

*С.М. Банов<sup>1</sup>, С.Л. Гуторов<sup>2</sup>, И.В. Колядина<sup>3</sup>, А.В. Смолин<sup>1</sup>, Е.В. Крюков<sup>4</sup>,  
А.В. Голанов<sup>1</sup>, Е.Р. Ветлова<sup>1</sup>*

## **Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения**

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»; Центр «Гамма-нож», Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ РОНЦ им Н.Н. Блохина», Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

**Рак молочной железы — основная причина метастазов в головной мозг у женщин. Частота метастазов рака молочной железы в мозг продолжает расти, что, главным образом, связано с улучшением системной терапии, которая обеспечивает контроль экстракраниальных метастазов и увеличение выживаемости. Лечение метастазов рака молочной железы в головной мозг остается сложной задачей, несмотря на постоянное совершенствование локальных и системных методов лечения. В этом обзоре научной литературы представлены последние данные клинических исследований локального и системного лечения пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг.**

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в головной мозг, обзор

### **Введение**

Рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. Пятилетняя выживаемость при локальном, местно-распространённом и метастатическом РМЖ составляет 99, 86 и 27% соответственно [1]. В случае метастатического поражения головного мозга у пациентов с РМЖ показатель общей выживаемости на сроке 24 мес составляет 42% [2].

В последние годы смертность от РМЖ значительно снизилась, что является результатом раннего выявления болезни, совершенствования локального и системного компонентов лечения. Вместе с увеличением показателей общей выживаемости (ОВ) вовлеченность в метастатический процесс головного мозга возрастает [1].

РМЖ является системным заболеванием, при котором результаты лечения определяются эффективностью противоопухолевой лекарственной терапии. Однако, метастатические клетки РМЖ используют ткань головного мозга и нормально функционирующий гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) как средство защиты от

агрессивного противоопухолевого лекарственного лечения [3].

В практическом аспекте улучшение ОВ пациентов с диагнозом РМЖ позволило определить центральную нервную систему как место позднего метастазирования, что обусловило разработку методов нейровизуализации и локального лечения МГМ. Совершенствование технологий нейровизуализации, нейрохирургических и радиотерапевтических методов лечения способствовало внедрению в клиническую практику безопасных, малоинвазивных и эффективных методов локального лечения МГМ. Результаты генетического анализа РМЖ позволили установить наличие различных подтипов опухоли, характеризующихся как своеобразием молекулярно-генетического профиля, так и существенными различиями в течении болезни и прогноза лечения.

В статье будут рассмотрены последние достижения, которые являются основополагающими для современного уровня диагностики и лечения пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг.

### **Частота метастазирования РМЖ в головной мозг**

У пациентов с ранними стадиями заболевания выполнение скрининговой МРТ головного мозга позволяет выявлять бессимптомные МГМ у 0,1–3,2% больных, ввиду чего скрининг метастатического поражения головного мозга в этой когорте пациентов нецелесообразен даже среди женщин с HER2 позитивным и тройным негативным подтипами (ТНП) РМЖ. Однако, в случае генерализации болезни в указанных выше подтипах 1-летняя кумулятивная встречаемость МГМ колеблется от 10% до 30%, что уже может оправдать скрининг бессимптомных МГМ [4].

В текущих проспективных исследованиях изучается роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при РМЖ различных подтипов. В проспективном исследовании (иден-

тификатор [clinicaltrials.gov: NCT03881605](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03881605)) планируется рандомизация пациентов с метастатическим HER2 позитивным и тройным негативным подтипами РМЖ без визуализируемых МГМ в группы проведения МРТ-скрининга головного мозга и клинического наблюдения до момента развития симптоматических МГМ. Задача исследования заключается в анализе генетической структуры метастазирующих в головной мозг опухолей и оценки диагностической ценности функциональной МРТ, которая способна выявлять аномальный метаболизм в головном мозге на ранних этапах его формирования. В случае положительных результатов исследования планируется проведение большого многоцентрового рандомизированного исследования для того, чтобы определить, может ли раннее выявление МГМ улучшить результаты лечения этой когорты больных.

В другом клиническом исследовании II фазы (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT04030507](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04030507)) планируется изучить эффективность МРТ у пациентов, где МРТ головного мозга с целью раннего выявления МГМ в настоящее время не рекомендуются или не проводятся систематически. В исследовании планируется изучить диагностическую ценность МРТ головного мозга у пациентов с различными подтипами РМЖ. Окончание исследования ожидается в июле 2023 г.

### **Прогноз общей выживаемости у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг**

Учитывая, что медиана ОВ для пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг варьирует в широких пределах, были проведены исследования для определения факторов прогноза ОВ. Функциональный статус и генетический подтип опухоли являются доминирующими прогностическими факторами общей выживаемости. Классификационный прогностический анализ (RTOG Graded Prognostic Analysis- GPA) является основным инструментом прогноза ОВ пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. В этом инструменте возраст оказывает сравнительно небольшое влияние на прогноз, а количество МГМ и экстракраниальный статус болезни не являются прогностическими факторами [5].

