

Original Article/Artigo Original

Surgical Treatment of Brain Metastases From Breast Cancer

Tratamento cirúrgico de metástases cerebrais de cancro da mama

Sara Campos*, Tiago Lima**, Margarida Dias***

Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

ABSTRACT

Overview and Aim - Breast cancer (BC) is the second most common malignant cause of secondary brain involvement. Brain surgery, followed by whole-brain radiation therapy (BS/WBRT) for brain metastases (BM), improves local control, provides relief of symptoms resulting from mass effect and helps to establish a histological diagnosis, potentially increasing the chances of survival. The purpose of this study was to analyze the disease-free and the overall survival rates of patients submitted to this treatment.

Study Design and Methods - Retrospective analysis of 11 cases of patients treated in our Department who were submitted to BS/WBRT followed by surgery in the Neurosurgery Department.

Results - At the time of BC diagnosis, the patients' mean age was 50.5 ± 15.2 [32-76] years old, 5/11 were premenopausal; most tumors were undifferentiated invasive ductal carcinomas, ER positive (9/11) and most were in advanced stages, with lymph node invasion; 4/11 had systemic metastases. The average interval between the diagnosis of BC and BM was 3.8 ± 2.8 [0-9] months. Most BM were cerebellar (4/11) or frontal (4/11); mainly single (9/11). Brain recurrences were found in 6/11 with an average interval until recurrence of 16.8 ± 16.6 [4-50] months. Overall survival was 80% at 6 months and 60% at 12 months.

Conclusions - Although rare, single BM from BC with stable extracranial disease appear to benefit from BS/WBRT. This conclusion remains controversial in the case of double BM. Older patients, negative hormone receptors tumors, undifferentiated tumors and HER2 overexpression were associated to worse prognosis. According to our findings there were no differences in the response to therapy in patients with systemic extracranial disease associated with BM. These findings raise the possibility of the importance of BS/WBRT for single BM even in these patients.

Keywords: breast cancer, brain metastases, surgical treatment

INTRODUÇÃO

A maioria dos tumores cerebrais são localizações secundárias de tumores primitivos de outros órgãos. No adulto, o pulmão

(36-46%), a mama (15-25%) e a pele (melanoma) (5-20%) são os locais de origem de metastização cerebral mais comuns, colocando o cancro da mama como o segundo mais frequente a nível de envolvimento secundário cerebral^{1,2}. A incidência total de metástases cerebrais sintomáticas em doentes com cancro da mama varia entre 4 e 10%. O risco estimado de vir a desenvolver metastização cerebral depende do estágio da doença

* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

** Interno Complementar de Neurocirurgia

*** Professora Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

na data do diagnóstico: assim, na doença localizada, o risco de desenvolver metástases cerebrais é inferior a 3%, na doença localmente avançada ou neoplasia de alto risco, é de 7 a 8% e nas doentes com cancro da mama sistémico, o risco atinge os 10 a 16%. No entanto, a incidência de metástases cerebrais relatadas em autópsias atinge os 18-30%^{3,4}.

Têm sido apontados vários factores de risco para o desenvolvimento de metástases cerebrais no cancro da mama. A metastização cerebral está mais frequentemente associada à raça africana, a tumores de comportamento mais agressivo (com ausência de expressão para receptores hormonais e com sobreexpressão de HER2), tumores em mulheres jovens, ou tumores com metastização hepática ou pulmonar concomitante⁵. Embora a metastização cerebral surja tardiamente na história natural do cancro da mama, a sua incidência tem aumentado nos últimos anos, não só pelo desenvolvimento de terapêuticas sistémicas mais eficazes, que permitem uma maior sobrevivência global, como também devido à implementação de novas técnicas imagiológicas que contribuíram para a maior sensibilidade no seu diagnóstico. Geralmente, o prognóstico das pacientes com metastização cerebral é mau. Como a imagiologia cerebral não integra os exames de estadiamento de rotina em doentes assintomáticas, a metastização cerebral é frequentemente diagnosticada após o aparecimento de sintomas neurológicos *de novo*, verificando-se frequentemente em fases mais avançadas. A sobrevivência média para as doentes não tratadas é de um mês. O tratamento sintomático com esteróides prolonga a sobrevivência média para aproximadamente 2,5 meses. A radioterapia holocraniana aumenta a sobrevivência média para aproximadamente 4 a 6 meses. Em 10% das doentes, a excisão cirúrgica das metástases, seguida de radioterapia holocraniana, prolonga a sobrevivência para 1 a 2 anos^{6,7}.

