

FORTBILDUNG

Behandlungsoptionen von Hirnmetastasen

Neue Optionen durch orale und molekulare Therapeutika

Hirnmetastasen sind meistens Ausdruck einer stark fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Diese Patienten haben bereits mehrere Therapielinien erhalten. Neue orale molekulare Therapeutika erweitern das therapeutische Spektrum in diesen Fällen. Im Folgenden sollen neue zielgerichtete, orale Tumortherapien mit Ausnahme der Antikörpertherapien bei Hirnmetastasen dargestellt werden.

Les métastases cérébrales sont souvent l'expression d'une maladie tumorale très avancée. Ces patients ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement. De nouvelles molécules thérapeutiques orales élargissent le spectre thérapeutique dans ces cas. Nous proposons de revoir les options de thérapies ciblées disponibles contre les métastases cérébrales, à l'exception des thérapies d'anticorps.

Hirnmetastasen sind eine häufige und schwerwiegende Komplikation onkologischer Erkrankungen. Zwischen 24%–45% der Krebspatienten entwickeln Hirnmetastasen (1,2). Infolge besserer Therapien und längerem Überleben nach Karzinomdiagnose sowie verbesserter Diagnostik und Screeningprogrammen im Rahmen des Tumorstagings werden Hirnmetastasen immer häufiger und zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert. Tumoren der Lunge und der Brust sowie maligne Melanome machen 80% der ZNS-Metastasen aus (2), wobei Lungenkrebs mit gut der Hälfte der Fälle die grösste Gruppe darstellt.

Neben einer neurochirurgischen Resektion oder einer stereotaktischen Bestrahlung (stereotactic radiosurgery, SRS) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand galt die additive oder alleinige



Dr. med. Thomas Hundsberger
St. Gallen



Dr. med. Andreas F. Hottinger
Lausanne

zerebrale Ganzhirnbestrahlung bislang als Standardtherapie (3,4). Kocher et al. zeigten allerdings im Rahmen einer randomisierten Studie, dass das Gesamtüberleben durch zusätzliche sofortige Ganzhirnbestrahlung versus einer zuwartenden Strategie nicht verbessert wird, wobei die Bestrahlung das Rezidivrisiko im Gehirn zu senken vermag (5). Die Ganzhirnbestrahlung (üblicherweise 10 Sitzungen mit 3 Gray über 2 Wochen) hat neben Aufwand und Kosten auch potentiell einen negativen Einfluss auf Lebensqualität und mittelfristig auf kognitive Funktionen. Somit rechtfertigt sich nach einer lokalen Behandlung (Operation oder SRS) ein abwartendes Verhalten und ist heute meist die erste Wahl (6–8).

Anhand von drei einfachen klinischen Parametern (Allgemeinzustand, sog. Karnofsky performance Score (KPS), Anzahl der Hirn-

metastasen und Existenz extrazerebraler Metastasen) können mittels des Graded Prognostic Assessment's (GPA) Überlebenszeiten nach Ganzhirnbestrahlung von 2,6 Monaten (GPA 0–1), 3,8 Monaten (GPA 1,5–2,5), 6,9 Monaten (GPA 3) und 11 Monaten (GPA 3,5–4) prognostiziert werden (9). Auch wenn einzelne Patienten mit einer oder wenigen Hirnmetastasen durchaus auf eine lokale oder systemische Therapie ansprechen, bleibt die Prognose von Patienten nach Diagnose von Hirnmetastasen insgesamt sehr ernst. Neue Behandlungsstrategien sind gefordert.

Traditionell wurde die Bluthirnschranke als Hindernis für die Wirksamkeit einer systemischen Therapie zur Behandlung von Hirnmetastasen angesehen. Allerdings ist diese bei Kontrastmittelaufnehmenden zerebralen Metastasen aufgehoben. Prinzipiell können im ZNS somit gleiche Ansprechraten wie in anderen Organen erwartet werden (10, 11). Bei den meisten Tumorentitäten ist die Datenlage jedoch unergiebig, da Hirnmetastasen häufig ein Ausschlusskriterium in klinischen Studien sind und die Rolle der Systemtherapie durch begleitende Bestrahlungen nicht sicher beurteilt werden kann. Ebenso ist die Immuntherapie bei Melanomen und Lungenkarzinomen am Horizont, wobei erst wenige Erfahrungen bei Patienten mit Hirnmetastasen vorliegen.