В исследовании из MD Anderson cancer center (MDACC) представлена модификация прогностического инструмента (Modified Breast-GPA Index), в котором показано, что число МГМ и возраст, наряду с генетическим подтипом и функциональным статусом, являются значимым прогностическими факторами ОВ у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг [6].

В обновленный GPA-РМЖ индекс прогноза ОВ для пациентов с метастазами РМЖ в

головной мозг (онлайн-калькулятор на сайте [brainmetgra.com](https://brainmetgra.com)) были включены: генетический подтип опухоли, функциональный статус (индекс Карновского), возраст, количество МГМ и экстракраниальный статус болезни.

В целом можно сказать, что подтип опухоли и функциональный статус пациентов оказывают гораздо большее влияние на прогноз, чем число МГМ. Истинное прогностическое значение числа МГМ остается не ясным, и его влияние на выживаемость пациентов в зависимости от подтипа РМЖ неизвестно.

### **Лечение пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг**

Варианты лечения пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг традиционно основывались на преимущественном применении нейрохирургии и радиотерапии (облучение всего головного мозга и стереотаксическая радиотерапия). Нейрохирургическое лечение может улучшить выживаемость у пациентов с высоким функциональным статусом и ограниченным (1–4 очага) метастатическим поражением головного мозга, при наличии крупных или симптоматических МГМ [7].

Пациентам с небольшими по размеру МГМ и наличием ограниченного метастатического поражения головного мозга, как правило, проводится радиохирugia, в то время как пациенты с множественными МГМ обычно получают облучение всего головного мозга (ОВГМ). Традиционно, роль системной терапии для пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг была ограничена из-за низкого проникновения препаратов через ГЭБ [8].

Тем не менее, роль противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг значительно увеличилась после получения результатов клинических исследований эффективности анти-Her2-терапии в соответствующих когортах пациентов.

### **Нейрохирургическое лечение**

Нейрохирургическое лечение и стереотаксическая радиотерапия являются эффективными инструментами локального контроля МГМ [9, 10].

Современные достижения в области малоинвазивных методик нейрохирургии, развитие нейронавигации под контролем интраоперационной визуализации и картирования мозга, обеспечили возможность выполнения безопасной резекции метастатических очагов, локализованных в глубинных или функциональных зонах мозга. Методики нейрохирургии быстро развиваются

и ожидается, что они станут важной частью глобального лечения пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. Новым аспектом применения нейрохирургии является ликвидация симптоматического масс-эффекта у пациентов с резистентным к проводимой терапии симптоматическим радионекрозом. Кроме того, локальный рецидив после серии сеансов радиохирургии так же является предметом нейрохирургического лечения. Другая роль нейрохирургии связана с тем, что генетический профиль метастазов РМЖ в головной мозг отличается от аналогичного профиля первичной опухоли или экстракраниальных метастазов. Следовательно, резекция или биопсия МГМ могут предоставить новые данные для выбора индивидуальной терапии [7].

### Радиотерапия

Исторически ОВГМ было стандартным лечением для пациентов с метастазами в мозг. Роль ОВГМ уменьшилась в последние годы из-за связанных с этим лечением когнитивных нарушений, что привело к применению ОВГМ только у пациентов с множественными МГМ.

Роль радиохирургии в лечении МГМ расширяется из-за высокой конформности, которая позволяет сохранить значительный объем здоровой мозговой ткани и обеспечить высокие показатели локального контроля.

Радиохирургия может быть предпочтительным вариантом локального лечения для большинства пациентов с бессимптомными МГМ при отсутствии показаний к нейрохирургии; для очагов, локализованных в глубинных и функциональных областях мозга; с множественными МГМ, при условии, что их суммарный объем и количество позволяют обеспечить эффективную и безопасную доставку ионизирующего излучения к метастатическим очагам.

В серии проведенных исследований D. Kondziolka и соавт. [11], D. Andrews и соавт. [12], H. Aoyama и соавт. [13], E. Chang и соавт. [14] и M. Kocher и соавт. [15], было показано, что добавление к радиохирургии ОВГМ у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга не обеспечивает увеличение ОВ, увеличивает риск когнитивных расстройств, снижает качество жизни пациентов, но достоверно снижает риск интракраниальной прогрессии и, соответственно, снижает потребность в применении «salvage»-терапии.