É cada vez maior o número de pacientes com doença sistémica extra-craniana controlada na data do diagnóstico da metastização cerebral, o que levanta novos desafios terapêuticos, sobretudo se considerarmos o impacto negativo na qualidade de vida destas doentes.

Têm sido propostas várias abordagens terapêuticas na metastização cerebral, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias moleculares, que podem ser usadas isoladas ou em associação.

Relativamente à cirurgia, esta pode implicar craniotomia, biópsia estereotáxica, radiocirurgia estereotáxica ou braquiterapia. A abordagem será diferente consoante o tipo de metastização a nível do SNC: metástase única, 2 ou 3 metástases ou doença difusa (> 3 metástases ou doença leptomenígea). Há situações nas quais a cirurgia é o tratamento de eleição (pacientes com metástase única intracraniana,

tumor primário pouco radiosensível e doença sistémica estabilizada ou controlada), outras nas quais a cirurgia está contra-indicada (mais do que 3 metástases cerebrais ou doença leptomenígea concomitante) e, ainda, situações em que é discutível a indicação cirúrgica (2 a 3 metástases).

É actualmente aceite a terapêutica cirúrgica seguida de radioterapia holocraniana (RTHC) para as metástases cerebrais únicas sintomáticas, em pacientes com doença extracraniana controlada ou inexistente. A associação da RTHC pós-operatória tem benefício comprovado relativamente ao tratamento cirúrgico isolado. A abordagem cirúrgica crânio-encefálica permite, para além de um melhor controlo local, um alívio dos sintomas resultantes da hipertensão intracraniana e melhoria de défices neurológicos resultantes do efeito de massa, a obtenção de um diagnóstico histológico e benefício na sobrevivência.

Este trabalho teve como objectivo avaliar os resultados do tratamento cirúrgico das metástases cerebrais de carcinoma da mama, no que respeita ao intervalo livre de doença e sobrevivência global após cirurgia crânio-encefálica seguida de RTHC.

MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos submetidos a tratamento cirúrgico de metástases cerebrais de carcinoma da mama (N=11) em sete anos, em pacientes seguidas no Sector de Doenças da Mama do Serviço de Ginecologia e operadas no Serviço de Neurocirurgia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Todos os diagnósticos de cancro da mama foram confirmados histologicamente e as metástases cerebrais foram diagnosticadas através de ressonância magnética crânio-encefálica e confirmação neuropatológica.

Os dados foram obtidos através de consulta dos registos clínicos e, sempre que necessário, através de consulta telefónica das doentes e/ou familiares.

Em cada caso, as opções terapêuticas foram aprovadas por uma equipa multidisciplinar de ginecologistas, oncologistas médicos, radioterapeutas, imagiologistas e anatómopatologistas diferenciados em patologia mamária e posterior consulta com neurocirurgião; foi sistematicamente obtido consentimento informado.

RESULTADOS

Características das pacientes (Tabela 1)

Todas as doentes (n=11) eram de raça caucasiana, das quais 6 pré-menopáusicas e 5 pós-menopáusicas. A média

das idades das doentes na data de diagnóstico do cancro da mama foi $50,5 \pm 15,2$ [32-76] anos. O diagnóstico do cancro da mama foi clínico (nódulo palpável) em 6 casos, imagiológico (achados mamográficos) em 3 e após estudo de metástase cerebral em 1 caso (tumor oculto). Em 2 casos, desconhece-se o modo de diagnóstico.

Tabela 1 – Características das pacientes

Raça	(n)
Caucasiana	11
Idade na data do diagnóstico do cancro da mama	
Média \pm desvio-padrão [mín-máx]	50,5 \pm 15,2 [32-76]
Estado hormonal	
Pré-menopausa	6
Pós-menopausa	5
Diagnóstico do cancro da mama	
Clínico	6
Imagiológico	3
Oculto	2

Características dos tumores da mama (Tabela 2)

O carcinoma ductal invasivo foi o tipo histológico mais frequentemente encontrado (8/11), havendo ainda um caso de carcinoma lobular invasivo, um carcinoma mucinoso e um sarcoma fusocelular.