Die neuesten Entwicklungen im Bereich der oralen, molekularen Therapien zeigen ermutigende Ergebnisse. Diese Substanzen haben ein geringes Molekulargewicht und sind meist lipophil, so dass sie im Gegensatz zu den grossen Antikörpermolekülen eine bessere ZNS-Penetration aufweisen. Die Behandlungsoptionen zielgerichteter, oraler Tumorthérapien bei Hirnmetastasen der drei wichtigsten Malignome (Lungen- und Mammakarzinom, malignes Melanom) sollen im Folgenden dargestellt werden. Hierbei werden Antikörpertherapien nicht berücksichtigt.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Lungenkrebs stellt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die häufigste krebserkrankte Todesursache dar (12). Zwischen 20% und 40% der Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen mit Überlebenszeiten nach multimodalen Therapiestrategien von 3–6 Monaten (9). Aktivierende, somatische Mutationen im Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (epidermal growth factor receptor, EGFR) finden sich bei 8–15% mit NSCLC (13) und zeigen einen besonderen ZNS-Tropismus (14).

Erlotinib, ein oraler Inhibitor des EGFR-Pfades, verlängert das Gesamtüberleben von NSCLC-Patienten, wenn es als Erhaltungstherapie nach einer platinhaltigen-Chemotherapie eingesetzt wird (15). Der Effekt ist am grössten bei Tumoren, die EGFR-Mutation beherbergen. Welsh et al. zeigten in einer unkontrollierten Phase-II Studie (n = 40) ein medianes Gesamtüberleben von 11,8 Monaten für eine Kombinationstherapie mit Erlotinib und einer Ganzhirnbestrahlung (35 Gray/14 Fraktionen) (12). Dabei profitierten Patienten mit mutiertem EGFR deutlicher als Patienten mit der EGFR-Wildtyp-Variante (Gesamtüberleben 19,1 versus 9,3 Monate). Allerdings war der EGFR-Mutationsstatus nur bei 17 Patienten bekannt.

Eine alleinige EGFR-Inhibition (Erlotinib oder Gefitinib) bei Patienten mit Hirnmetastasen und im Primärtumor nachgewiesenen EGFR-Mutationen (Exon 19 und 21-Mutationen) zeigte bei 83% der Patienten eine partielle Remission und ein progressionsfreies Überleben von 6,6 Monaten (16). Die Hälfte der Patienten erhielten eine alleinige Ganzhirnbestrahlung oder SRS bei neu aufgetretenen Hirnmetastasen. Das mediane Gesamtüberleben

betrug in dieser unkontrollierten Studie mit kleinen Fallzahlen 15,9 Monate.

Hirnmetastasen scheinen bei EGFR-mutierten NSCLC Patienten, die mit einem EGFR-Inhibitor behandelt werden, seltener aufzutreten (21% versus 32% nach 2-jähriger Beobachtungszeit) (17). Sollte sich diese Beobachtung durch prospektive Studien bestätigen, kann diese Behandlungsstrategie möglicherweise als „ZNS-Prophylaxe“ eingesetzt werden.

Bei 4% der NSCLC-Patienten stellt die Aktivierung der anaplastischen lymphoma kinase (ALK), einem Onkogen, durch EMLA4/ALK-Translokation eine „Treiber-Mutation“ dar (18). Typischerweise ist sie bei Adenokarzinomen und bei jüngeren Patienten zu finden. Crizotinib, ein selektiver Inhibitor von c-Met und ALK-Rezeptor-Tyrosinkinasen zeigte bereits in Phase-I Studien beeindruckende Ansprechraten (19) und war einer Standardchemotherapie im Rezidiv hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls überlegen (20). In Einzelfallberichten wurde ein rasches und langanhaltendes Ansprechen von Hirnmetastasen auch nach einer zweiten Exposition mit Crizotinib berichtet (21–23). Allerdings traten bei Crizotinib-behandelten NSCLC-Patienten häufig Hirnmetastasen als Ursache der Krankheitsprogression auf (Takeda et al. 2013). Dies wurde unter anderem auch auf eine geringe ZNS-Penetration der Substanz zurückgeführt (24).

