый эффект (ОО + стабилизация > 6 месяцев) – с 54,0 до 75,3 % ($p = 0,0068$), медиана ВДП увеличилось с 5,6 до 8,2 месяца ($p = 0,034$). ОВ (при средней длитель-

ности наблюдения 15,6 месяца) в группе капецитабина составила 20,4 месяца, а в группе КЦ + ТР – 25,5 ($p = 0,26$). При этом продолжение лечения трастузумабом характеризовалось благоприятным профилем безопасности и отсутствием выраженной кардиотоксичности (частота побочных явлений 3-й степени не превысила 5,2 %). Таким образом, в первом рандомизированном исследовании была показана очевидная тенденция к улучшению результатов лечения HER2-позитивного РМЖ при замене только комбинаторного цитостатика и продолжении терапии трастузумабом. Это подтверждается данными многочисленных исследований (табл. 1), в основном продемонстрировавших сравнительно высокую частоту ОО для 2–3-й линий лекарственного лечения HER2-позитивного РМЖ с медианой ВДП от 4 до 9 месяцев [2–21]. Существенное увеличение медианы ОВ от продолжения терапии трастузумабом после прогрессирования было зарегистрировано и в нерандомизированных исследованиях (табл. 2).

Во французском многоцентровом проспективном проекте Hermine [24] в качестве терапии 1-й линии 177 боль-

ных HER2-позитивным РМЖ получали трастузумаб. Из них после прогрессирования 107 пациенток продолжили лечение трастузумабом, а 70 – прекратили терапию препаратом. Разница в медиане ОВ больных была существенна: от начала применения трастузумаба > 27,0 месяцев в первой группе и 16,8 – во второй (p < 0,001); с момента прогрессирования заболевания – 21,3 и 4,6 месяца соответственно (p < 0,005).

В 2007 г. Jackisch и соавт. [27] представили результаты немецкого ретроспективного исследования, включившего данные из 142 центров Германии о 193 больных HER2-позитивным РМЖ с прогрессированием после 1-й линии лекарственной терапии, обязательно включавшей трастузумаб. В этом исследовании было отмечено увеличение медианы ОВ с 13,4 месяца (в группе больных, прекративших лечение трастузумабом после прогрессирования) до 20,1 – в группе продолживших терапию трастузумабом (p = 0,0014).

В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании (Campiglio и соавт., 2011) [28] ОВ также была выше среди больных HER2-позитивным РМЖ, продолживших лечение трастузумабом при прогрессировании после 1-й линии трастузумаб-содержащего лекарственного лечения. При ОО на 1-ю линию терапии медиана ОВ составляла 27 месяцев у больных, продолживших применение трастузумаба, и 12 месяцев в группе пациенток не получавших трастузу-

Таблица 1. Эффективность продолжения терапии трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: объективный ответ и медиана времени до прогрессирования [2–21]

Исследование	n	ОО, %		Медиана ВДП, месяцы
		ОО, %	Медиана ВДП, месяцы	
Проспективные исследования				
Tripathy et al., 2004	93	11	–	–
Orlando et al., 2006	11	18	–	6,0
Del Bianco et al., 2006	8	50	–	8,0
Morabito et al., 2006	7	29	–	–
Bartsch et al., 2007	40	20	–	8,0
Bachelot et al., 2007	17	29	–	–
Modi et al., 2007	15	33,3	–	–
Von Minckwitz et al., 2008	78	48	–	8,2 *
Swaby et al., 2009	45	27	–	–
Baselga et al., 2010	66	24,2	–	5,5
Blackwell et al., 2010	148	10,3	–	–
Ретроспективные исследования				
Fountzilias et al., 2003	80	23,8	–	5,2
Gelmon et al., 2004	65	32,0	–	–
Garcia-Saenz et al., 2005	47	29,8	–	4
Bartsch et al., 2006	54	26,0	–	6,0
Tokajuk et al., 2008	14	50,0	–	5,1
Metro et al., 2007	37	29,0	–	6,7
Adamo et al., 2007	26	23,0	–	9,0
Cancello et al., 2008	35	35,0	–	7,25
Fabi et al., 2008	37	–	–	7,0

Примечание. ОО – объективный ответ, ВДП – время до прогрессирования.