Проведенный A. Sahgal и соавт. [16] метаанализ результатов исследований H. Aoyama и соавт., E. Chang и соавт. и M. Kocher и соавт. показал, что для пациентов в возрасте  $\leq 50$  лет добавление ОВГМ к радиохирургии не влияло на риск интракраниальной прогрессии, но до-

стоверно ухудшало ОВ пациентов, в то время как у пациентов  $\geq 50$  лет применение ОВГМ снижало риск интракраниальной прогрессии, но не увеличило ОВ. В настоящее время ОВГМ резервируется у пациентов с множественными МГМ. Однако результаты многоцентрового проспективного исследования M. Yamamoto [17] показали, что радиохирургия может безопасно и эффективно применяться в тщательно отобранной группе пациентов с множественными метастазами в головной мозг.

У пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг применение ОВГМ обеспечивает ограниченный локальный контроль с интракраниальной прогрессией у 42% пациентов, в среднем, через 3–5 мес [18]. Проведение радиохирургии в случае развития интракраниального рецидива после выполнения ОВГМ обеспечивает увеличение медианы выживаемости до 10,3–14 мес [19].

Наличие метастазов ТНП РМЖ в головной мозг обуславливает плохой прогноз общей выживаемости после радиохирургии с медианой ОВ 6 мес в сравнении с 16 мес при наличии других подтипов РМЖ [20].

В исследовании MD Anderson Cancer Center была проведена оценка эффективности локального лечения (нейрохирургия, радиохирургия и ОВГМ) у 873 пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. Проведение ОВГМ увеличило выживаемость только в группе пациентов с множественными МГМ ( $p=0,004$ ) [21].

Из-за недостаточной эффективности ОВГМ и высокого риска когнитивных расстройств в последних руководствах по лечению пациентов с МГМ не рекомендуют проведение ОВГМ как адьюванта после нейрохирургического или радиохирургического лечения, склоняясь в сторону проведения МРТ-контроля головного мозга и проведения повторного локального лечения у пациентов с ограниченными МГМ [22].

### Противоопухолевая лекарственная терапия

Имеющиеся клинические данные применения противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с МГМ ограничены. Имеются несколько неконтролируемых исследований, небольшие исследования II фазы, вторичные ретроспективные выборочные анализы серий из больших исследований III фазы, которые показали, что отдельные противоопухолевые препараты обладают активностью в отношении метастазов РМЖ в головном мозге.

### HER2-положительный подтип РМЖ

Наиболее полноценно изучены лекарственные методы лечения пациентов с HER2-

положительным подтипом РМЖ. Анти-HER2 препараты могут быть классифицированы на моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб), конъюгаты антитела и лекарственное средство (T-DM1), и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (лапатиниб, нератиниб). Несмотря на то, что большинство анти-HER2 препаратов имеют ограниченное проникновение в ЦНС, их применение значительно улучшило ОВ и выживаемость без прогрессии у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг [23].

### Трастузумаб содержащие режимы

**Трастузумаб.** Терапия трастузумабом после развития МГМ у пациентов с HER2-позитивным подтипом РМЖ обеспечила улучшение ОВ. В исследовании R. Le Scodan и соавт. [24] после проведения анализа результатов лечения 130 пациентов с прогрессирующими, после проведения ОБГМ, метастазами РМЖ в головной мозг, было отмечено значительное увеличение медианы ОВ в группе с Her2-позитивным подтипом и терапией трастузумабом, в сравнении с пациентами с Her2-позитивным подтипом без терапии трастузумабом или с группой пациентов с Her2-негативным подтипом РМЖ ( $p < 0,004$ ).

В систематическом обзоре P. Larsen и соавт. [25] представлены результаты 18 клинических исследований оценки эффективности трастузумаба у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. Во всех исследованиях показано преимущество в отношении общей выживаемости в случае продолжения терапии трастузумабом после диагностики МГМ.

Аналогичные результаты представлены в исследовании M.D. Anderson cancer center [26]. У пациентов, получавших трастузумаб до развития МГМ, с дальнейшим продолжением анти-HER2 терапии было отмечено увеличение ОВ ( $p = 0,005$ ) и времени до интракраниальной прогрессии ( $p = 0,003$ ). Смена режима лекарственной терапии с трастузумаба на другие анти-HER2-препараты не обеспечила дальнейшего увеличения ОВ в сравнении с продолжением терапии трастузумабом. Улучшение выживаемости пациентов в указанных исследованиях, скорее всего, было связано с эффективным контролем экстракраниальных метастазов, а не с прямым влиянием трастузумаба на МГМ.

**Пертузумаб.** Результаты исследования III фазы CLEOPATRA (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT00567190](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00567190)) продемонстрировали значительные улучшения выживаемости без прогрессирования и увеличение ОВ в группе терапии пертузумабом, в сравнении с плацебо на фоне применения трастузумаба и доцетаксела в обеих группах.

Повторный анализ результатов исследования показал, что частота интракраниальной прогрессии была одинаковой в группах пертузумаба и плацебо, однако среднее время до развития МГМ, как первого места прогрессирования заболевания было 11,9 мес в группе плацебо и 15,0 мес в группе пертузумаба ( $p = 0,0049$ ) с тенденцией к увеличению общей выживаемости пациентов в группе пертузумаба ( $p = 0,0449$ ) [27].