Alectinib, ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation, zeigte bereits in einer Phase I-Studie bei NSCLC-Patienten mit einer ALK-Translokation, die unter Crizotinib progredient waren, bei 11 von 21 Patienten ein objektives Ansprechen (komplette Remission, n=11; partielle Remission, n=5) (25). Acht weitere Patienten blieben stabil. Auch wenn diese Daten hoffnungsvoll sind, muss diese Behandlung in kontrollierten Studien überprüft werden.

Ausschliesslich Einzelfallberichte weisen bei BRAF^{V600E}-mutierten NSCLC auch auf eine Wirkung von Vemurafenib hin (26).

Mammakarzinom

Mehrere Studien haben eine hohe Inzidenz von Hirnmetastasen (24%–48%) bei HER2-positiven (human epidermal growth factor receptor 2) Mammakarzinomen nachgewiesen, die mit Trastuzumab, einem Anti-HER2-gerichteten Antikörper, behandelt wurden (27–29). Dieser Effekt wird auf die bessere Prognose und das längere Überleben der mit Trastuzumab behandelten Patientinnen zurückgeführt (30). Trastuzumab ist wirksam gegen systemische Metastasen, jedoch können monoklonale Antikörper aufgrund ihrer Grösse eine intakte Bluthirnschranke nicht überwinden (31). Es kommt somit häufig zu isolierten ZNS-Metastasen. Gleichwohl profitieren Patientinnen von einer Fortsetzung der Trastuzumab-Therapie, da die extrazerebrale Progression weiterhin verhindert wird. Mittlere Überlebensraten von über 2 Jahren werden berichtet (32, 33). Lapatinib ist ein dualer Inhibitor von HER1/EGFR-1 und HER2 und ist in mehreren prospektiven Studien bei Hirnmetastasen untersucht worden (34–37). In einer einarmigen prospektiven Phase II-Studie (n=242) zeigte sich nach Monotherapie mit Lapatinib ein geringes Ansprechen bei 6% der Patienten (37). Ein Teil dieser Studienpopulation (n=50) mit progredienten Hirnmetastasen erhielten anschliessend eine Kombinationstherapie bestehend aus Capecitabine und Lapatinib. Hier zeigte sich ein objektives Ansprechen von 20% (37). Die prospektive einarmige LANDSCAPE-Studie untersuchte sodann die Kombination aus Capecitabine und Lapatinib bei HER2-positiven Patienten (n=45)

mit progredientem Mammakarzinomen und unbehandelten Hirnmetastasen (34). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 21,2 Monaten zeigten 65,9% der Patienten ein partielles Ansprechen. Die mediane Zeit zur Progression betrug 5,5 Monate und das mediane Gesamtüberleben erreichte 17,0 Monate.

Malignes Melanom

Hirnmetastasen sind ein häufiges Problem bei Patienten mit malignem Melanom. Nahezu die Hälfte der Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen und bei 20% sind sie bereits bei der initialen Diagnose vorhanden (38). Die beiden BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib verlängerten das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit BRAF^{V600E}-mutierten malignen Melanomen (39). Allerdings waren in den Zulassungsstudien Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen.

In einer multizentrischen Phase II-Studie (n = 172) wurde Dabrafenib bei Patienten mit BRAF-mutierten (V600E und V600K) Melanomen mit asymptomatischen Hirnmetastasen in zwei Kohorten getestet (40). Kohorte A war hinsichtlich der Hirnmetastasen unbehandelt, Kohorte B war nach einer lokalen ZNS-Behandlung progredient. BRAF^{V600E}-mutierte Melanome erreichten ein Ansprechen (komplette oder partielle Remission nach RECIST 1.1-Kriterien) von 39.2% (Kohorte A) und 30.8% (Kohorte B). BRAF^{V600K}-mutierte Melanome zeigten ein Ansprechen von 6.7% bzw. 22.2% in Kohorte A bzw. B. Die Autoren schlussfolgerten, dass trotz Nebenwirkungsraten von 22% (CTC Grad 3 und 4) insbesondere Hirnmetastasen von BRAF^{V600E}-mutierten Melanomen auf eine Therapie mit Dabrafenib ansprechen und zwar unabhängig, ob die Patienten vorbehandelt waren oder nicht (40).