* медиана ВДП для второй и последующей линий.

маб (p < 0,001); среди больных с прогрессированием на 1-й линии терапии медиана ОВ составляла 21 и 11 месяцев соответственно (p < 0,001).

Исследования, представленные в табл. 3, продемонстрировали, что продолжение терапии трастузумабом с момента выявления метастазов в головной мозг также достоверно увеличивает ОВ больных HER2-позитивным РМЖ, прежде всего за счет эффективного контроля экстракраниальных метастазов. Так, медиана времени до прогрессирования интракраниальных очагов у больных РМЖ с гиперэкспрессией

HER2, продолжавших получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг, была больше по сравнению с теми, у кого трастузумаб был отменен (7,8 против 2,9 месяца; p = 0,006) [36].

Тесты *in vivo* и *in vitro* выявили синергизм и отсутствие перекрестной резистентности между анти-HER2-антителом – трастузумабом и обратимым тирозинкиназным ингибитором EGFR и HER2 – лапатинибом. В рандомизированном исследовании III фазы EGF104900 (Blackwell и соавт., 2010) было отмечено значительное уве-

Таблица 2. Эффективность продолжения терапии трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ: медиана общей выживаемости (ОВ)

Исследование	Отсчет выживаемости	медиана ОВ, месяцы		
		с ТР	без ТР	p
Проспективные исследования				
Montemurro, 2005 (n = 111)	С начала терапии ТР	30,1	30,2	–
	С прогрессирования	21,0	18,7	–
Antoine, 2007 (n = 87)	С начала терапии ТР	27,1	15,6	0,08
	С прогрессирования	15,5	11	0,02
Bartsch, 2007 (n = 40)	С начала терапии ТР	24	–	–
Von Minckwitz, 2008 (n = 156)	С начала 2-го режима	25,5	20,4	0,26
Blackwell, 2010 (n = 148)	С начала 2-го режима	12,0	8,1	0,106
Extra, 2010 (n = 107)	С начала терапии ТР	> 27	16,8	< 0,001
	С прогрессирования	21,3	4,6	< 0,0001
Ретроспективные исследования				
Stemmler, 2005 (n = 23)	С рецидива	62,4	38,5	0,01
Montemurro, 2006 (n = 40)	С начала терапии ТР	30,1	30,2	–
Jackisch 2007, (n = 112)	С прогрессирования	20,1	13,4	0,0014

Примечание. ТР – трастузумаб, ОВ – общая выживаемость.

Таблица 3. Анализ общей выживаемости больных HER2-положительным РМЖ, продолживших терапию трастузумабом после выявления метастазов в головной мозг [29–37]

Исследование	Медиана ОВ, месяцы		p
	лечение с ТР	лечение без ТР	
Kirsch et al., 2005 (n = 26)	26,0	9	< 0,0001
Pinder et al., 2007 (n = 292)	33,5	29,4	–
Bartsch et al., 2007 (n = 53)	21,0	3,0	< 0,001
Church et al., 2008 (n = 26)	11,9	3,0	0,05
Brufsky et al., 2011 (n = 332)	17,5	5,5	< 0,05
Dawood et al., 2008 (n = 280)	11,6	6,1	0,03
Nam et al., 2008 (n = 56)	12,8	4,0	< 0,0011
Park et al., 2009 (n = 78)	13,6	5,5	< 0,001
Niwinska et al., 2010 (n = 44)	13,0	8,0	0,0000

Таблица 4. Исследования по кардиологической безопасности терапии трастузумабом после прогрессирования HER2-положительного диссеминированного РМЖ