Результаты исследования показали принципиальную возможность лекарственной терапии снижать частоту интракраниальной прогрессии и увеличивать время как до развития интракраниальной прогрессии, так и до появления симптомов МГМ, требующих локального лечения.

**Трастузумаб эмтанзин (T-DM1).** T-DM1 для лечения метастатического РМЖ был одобрен на основе публикации окончательных результатов рандомизированного исследования III фазы EMILIA (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT00829166](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00829166)). В это исследование были включены пациенты с прогрессирующим, после терапии трастузумабом и таксанами, Her2-позитивным РМЖ. В исследовании изучили эффективность комбинации лапатиниба и капецитабина в сравнении с терапией T-DM1. Терапия T-DM1 значительно увеличила ОВ и выживаемость без прогрессирования с меньшей токсичностью, чем комбинация лапатиниба и капецитабина.

В этом исследовании у 95 (9,6%) из 991 пациентов, на момент включения в исследование, были стабильные и бессимптомные МГМ. В этой когорте пациентов было отмечено значительное улучшение общей выживаемости в группе терапии T-DM1 по сравнению с группой терапии капецитабином и лапатинибом ( $p = 0,0081$ ) при одинаковой медиане выживаемости без интракраниальной прогрессии. Таким образом у пациентов с бессимптомными метастазами РМЖ в головной мозг терапия T-DM1 ассоциировалась с увеличением ОВ в сравнении с терапией лапатинибом и капецитабином, которое так же объясняется улучшением контроля экстракраниальных метастазов [28].

Однако, появляются клинические данные, показывающие объективный ответ МГМ на терапию T-DM1 у пациентов с лептоменингеальной прогрессией [29] и очаговыми МГМ [30].

**Трастузумаб дерукстекал (T-DXd).** Эффективность T-DXd была изучена в исследовании DESTINY-Breast01 (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT03248492](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03248492)). В исследование включены 184 пациента, которые, в среднем, получили шесть линий лекарственного лечения, включая анти-HER2 терапию трастузумабом и T-DM1. Клиническая эффективность препарата была за-

регистрована у 112 (60,9%) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессии составила 16,4 мес в целом по группе и 18,1 мес у пациентов с бессимптомными МГМ с частотой объективного ответа со стороны МГМ у 14 (58,3%) из 24 пациентов. T-DXd показал стойкую противоопухолевую активность у пациентов с экстракраниальной прогрессией на фоне нескольких линий лекарственной терапии и стабильными МГМ.

### Ингибиторы тирозинкиназы

**Лапатиниб.** В исследовании CEREBEL (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT00820222](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00820222)) сравнили частоту метастазирования в головной мозг как первого места прогрессирования у пациентов с Her2-позитивным РМЖ, получающих терапию лапатинибом или трастузумабом на фоне терапии капецитабином в обеих группах. Частота метастазирования в головной мозг была одинаковой в обеих группах ( $p=0,360$ ). ОВ и выживаемость без прогрессии были лучше в группе применения трастузумаба в сравнении с группой лапатиниба. Исследование не дает окончательного результата о преимуществе терапии трастузумабом, поскольку на эффективность лапатиниба могло повлиять предшествующее назначение трастузумаба и/или назначение лапатиниба как в первой, так и в последующих линиях прогрессирующего РМЖ.

В многоцентровом исследовании II фазы LANDSCAPE (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT00967031](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00967031)) лапатиниб применяли у пациентов с HER2-позитивным РМЖ с метастазами в головной мозг, ранее не получавших ОВГМ, капецитабин или лапатиниб. Результаты показали, что у 29 пациентов был достигнут объективный ответ в головном мозге (65,9%), во всех случаях — частичный. У 49% пациентов были побочные эффекты 3–4 степени, связанные с лечением [31].

**Нератиниб.** Доклинические данные показали, что нератиниб, являясь необратимым ингибитором рецепторов HER2, HER4 и EGFR, может проникать через ГЭБ и преодолевать резистентность к трастузумабу или лапатинибу.

В многоцентровом открытом исследовании II фазы TBCRC 022 [32] пациенты с измеряемыми метастазами в головном мозге прогрессирующего HER2-позитивного РМЖ (у 92% пациентов была интракраниальная прогрессия после проведения нейрохирургии или радиотерапии) получали нератиниб и капецитабин. В исследование были включены пациенты ранее получавшие ( $n=12$ ) и не получавшие ( $n=37$ ) лапатиниб. Частота объективного ответа МГМ в группе без терапии лапатинибом в анамнезе

составила 49%, а в группе с проведенной ранее терапией лапатинибом — 33%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 и 3,1 мес, а медиана общей выживаемости — 13,3 и 15,1 мес соответственно. Результаты исследования показали, что комбинация нератиниба и капецитабина активна в отношении резистентных к анти-HER2-терапии метастазов РМЖ в головной мозг.