Dummer et al. berichtete kürzlich über eine prospektive offene Studie zur Behandlung von BRAF^{V600}-mutierten malignen Melanomen und vorbehandelten, symptomatischen nicht resezierbaren Hirn-

metastasen mit Vemurafenib (41). Die meisten der 24 eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine Ganzhirnbestrahlung oder eine radiochirurgische Behandlung der meist multiplen Hirnmetastasen erhalten. Nach einer medianen Behandlungsdauer von 3,8 Monaten betrug das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben 3,9 bzw. 5,3 Monate.

Schlussfolgerungen

Hirnmetastasen systemischer Tumore markieren im Regelfall eine weit vorangeschrittene Erkrankung. Viele dieser Patienten haben bereits mehrere Therapielinien erhalten. Unter diesen Voraussetzungen müssen auch die Ergebnisse der hier dargelegten unkontrollierten Studien interpretiert werden. Neue orale Tumortherapeutika zeigen bei molekularen Subtypen bereits in frühen klinischen Studien eine Wirksamkeit. Ihr Einsatz sollte auch bei Hirnmetastasen in Betracht gezogen werden, wenn eine korrespondierende molekulare Aberration zumindest des Primärtumors vorliegt.

Dr. med. Thomas Hundsberger

Klinik für Neurologie und Klinik für Hämatologie und Onkologie
Kantonsspital
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
thomas.hundsberger@kssg.ch

Dr. med. Andreas F. Hottinger

Klinik für Neurologie und Onkologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne CHUV
andreas.hottinger@chuv.ch

Take-Home Message

- ◆ Die oralen, molekularen Onkologika erweitern das therapeutische Spektrum bei der Behandlung der Hirnmetastasen
- ◆ Nach wie vor wird die Therapie in der Praxis jedoch wesentlich vom Allgemeinzustand des Patienten und der systemischen Tumorlast bestimmt
- ◆ Die primäre Systemtherapie mit einem molekularen Therapeutikum scheint bei hoher extrazerebraler Tumorlast zunächst sinnvoller als eine sequentielle Systembehandlung nach einer lokalen Therapie der ZNS-Metastasen (Radiotherapie und/oder Resektion)
- ◆ Empfehlenswert ist die interdisziplinäre Evaluation des therapeutischen Vorgehens im Rahmen eines Tumorboards, um die optimale, sequentielle Behandlungsstrategie festzulegen

Message à retenir

- ◆ Les oncologiques oraux moléculaires élargissent le spectre thérapeutique du traitement des métastases cérébrales
- ◆ Dans la pratique quotidienne, le traitement reste essentiellement déterminé par l'état général du patient et de la charge tumorale systémique
- ◆ Une thérapie primaire systémique avec un thérapeutique moléculaire lors d'une charge tumorale extra cérébrale élevée semble initialement plus utile qu'un traitement systémique séquentiel après un traitement local des métastases du système nerveux central (radiothérapie et / ou la résection)
- ◆ L'évaluation interdisciplinaire de l'approche thérapeutique dans le cadre d'un „tumorboard“ pour déterminer la stratégie optimale de traitement est fortement recommandé

Literatur:

1. Eichler, A. F. and Loeffler, J. S. (2007). Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12 (7): 884-898.
2. Nayak, L., Lee, E. Q., and Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 14 (1): 48-54.
3. Barnholtz-Sloan, Jill S., Yu, Changhong, Sloan, Andrew E. et al. (2012). A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro-oncol* 14 (7): 910-913
4. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F. et al. (1998). Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial *JAMA* 280 (17): 1485-1489.
5. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U. et al. (2011). 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* 29 (2): 134-141.
6. Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R. et al. (2009). Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10 (11): 1037-1044.
7. Patel, K. R., Prabhu, R. S., Kandula, S. et al. (2014). Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone. *J Neurooncol* 120 (3): 657-663.
8. Soffietti, Riccardo, Kocher, Martin, Abacioglu, Ufuk M. et al. (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial of Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation in Patients With One to Three Brain Metastases From Solid Tumors After Surgical Resection or Radiosurgery: Quality-of-Life Results. *J Clin Oncol* 31 (1): 65-72.
9. Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E. et al. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70 (2): 510-514.
10. Postmus, P. E., Haaxma-Reiche, H., Smit, E. F. et al. (2000). Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide with whole-brain radiotherapy-A phase III study of European Organization for the Research and treatment of Cancer Lung Cooperative Group. *J Clin Oncol* 18 (19): 3400-3408.
11. Postmus, P. E. and Smit, E. F. (1999). Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. *Ann Oncol* 10 (7): 753-759.
12. Welsh, J. W., Komaki, R., Amini, A. et al. (2013). Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31 (7): 895-902.
13. Rosell, R., Moran, T., Queralt, C. et al. (2009). Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer *N Engl J Med* 361 (10): 958-967.
14. Lee, Y. J., Park, I. K., Park, M. S. et al. (2009). Activating mutations within the EGFR kinase domain: a molecular predictor of disease-free survival in resected pulmonary adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 135 (12): 1647-1654.
15. Neal, J. W. (2010). The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 6 (12): 1827-1832.
16. Park, S. J., Kim, H. T., Lee, D. H. et al. (2012). Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 77 (3): 556-560.
17. Heon, S., Yeap, B. Y., Lindeman, N. I. et al. (2012). The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 18 (16): 4406-4414.
18. Scagliotti, G., Stahel, R. A., Rosell, R. et al. (2012). ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: an evolving paradigm in oncology drug development. *Eur J Cancer* 48 (7): 961-973.
19. Gerber, D. E. and Minna, J. D. (2010). ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time. *Cancer Cell* 18 (6): 548-551.
20. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K. et al. (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368 (25): 2385-2394.
21. Kaneda, H., Okamoto, I., and Nakagawa, K. (2013). Rapid response of brain metastasis to crizotinib in a patient with ALK rearrangement-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac.Oncol* 8 (4): e32-e33.
22. Kinoshita, Y., Koga, Y., Sakamoto, A. et al. (2013). Long-lasting response to crizotinib in brain metastases due to EML4-ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *BMJ Case.Rep.* 2013, doi: 10.1136/bcr-2013-200867
23. akeda, M., Okamoto, I., and Nakagawa, K. (2013). Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. *J Thorac.Oncol* 8 (5): 654-657.
24. Costa, D. B., Kobayashi, S., Pandya, S. S. et al. (2011). CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 29 (15): e443-e445.
25. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J. et al. (2014). Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 15 (10): 1119-1128.
26. Robinson, S. D., O'Shaughnessy, J. A., Cowey, C. L. et al. (2014). BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib. *Lung Cancer* 85 (2): 326-330.
27. Altaia, R., Crowell, E., Hobbs, G. et al. (2005). Increased risk of brain metastases with HER-2/neu-positive breast carcinoma. *Cancer* 103 (3): 442-443.
28. Stemmler, H. J., Kahlert, S., Siekiera, W. et al. (2006). Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 15 (2): 219-225.
29. Yau, T., Swanton, C., Chua, S. et al. (2006). Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 45 (2): 196-201.
30. Burstein, H. J., Lieberman, G., Slamon, D. J. et al. (2005). Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 16 (11): 1772-1777.
31. Pienkowski, T. and Zielinski, C. C. (2010). Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease. *Ann Oncol* 21 (5): 917-924.
32. Gori, S., Montemurro, F., Spazzapan, S. et al. (2012). Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 23 (6): 1436-1441.
33. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D. et al. (2012). Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 (5): 2111-2117.
34. Bachelot, T., Romieu, G., Campone, M. et al. (2013). 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* 14 (1): 64-71.
35. Lin, N. U., Carey, L. A., Liu, M. C. et al. (2008). Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26 (12): 1993-1999.
36. Lin, N. U., Dieras, V., Paul, D. et al. (2009). Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 15 (4): 1452-1459.
37. Lin, N. U., Eierman, W., Greil, R. et al. (2011). Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol* 105 (3): 613-620.
38. Davies, M. A., Liu, P., McIntyre, S. et al. (2011). Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 117 (8): 1687-1696.
39. Flaherty, K. T., Puzanov, I., Kim, K. B. et al. (2010). Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363 (9): 809-819.
40. Long, G. V., Trefzer, U., Davies, M. A. et al. (2012). Dabrafenib in patients with Val-600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13 (11): 1087-1095.
41. Dummer, R., Goldinger, S. M., Turttschi, C. P. et al. (2014). Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 50 (3): 611-621.