Исследование	n	Снижение ФВЛЖ, n (%)	Клинические значимые побочные эффекты, n (%)
Проспективные исследования			
Tripathy et al., 2004 [2]	93	–	2 (1,0)
Antoine et al., 2007 [23]	107	21 (19,6)	1 (0,9)
Bartsch et al., 2007 [6]	40	0	0
Bachelot et al., 2007 [7]	9	–	0
Von Minckwitz et al., 2008 [9]	78	1 (1,3)	4 (5,2)
Baselga et al., 2010 [11]	66	3 (4,5)	0
Blackwell et al., 2008 [12]	148	8 (5,4)	2 (1,4)
Ретроспективные исследования			
Fountzilias et al., 2003 [13]	80	3 (3,8)	1 (1,0)
Gelmon et al., 2004 [14]	65	1 (1,5)	1 (1,5)
Bartsch et al., 2006 [16]	54	1 (1,9)	0
Adamo et al., 2007 [19]	70	7 (10,0)	0
Jackisch et al., 2007 [27]	112	–	7 (1,0)

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

личение выживаемости без прогрессирования больных HER2-положительным РМЖ, получавших комбинацию лапатиниба и трастузумаба, по сравнению с монотерапией лапатинибом (12,0 против 8,1 недели; p > 0,008), а также клинически значимого ответа (24,7 против 12,4 %; p = 0,01). Медиана ОВ составила 51,8 недели в группе больных, продолживших лечение трастузумабом в комбинации с лапатинибом, и 39 недель при терапии одним лапатинибом (p = 0,106). У всех больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2 в анамнезе имело место прогрессирование на фоне предыдущего лечения, основан-

ного на трастузумабе [12]. При этом добавление лапатиниба к трастузумабу не привело к увеличению частоты серьезных кардиологических осложнений. Следовательно, своевременное таргетное воздействие трастузумаба и лапатиниба на два взаимодополняющих сигнальных пути (экстра- и интрацеллюлярные домены) HER2 является приемлемой альтернативой комбинации таргетного препарата с химиотерапией, сохраняется при этом качество жизни больных.

В последнее время изучается ряд новых таргетных препаратов, в т. ч. Т-DM1, пертузумаб и нератиниб.

Таблица 5. Рекомендации NCCN по химиотерапии диссеминированного HER2-положительного РМЖ (адаптировано из Clinical Practice Guidelines in Oncology V. 1. 2009–2011)

Предпочтительные режимы для 1-й линии терапии	Предпочтительные комбинации для больных, леченных трастузумабом
Трастузумаб + паклитаксел ± карбоплатин	Лапатиниб + капецитабин
Трастузумаб + доцетаксел	Трастузумаб + смена цитостатика
Трастузумаб + винорелбин	Трастузумаб + капецитабин
Трастузумаб + капецитабин	Трастузумаб + лапатиниб

Трастузумаб-MCC-DM1 (Т-DM1) – конъюгат анти-HER2-антитела трастузумаба и цитостатика DM1 (производного майтанзина – ингибитора полимеризации микротрубочек, в 20–100 раз более активного, чем винкристин), который высвобождается непосредственно в клетках HER2-положительного РМЖ. Во II фазе исследования, несмотря на ранее проведенное лечение трастузумабом и цитостатиками (антрациклинами, таксанами, капецитабином), монотерапия Т-DM1 при РМЖ с гиперэкспрессией HER2 была эффективной в 38,2 % случаев с медианой ВДП 7,3 месяца [38].