В рандомизированном исследовании NEfERT-T [33] 479 пациентов с Her2-позитивным подтипом РМЖ были распределены в группы терапии нератинибом или трастузумабом, каждый из которых комбинировался с паклитаксолом. Результаты исследования показали, что при Her2-позитивном метастатическом РМЖ в первой линии терапии нератиниб не превосходил трастузумаб с точки зрения выживаемости без прогрессирования ( $p=0,89$ ). Однако, несмотря на схожую общую эффективность, нератиниб снижает частоту ( $p=0,002$ ) и увеличивает время ( $p=0,004$ ) до интракраниальной прогрессии в сравнении с терапией трастузумабом.

В многоцентровом рандомизированном исследовании NALA (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT01808573](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01808573)) проведено сравнение эффективности нератиниба и лапатиниба, каждый из которых комбинировался с капецитабином у пациентов с HER2 позитивным подтипом метастатического рака молочной железы, которые ранее получали 2 и более линий анти-HER2-терапии. Нератиниб значительно улучшил выживаемость без прогрессии ( $p=0,006$ ) с тенденцией к улучшению ОВ ( $p=0,2086$ ) в сравнении с лапатинибом и обеспечил увеличение времени до локального лечения у пациентов с симптоматическими МГМ ( $p=0,043$ ).

Данные клинических исследований TBCRC 022, NEfERT-T и NALA свидетельствуют об эффективности применения нератиниба у пациентов с метастазами HER2 позитивного подтипа РМЖ в головной мозг. В исследовании А. Awada и соавт. [34] проведён анализ результатов этих трех исследований с акцентом на объективный ответ МГМ, выживаемости без интракраниальной прогрессии и времени до локального лечения по поводу симптоматических МГМ. Нератиниб продемонстрировал отчетливую активность в отношении МГМ у пациентов с HER2-позитивным подтипом РМЖ в двух независимых исследованиях II фазы (TBCRC 022, NEfERT-T) и одном исследовании III фазы (NALA). Имеются клинические данные преимущества нератиниба в отношении снижения риска развития МГМ, показанные в исследовании NEfERT-T и воспроизведенные в исследовании NALA. Наличие объективного ответа МГМ на терапию

нератинибом ассоциировалось с увеличением ОВ и выживаемости без интракраниальной прогрессии, в сравнении с аналогичными показателями у пациентов без объективных ответов со стороны МГМ.

**Тукатиниб.** Исследование HER2CLIMB (идентификатор [clintrials.gov: NCT02614794](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02614794)). Было первым рандомизированным исследованием эффективности тукатиниба, в которое были включены пациенты с прогрессированием болезни после терапии трастузумабом, пертузумабом и T-DM1. Применение тукатиниба в комбинации с трастузумабом и капецитабином значительно улучшило общую выживаемость ( $p=0,0048$ ) и выживаемость без прогрессирования ( $p<0,00001$ ) с приемлемыми профилем безопасности и частотой прекращения лечения в сравнении с группой плацебо. У пациентов со стабильными или прогрессирующими метастазами РМЖ в головной мозг выживаемость без интракраниальной прогрессии на сроке 12 мес составила 24,9% в группе тукатиниба, в сравнении с 0% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Таким образом, этот режим может стать новым стандартом лечения пациентов с метастазами Her2-позитивного РМЖ в головной мозг.

### Гормон-положительные подтипы РМЖ

Эффективность эндокринной терапии в отношении гормон-положительных метастазов РМЖ в головной мозг недостаточно изучена, однако нельзя исключать её эффективность при обнаружении МГМ [35].

Вероятность развития метастазов в головной мозг ниже у пациентов с гормон-положительным РМЖ, чем у пациентов с другими подтипами РМЖ [36].

Эндокринная терапия может быть эффективной при экстракраниальных метастазах, но у большинства пациентов к тому времени, когда у них развиваются МГМ, наблюдается эндокринно-рефрактерное заболевание. В доклинических исследованиях показано, что среди доступных ингибиторов CDK 4/6 абемациклиб лучше проникает в головной мозг, чем палбоциклиб [37].

К настоящему времени было проведено только одно исследование эффективности абемациклиба (JPVO) у пациентов с метастазами Lum A подтипа РМЖ в головной мозг [38]. Из 52 пациентов, включенных в исследование, частота общего ответа МГМ, сохраняющаяся в течение 6 и более месяцев составила 25%. Медиана выживаемости без интракраниальной прогрессии составила 4,4 мес. Эффективность ингибиторов CDK4/6 при метастазах в головной мозг еще предстоит изучить в будущих клинических исследованиях.