Em 9 casos as células tumorais marcaram positivamente para receptores de estrogénios, sendo negativa a marcação nos restantes; quanto aos receptores de progesterona, foram positivos em apenas 1 caso, sendo negativos em 5 casos e desconhecidos nos restantes 5; o HER2 foi negativo na maioria dos tumores em que foi pesquisado (5/7). Quanto ao grau de diferenciação, 2/11 eram bem diferenciados (G1), 3/11 moderadamente diferenciados (G2), 4/11 indiferenciados (G3), sendo o grau de diferenciação desconhecido em 2 casos. O estadiamento TNM à data de diagnóstico foi T2N1 (4 casos), T3N1 (2 casos), T3N2 (1 caso), T4N2 (2 casos), sendo o estágio desconhecido em 2 dos tumores. Relativamente ao número de gânglios axilares homolaterais invadidos, excluindo a doente que não realizou esvaziamento axilar (a paciente com sarcoma que realizou apenas mastectomia simples), nas restantes 10 doente submetidas a esvaziamento axilar verificou-se que apenas 1 não apresentava metastização ganglionar (pós-quimioterapia neoadjuvante).

Considerando as 9 doentes com metástases axilares, três apresentavam entre 1 e 3 gânglios invadidos, três apresentavam de 4 a 9 gânglios e três apresentavam mais de

9 gânglios invadidos. Relativamente à metastização à distância na data do diagnóstico, era inexistente em 2 casos e desconhecida em 5 casos; nas doentes com metástases

Tabela 2 – Características dos tumores da mama

Tipo histológico do tumor da mama		(n)
Carcinoma ductal invasivo		8
Carcinoma lobular invasivo		1
Carcinoma mucinoso		1
Sarcoma fusocelular		1
Grau histológico		(n)
G1		2
G2		3
G3		4
Gx		2
Número de gânglios axilares invadidos		(n)
0		1
1-3		3
4-9		3
>9		3
Não efectuado esvaziamento axilar		1
Estadiamento na data do diagnóstico do cancro da mama		(n)
T2N1		4
T3N1		2
T3N2		1
T4N2		2
TxNx		2
Receptores de estrogénios		(n)
Positivo		9
Negativo		2
Desconhecido		-
Receptores de progesterona		(n)
Positivo		1
Negativo		5
Desconhecido		5
Sobre-expressão HER2		(n)
Positivo		2
Negativo		5
Desconhecido		4
Metastização à distância conhecida na data de diagnóstico do cancro da mama		(n)
M0		2
M1		4
Ganglionar		4
Cerebral		1
Óssea		2
Pulmonar		1
Mx		5

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

à distância diagnosticadas verificou-se metastização ganglionar sistémica em 4 casos, metastização óssea em 2 casos, pulmonar em 1 caso e cerebral em 1 caso.

Tratamento do cancro da mama (Tabela 3)

Relativamente ao tratamento, 8 doentes necessitaram de quimioterapia neoadjuvante. No que respeita ao tratamento cirúrgico, 9/11 doentes foram submetidas a mastectomia radical modificada, 1/11 a mastectomia total e 1/11 a cirurgia conservadora, sem esvaziamento axilar. Quanto à terapêutica adjuvante, 10/11 foram submetidas a quimioterapia, 8/11 a radioterapia loco-regional e 8/11 a hormonoterapia.

Tabela 3 – Tratamento do cancro da mama

Tratamento do cancro da mama	(n)
QTNA	8
Cirurgia	11
QTA	10
RT loco-regional	8
Hormonoterapia	8

QTNA: quimioterapia neoadjuvante; QTA: quimioterapia adjuvante
RT: radioterapia

Características da metastização cerebral (Tabela 4)

A média do intervalo de tempo entre o diagnóstico de cancro da mama e o diagnóstico de metastização cerebral foi $6,9 \pm 10,3$ [0-37] meses em 10 doentes; na restante, o diagnóstico de cancro da mama foi feito após resultado neuropatológico de neurocirurgia. Aquando do diagnóstico da metastização cerebral, 3 doentes tinham metastização cerebral isolada e 6 tinham metástases noutras localizações: metastização pulmonar, óssea, ganglionar e da parede torácica.