Пертузумаб – первое моноклональное рекомбинантное антитело, предотвращающее образование наиболее активных комплексов – HER2-HER3-димеров, тем самым подавляющее ключевое звено в запуске HER2-опосредованных сигнальных каскадов АКТ и MAPK, ответственных за патологическую пролиферацию и ингибицию апоптоза опухолевых клеток. В 2010 г. были опубликованы результаты II фазы исследования комбинации пертузумаба и трастузумаба для больных HER2-положительным РМЖ с прогрессированием во время терапии трастузумабом [11]. При хорошей переносимости комбинации пертузумаба и трастузумаба ОО на проводимое лечение составлял 24,2 % (в т. ч. полный регресс в 7,6 % случаев), клинически значимый эффект – 50 %, медиана ВДП – 5,5 месяца. Эти результаты свидетельствуют о несомненном синергизме пертузумаба и трастузумаба вследствие связывания различных участков HER2, что, возможно, ведет к преодолению резистентности к трастузумабу.

Нератиниб (НКI-272) – необратимый ингибитор тирозинкиназ-эпидермального фактора роста 1-го, 2-го и 4-го типов. В отличие от других мультитаргетных тирозинкиназных пан-HER-ингибиторов (пелитиниба, канертиниба) нератиниб продемонстрировал выраженную эффективность в монорежиме. При использовании нератиниба в комбинации с трастузумабом у больных HER2-положительным РМЖ, резистентных к трастузумабу, объективный ответ был зарегистриро-

ван в 27 % случаев (в т. ч. полный регресс – 7 %) [10]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 недель. Выявленный синергизм этих двух таргетных препаратов, вероятно, также объясняется двойной блокадой внеклеточного и тирозинкиназного доменов HER2. Самыми частыми видами токсичности данной комбинации оказались эметогенный эффект и диарея, которые все же не являлись дозолимитирующими. Следовательно, двойную блокаду HER2 можно считать обнадеживающей перспективой таргетного лечения РМЖ с гиперэкспрессией HER2. При этом отбор больных для биологически направленной терапии по-прежнему остается важной проблемой, поэтому дальнейшее уточнение молекулярно-биологических характе-

ристик РМЖ позволит ближе подойти к индивидуализации лечения.

Анализ кардиологической токсичности (табл. 4), одного из основных осложнений, лимитирующих совместное назначение трастузумаба и комбинаторных препаратов – цитостатиков (особенно антрациклиновых антибиотиков), показал, что продолжение лечения трастузумабом после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ не привело к увеличению риска клинически значимых кардиологических осложнений, частота которых колебалась от 0,9 до 5,1 %. Тем не менее с учетом длительности назначения трастузумаба необходим постоянный мониторинг фракции выброса левого желудочка с целью выявления бессимптомного снижения последней

и предотвращения в дальнейшем клинически значимых кардиологических проблем.

Таким образом, анализ многочисленных исследований показал, что продолжение терапии трастузумабом при прогрессировании и замена комбинаторного препарата достоверно улучшают результаты лечения HER2-позитивного диссеминированного РМЖ. Эта концепция легла в основу рекомендаций NCCN по химиотерапии диссеминированного РМЖ с гиперэкспрессией HER2 в 2009 г., которые с тех пор не претерпели существенных изменений (табл. 5), но безусловно требуют дальнейшего подтверждения новыми рандомизированными исследованиями и поиска новых комбинаторных препаратов к трастузумабу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Значение Герцептина в таргетной адъювантной терапии рака молочной железы // Фарматека, 2007. № 18 (152). С. 8–11.
2. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004;22:1063–10.
3. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:225.
4. Del Bianco S, Rondinelli R. Trastuzumab-containing therapies: activity beyond disease progression in m.b.c. – a pivotal experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:abstr.10788.
5. Morabito A, Longo R, Gattuso D, et al. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncology Reports* 2006;16:393–98.
6. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853–58.
7. Bachelot T, Mauriac L, Delcambre C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus vinorelbine as second-line treatment for women with her2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstr.1094.
8. Modi S, Stopeck A, Kinden H, et al. *Tanespimycin (an Hsp90 inhibitor) and trastuzumab is an active combination in patients (pts) with her2-positive trastuzumab-refractory metastatic breast cancer (mbc): phase 2 trial. Breast Cancer Res Treat* 2007;106(1):abstr.6066.
9. Von Minckwitz G, Du bois A, Schmidt M, et al. (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03–05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–2006.
10. Swaby R, Blackwell K, Jiang Z, et al. Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: a phase I/II study. In: 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(15):abstr.1004.
11. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138–44.
12. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124–30.
13. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: A retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 2003;4:120–25.
14. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: Observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 2004;5:52–8;59–62.
15. Garcia-Saenz JA, Martin M, Puente J, et al. Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:325–29.
16. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006;6:63.
17. Tokajuk P, Czartoryska-Arlukowicz B, Wojtkiewicz MZ, et al. Continuation of trastuzumab-based therapy beyond disease progression in metastatic breast cancer patients – a retrospective one center analysis. *Eur J Cancer* 2008;7(6):221:abstr.581.
18. Metro G, Mottolese M, Di Cosimo S, et al. Activity of trastuzumab (t) beyond disease progression in HER2 over-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007;25:1066.
19. Adamo V, Franchina T, Adamo B, et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol* 2007;18(6):11–15.
20. Cancelli G, Montagna E, D'Agostino D, et al. Continuing trastuzumab beyond disease progression: outcomes analysis in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*