### Тройной негативный подтип РМЖ

Системный подход в лечении пациентов с метастазами ТНП РМЖ в головной мозг заключается в проведении тех же режимов химиотерапии, которые применяются при лечении экстракраниальных метастазов. Следовательно, для пациентов этой подгруппы функционирование ГЭБ имеет решающее значение в обеспечении доставки противоопухолевых лекарств к метастатическому очагу в мозге.

Частота объективного ответа МГМ на стандартные комбинации химиотерапии колеблется от 0 до 55% [39]. В частности, полный и частичный ответ метастазов РМЖ в головной мозг после проведения химиотерапии цисплатином и этопозидом составил 13 и 25% соответственно [40].

**Бевацизумаб.** Предварительные результаты двух проспективных исследований II фазы показали благоприятный профиль безопасности и эффективность добавления бевацизумаба к цисплатину и этопозиду [41] и карбоплатину [42] у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг.

В проспективном исследовании Y. Lu и соавт. [41] было включено 35 пациентов с прогрессирующими метастазами РМЖ в головной мозг после проведения ОВГМ. Бевацизумаб вводили за сутки до введения этопозидом и цисплатином. У 27 пациентов (77,1%) указанный режим позволил достичь объективного ответа МГМ, включая 13 пациентов (37,1%) с уменьшением объема метастатических очагов в головном мозге на 80% и больше. При среднем сроке наблюдения 16,1 мес, медианы выживаемости без интракраниальной прогрессии и общей выживаемости составляли 7,3 и 10,5 мес соответственно.

**Эрибулин.** В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании VESPRY [43] оценили эффективность и переносимость эрибулина в качестве третьей линии терапии. Из 118 пациентов, включенных в исследование, у 21 (20,4%) был ТНП РМЖ и у 12 пациентов были МГМ. Стабилизация, частичный ответ и прогрессия МГМ были зарегистрированы в 4 (16%), 17 (68%) и 4 (16%) из 25 метастатических очагов в головном мозге, соответственно.

В российское исследование оценки эффективности эрибулина были включены 35 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, из которых у 24 пациентов МГМ прогрессировали после ранее проведенной радиотерапии. У 32,4% включенных в исследование пациентов был ТНП РМЖ. Клиническая эффективность (частота объективных ответов МГМ и интракраниальная стабилизация более 6 мес) составила 48,6% [44].

Аналогичные результаты показаны в исследовании M. Sirven и соавт. [45], в котором проведена оценка эффективности эрибулина у 95 пациентов с Her2-негативным РМЖ, из которых у 20 (21%) пациентов были МГМ. Клиническая эффективность в отношении МГМ на сроке более 6 мес была достигнута у 9 (45%) пациентов. Эрибулин в качестве препарата третьей линии показывает приемлемый профиль безопасности и противоопухолевую активность при лечении метастазов РМЖ в головной мозг.

**Этиринотекан.** В исследовании III фазы BEACON (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT02915744](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02915744)) этиринотекан (Etirinotecan pegol) — новый, пегилированный ингибитор топоизомеразы-1 длительного действия, продемонстрировал улучшение ОВ у пациентов с РМЖ в сравнении с группой «терапия по выбору врача». В подгрупповой анализ включены 67 пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг: в группу этиринотекана — 36 пациентов; в группу «терапия по выбору врача» — 31 пациент. У 89,2% пациентов были HER2-отрицательные подтипы, из них у 26,8% пациентов — ТНП. Применение этиринотекана было связано со значительным снижением риска смерти ( $p=0,01$ ) по сравнению с группой «терапия по выбору врача». Значительное улучшение выживаемости предоставляет обнадеживающие клинические данные для применения этиринотекана в этой сложной для лечения подгруппе пациентов [46]. В настоящее время проводится подтверждающее исследование III фазы ATTAIN (идентификатор [clinicaltrials.gov: NCT02915744](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02915744)). Исследование позволит уточнить эффективность этиринотекана у пациентов со стабильными метастазами РМЖ в головной мозг.

**ANG1005.** Препарат ANG1005 состоит из 3 молекул паклитаксела ковалентно связанных с ангиопептидом-2, предназначенным для проникновения через ГЭБ используя транспортную систему LRP1. Получены доклинические и клинические доказательства эффективности с ANG1005 при метастатическом поражении головного мозга. Стабилизация или регрессия интракраниальных метастатических очагов наблюдалась у 77% пациентов с медианой общей выживаемости 8 мес [47].

Клинические исследования эффективности лекарственной терапии пациентов с МГМ продолжаются.

### Заключение

Значительная неоднородность результатов клинических исследований у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг обуславливает необходимость оптимизации стратегии лечебных

подходов в этой когорте пациентов, что включает раннее выявление МГМ, совершенствование методов нейрохирургии и доставки дозы ионизирующего излучения к метастатическому очагу, изучение биологии метастазов в головном мозге для улучшения результатов системного лечения.