No que respeita à localização das metástases cerebrais, estas localizavam-se no cerebelo (n=4), no lobo frontal (n=4), no lobo occipital (n=1), no lobo parietal (n=1) e no lobo temporal (n=1). Em 9 doentes as metástases eram únicas, e duplas em 2 doentes. Apenas num caso a sua dimensão era inferior a 10 mm à data do diagnóstico, sendo superior a 40 mm em dois casos.

Relativamente à abordagem cirúrgica das metástases cerebrais, 4 doentes apresentavam metástases infratentoriais (tendo sido operadas por via suboccipital) e 7 apresentavam metástases supratentoriais. Nas lesões supratentoriais utilizou-se a neuronavegação com estudos prévios por RM-CE e manual para correcta localização da lesão. Um caso de pequena metástase cerebelosa paravermiana foi feita localização com sistema de neuronavegação com fiduciais. Não foi necessário nestes casos o uso de estereotaxia para localização das lesões, ou de mapeamento cerebral. A nossa instituição não possui sistemas de localização em tempo real (*real-time imaging*) como ecografia ou ressonância intra-operatória.

Tabela 4 – Características da metastização cerebral

Intervalo de tempo entre diagnósticos de cancro da mama e da metastização cerebral	(meses)
Média \pm desvio-padrão [mín-máx]	$6,9 \pm 10,3$ [0-37]
Metastização extra-craniana conhecida na data do diagnóstico de metastização cerebral	(n)
Ausente	3
Presente	6
Óssea	4
Pulmonar	3
Ganglionar	2
Desconhecido	2
Número de metástases cerebrais	(n)
Única	9
Duas	2
Dimensões das metástases cerebrais	(n)
<10 mm	1
10-40 mm	6
>40 mm	2
Desconhecido	2
Localização das metástases cerebrais	(n)
Cerebelo	4
Frontal	4
Occipital	1
Parietal	1
Temporal	1

A regra de remoção das lesões foi remoção em bloco, através da dissecação pelo plano exterior da pseudocápsula tumoral, não tendo esta técnica sido possível em 2 casos, dada a volumetria das lesões. Nestas, foi necessária a enucleação tumoral, para menor retracção do tecido cerebral normal circundante.

Todas as doentes foram submetidas a radioterapia holocraniana adjuvante após um período médio de cicatrização de 4 semanas.

Resultados terapêuticos (Tabela 5)

Uma das doentes faleceu no pós-operatório imediato, devido a tromboembolismo pulmonar, pelo que foi excluída da análise de resultados terapêuticos.

Em seis casos houve recidiva da metastização cerebral, duas das quais na mesma localização, e quatro em localizações diferentes. Em quatro doentes não foi detectada recidiva, não havendo dados relativamente a outras duas. O intervalo médio de tempo entre a cirurgia crânio-encefálica e o diagnóstico da recidiva foi de $16,6 \pm 10,4$ [3-50] meses. Três doentes foram

submetidas a re-intervenção cirúrgica. A sobrevivência global aos 6 meses foi de 90%, e aos 12 meses de 70%; o tempo médio de sobrevivência global foi 20,1 ± 17,9 [3-56] meses.

Tabela 5 – Resultados terapêuticos

Recidiva cerebral após cirurgia	(n)
Mesma localização	2
Nova localização	4
Intervalo de tempo entre neurocirurgia e recorrência	
	(meses)
Média ± desvio-padrão [mín-máx]	16,6 ± 10,4 [3-50]
Re-intervenções	
	(n)
Neurocirurgia	1
Radiocirurgia	3
Sobrevivência global	
	%
Aos 6 meses	90
Aos 12 meses	70

DISCUSSÃO

Realizámos um estudo retrospectivo, numa única instituição, englobando 11 doentes submetidas a tratamento cirúrgico de metástases cerebrais de cancro da mama, seguido de radioterapia holocraniana.