- 2008;10:60.
21. Fabi A, Metro G, Ferretti G, et al. Do HER-2 positivemetastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? Amono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast* 2008;7:499–505.
 22. Montemurro F, Faggiuolo R, Redana S, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression [letter]. *J Clin Oncol* 2005; 23:2866–68.
 23. Antoine EC, Extra JM, Vincent-Salomon A, et al. Multiple lines of trastuzumab provide a survival benefit for women with metastatic breast cancer: Results from the Hermine cohort study [abstract 2099]. *Eur J Cancer* 2007;43(5):213.
 24. Extra J-M, Antoine EC, Vincent-Salomon, et al. Efficacy of Trastuzumab in Routine Clinical Practice and After Progression for Metastatic Breast Cancer Patients: The Observational Hermine Study. *Oncologist* 2010;15:799–809.
 25. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, et al. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005;28:582–86.
 26. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006;11:318–24.
 27. Jackisch C, Eustermann H, Schoenegg W, et al. Clinical use of trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer (MBC) in Germany from 2001 to 2006. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(1):186, abstr.4059.
 28. Campiglio M, Bufalino R, Sandri M, et al. Increased overall survival independent of RECIST response in metastatic breast cancer patients continuing trastuzumab treatment: evidence from a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(1):147–54.
 29. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era [letter]. *J Clin Oncol* 2005;23:2114–16.
 30. Pinder M, Chang HY, Broglio KM, et al. Trastuzumab treatment and brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. In Poster 1018 Presented at the 43rd ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, 1–5 June 2007;abstr.1018.
 31. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007;85:311–17.
 32. Church DN, Modgil R, Guglani S, et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31:250–54.
 33. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, 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.
 34. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242–8.
 35. Nam B-H, Kim SY, Han H-S et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008;10:20.
 36. Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:56–62.
 37. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol* 2010;21:942–48.
 38. Vukelja S, Rugo H, Vogel S, et al. A phase II of trastuzumab-DM1, a first-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:71.

Информация об авторах:

Семиглазова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: tsemiglazova@mail.ru;

Семиглазов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Филатова Лариса Валентиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: Larisa_Filatova@list.ru;

Чубенко Вячеслав Андреевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: vchubenko@me.com;

Брежнев Никита Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-онколог химиотерапевтического отделения с паллиативной помощью ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: nikitakis@mac.com;

Моисенко Федор Владимирович – кандидат медицинских наук, лаборант-исследователь отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: fmoiseenko@me.com;

Латипова Дилором Хамидовна – аспирант отделения химиотерапии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: dilat77@mail.ru;

Гершианович Михаил Лазаревич – профессор, руководитель отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздрава России

E-mail: tsemiglazova@mail.ru