Важным аспектом улучшения результатов лечения этой когорты пациентов является мультидисциплинарный подход, с учетом интра- и экстракраниальной распространенности болезни, рисков и преимуществ каждого лечебного метода, состояния пациентов и наличием доступных резервов лекарственной терапии.

Локальное лечение пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг остается основным методом лечения в большинстве клинических ситуаций. Выбор метода локального лечения зависит от рентгенологической картины метастатического поражения головного мозга, степени выраженности неврологической симптоматики, функционального статуса и активности экстракраниальных метастазов.

При изолированном метастатическом поражении головного мозга или контролируемом экстракраниальном опухолевом процессе, а также в случае экстракраниальной прогрессии и наличии доступных резервов эффективного системного лечения, рекомендуется проведение высокоточных методик локального лечения: микро-нейрохирургии и/или стереотаксической радиотерапии в режиме радиохирургии или гипофракционирования.

У пациентов с неконтролируемой экстракраниальной прогрессией и отсутствием резервов эффективной противоопухолевой лекарственной терапии методом выбора локального лечения является ОБГМ в самостоятельном варианте лечения или в комбинации с радиохирургией или нейрохирургией.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали значительный интерес к лекарственной терапии пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг. Однако необходимо отметить, что несмотря на появляющиеся клинические данные, показывающие эффективность лекарственной терапии в отношении снижения риска интракраниальной прогрессии или регрессии МГМ, пока недостаточно клинических доказательств, чтобы рекомендовать какую-либо лекарственную комбинацию для отсрочки локального лечения первично диагностированных МГМ у пациентов, ранее не получавших интракраниальную радиотерапию [48].

На данный момент противоопухолевая лекарственная терапия является вариантом лечения пациентов с интракраниальной прогрессией после проведения локального лечения. Проводятся новые клинические исследования (таблица)

с целью поиска новых лекарственных препаратов, которые позволят существенно изменить результаты лечения пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг.

ЛИТЕРАТУРА

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2020. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1564>
- Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р. и др. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга // Вопросы онкологии. 2017;63:52–61.
- Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology // *J Neurooncol*. 2005;75:5–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ et al. Incidence of Brain Metastases in Nonmetastatic and Metastatic Breast Cancer: Is There a Role for Screening? // *Clin Breast Cancer*. 2020;20: e54–e64. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.007>
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer // *J Neurooncol*. 2013;112:467–72. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1083-9>
- Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment as a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases // *JCO*. 2015;33:2239–45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8517>
- Jandial R, Hoshide R, Waters JD, Somlo G. Operative and Therapeutic Advancements in Breast Cancer Metastases to the Brain // *Clin Breast Cancer*. 2018;18:e455–e467. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.002>
- Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer // *Clin Cancer Res*. 2010;16:5664–78. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1564>
- Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial // *J Neurooncol*. 2008;87:299–307. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9510-4>
- Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:646–51. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.04.009>
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford L, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999;45:427–34. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00198-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00198-4)
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *The Lancet*. 2004;363:1665–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16250-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16250-8)
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. 2009;10:1037–44. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70263-3)
- Kocher M, Soffiatti 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1655>
- Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:710–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.024>
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study // *Lancet Oncol*. 2014;15:387–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0)
- Ogura M, Mitsumori M, Okumura S et al. Radiation therapy for brain metastases from breast cancer // *Breast Cancer*. 2003;10:349–55. <https://doi.org/10.1007/BF02967656>
- Kondziolka D, Kano H, Harrison GL et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. Clinical article // *J Neurosurg*. 2011;114:792–800. <https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS10461>
- Xu Z, Schlesinger D, Toulmin S, Rich T, Sheehan J. Impact of triple-negative phenotype on prognosis of patients with breast cancer brain metastases // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:612–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.054>
- Gao C, Wang F, Suki D et al. Effects of systemic therapy and local therapy on outcomes of 873 breast cancer patients with metastatic breast cancer to brain: MD Anderson Cancer Center experience // *Int J Cancer*. 2020;1:1–10. <https://doi.org/10.1002/ijc.33243>
- Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) // *Neuro-oncology*. 2017;19:162–74. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now241>
- Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В. и др. Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12:46–51.
- Romuald Le Scodan, Ludivine Jouanneau, Christophe Massard et al. Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death // *BMC Cancer*. 2011;11:395.
- Larsen PB, Kümler I, Nielsen DL. A systematic review of trastuzumab and lapatinib in the treatment of women with brain metastases from HER2-positive breast cancer //

- Cancer Treat Rev. 2013;39:720–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.006>
26. Park YH, Park MJ, Ji SH et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients // *Br J Cancer*. 2009;100:894–900. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604941>
  27. Swain SM, 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;25:1116–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu133>
  28. Krop IE, Lin NU, 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;26:113–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu486>
  29. Ricciardi GRR, Russo A, Franchina T et al. Efficacy of T-DM1 for leptomeningeal and brain metastases in a HER2 positive metastatic breast cancer patient: new directions for systemic therapy — a case report and literature review // *BMC Cancer*. 2018;18:97. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-3994-5>
  30. 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;157:307–18. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3828-6>
  31. 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 // *The Lancet Oncology*. 2013;14:64–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70432-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70432-1)
  32. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK 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;37:1081–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01511>
  33. Awada A, Colomer R, Inoue K et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol*. 2016;2:1557–64. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0237>
  34. Awada A, Brufsky A, Saura C et al. Impact of neratinib on development and progression of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Findings from the NALA, NEfERT-T, and TBCRC 022 trials. [https://www.pumabiotechnology.com/docs/1\\_21219\\_Awada\\_CNS\\_SABCS\\_2019\\_poster\\_10\\_Dec\\_2019\\_FINAL.pdf](https://www.pumabiotechnology.com/docs/1_21219_Awada_CNS_SABCS_2019_poster_10_Dec_2019_FINAL.pdf)
  35. Colomer R, Cosos D, Del Campo JM et al. Brain metastases from breast cancer may respond to endocrine therapy // *Breast Cancer Res Treat*. 1988;12:83–6. <https://doi.org/10.1007/BF01805745>
  36. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes // *J Clin Oncol*. 2010;28:3271–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>
  37. Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P et al. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft // *Drug Metab Dispos*. 2015;43:1360–71. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.062745>
  38. Anders CK, Le Rhun E, Bachelot TD et al. A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC) // *JCO*. 2019;37:1017. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1017](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1017)
  39. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy // *Cancer*. 1992;69:972–80. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920215\)69:4<972::AID-CNCR2820690423>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920215)69:4<972::AID-CNCR2820690423>3.0.CO;2-P)
  40. 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 // *Cancer*. 1999;85:1599–605. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990401\)85:7<1599::AID-CNCR23>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990401)85:7<1599::AID-CNCR23>3.0.CO;2-#)
  41. Lu Y-S, Chen TW-W, Lin C-H et al. Bevacizumab preconditioning followed by Etoposide and Cisplatin is highly effective in treating brain metastases of breast cancer progressing from whole-brain radiotherapy // *Clin Cancer Res*. 2015;21:1851–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2075>
  42. Lin NU, Gelman RS, Younger WJ et al. Phase II trial of carboplatin © and bevacizumab (BEV) in patients (pts) with breast cancer brain metastases (BCBM) // *JCO*. 2013;31:513. [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.513](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.513)
  43. Adamo V, Ricciardi GRR, Giuffrida D et al. Eribulin mesylate use as third-line therapy in patients with metastatic breast cancer (VESPRY): a prospective, multicentre, observational study // *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919895755. <https://doi.org/10.1177/1758835919895755>
  44. Колядина И.В., Булавина И.С., Петкау В.В. и др. Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт // *Современная онкология*. 2019;21:17–24. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.2.190395>
  45. Sirv n MB, Fernandez-Ortega A, Stradella A et al. Real-world efficacy and safety of eribulin in advanced and pretreated HER2-negative breast cancer in a Spanish comprehensive cancer center // *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20:68. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0367-x>
  46. Cort s J, Rugo HS, Awada A et al. Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial // *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165:329–41. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4304-7>
  47. Kumthekar P, Tang S-C, Brenner AJ et al. ANG1005, a brain penetrating peptide-drug conjugate, shows activity in patients with breast cancer with leptomeningeal carcinomatosis and recurrent brain metastases // *Clin Cancer Res*. 2020. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3258>
  48. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK et al. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma // *Neuro-oncology*. 2017;19: i1-i24. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now197>

Поступила в редакцию 11.03.2021 г.

*S.M.Banov<sup>1</sup>, S.L. Gutorov<sup>2</sup>, I.V.Kolyadina<sup>3</sup>, A.V.Smolin<sup>1</sup>,  
E.V.Kryukov<sup>4</sup>, A.V.Golanov<sup>1</sup>, E.R.Vetlova<sup>1</sup>*

**Breast cancer with brain metastases: current  
treatment options**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Institution «N.N. Burdenko  
National Medical Research Center of Neurosurgery»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin  
National Medical Research Center of Oncology»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional  
Education of the Ministry of Health  
of the Russian Federation

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution "S.M. Kirov Military  
Medical Academy", St Petersburg

Breast cancer is the main cause of brain metastases in women. The incidence of brain metastases in breast cancer continues to increase, which is mainly associated with improved systemic therapy, which ensures the control of extracranial metastases and an increase in survival. The management brain metastases of breast cancer remain a challenge, despite the constant improvement of local and systemic therapies. This review of the scientific literature presents the latest data from clinical trials of local and systemic treatment of patients with brain metastatic of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, brain metastases, review