A sobrevivência nas doentes com cancro da mama tem vindo a aumentar, fundamentalmente devido ao diagnóstico precoce e à instituição de tratamentos sistémicos mais eficazes. No entanto, a incidência de metástases cerebrais tem igualmente aumentado, sugerindo que estes agentes sistémicos poderão penetrar deficientemente na barreira hemato-encefálica sob condições fisiológicas⁷. O tempo médio de latência entre o diagnóstico inicial de cancro da mama e o diagnóstico de metastização cerebral está descrito como sendo de 2 a 3 anos⁷. No nosso estudo, a média do intervalo de tempo entre o diagnóstico de cancro da mama e o diagnóstico de metastização cerebral foi 6,9 ± 10,3 [0-37] meses, achado que poderá ser explicado pela pequena amostra estudada (note-se o amplo intervalo de valores).

Não há, na literatura, estudos que avaliem o tratamento cirúrgico de metástases cerebrais especificamente de cancro da mama; os dados relativos ao tratamento de metástases de tumores sólidos em geral sugerem fortemente que a ressecção cirúrgica seguida de RTHC deve ser considerada em pacientes com metástase cerebral única e com doença extra-craniana controlada⁸. Na realidade, apenas pacientes com doença extra-craniana controlada ou ausente parecem beneficiar deste tratamento. Em pacientes com duas ou três

metástases cerebrais a indicação permanece controversa e os casos devem ser avaliados individualmente.

Neste trabalho, foram avaliadas as características que poderão ter afectado o intervalo livre de doença e a sobrevivência global após remoção neurocirúrgica da(s) metástase(s) seguida de radioterapia holocraniana (Tabela 6).

No nosso estudo, encontrámos uma sobrevivência média de cerca de 20 meses, favorável quando comparada com a sobrevivência relatada em análises retrospectivas e prospectivas de doentes com cancro da mama no início dos anos 90, cuja mediana era de 4 a 6,5 meses, conforme citado por Eichler⁹. Apesar da existência de metastização extra-craniana nalgumas delas, esta abordagem parece contribuir para um aumento da sobrevivência.

Na nossa amostra não encontramos diferenças relevantes quanto ao intervalo entre o diagnóstico de cancro da mama e o diagnóstico de metastização cerebral, no que se refere à idade, status hormonal, grau histológico, número de gânglios axilares invadidos e sobre-expressão HER2.

No entanto, relativamente à resposta à terapêutica (intervalo livre de doença e sobrevivência global aos 12 meses), podemos tirar algumas conclusões. Na nossa amostra, a idade avançada (≥ 65 anos), a negatividade para receptores hormonais e tumores primitivos G3 estavam associados a intervalos mais curtos, dados que estão de acordo com os resultados encontrados por Lee SS et al. (2008)¹⁰. Estas características, factores de risco já conhecidos para a metastização cerebral, poderão também constituir factores de mau prognóstico depois de conhecido o diagnóstico de envolvimento cerebral secundário. Os tumores com sobre-expressão HER2 apresentaram, aparentemente, melhores resultados terapêuticos, com maior intervalo livre de doença e maior sobrevivência global, facto que se deverá a enviesamento pelo reduzido número de pacientes (n=2). Não identificámos significado prognóstico no que se refere ao número de gânglios axilares invadidos. Curiosamente, ao analisarmos as pacientes com metastização cerebral isolada vs metastização sistémica extra-craniana, verificámos não existir diferença nos intervalos livres de doença ou sobrevivência. Estes achados colocam a possibilidade da importância da terapêutica cirúrgica associada a RTHC nas metástases cerebrais únicas, mesmo nos casos em que a doença metastática não está limitada ao cérebro.

Os dados foram discordantes com a literatura no que se refere aos resultados relativos ao número de metástases cerebrais, pois as doentes com duas metástases tiveram um intervalo livre de doença e uma sobrevivência maior. Tais achados estarão relacionados, necessariamente, com a reduzida amostra estudada (Tabela 5).

Tabela 6 – Análise dos resultados terapêuticos por grupo

	Mediana do intervalo livre de doença após NC + RTHC (meses)	Mediana da sobrevivência global (meses)
Idade (anos)		
<65 (n = 9)	11	16
≥65 (n = 2)	4,5	4,5
Receptores de estrogénio		
Positivo (n = 2)	11	16
Negativo (n = 8)	8	9
Receptores de progesterona		
Positivo (n = 1)	50	56
Negativo (n = 5)	10	12
Sobre-expressão HER2		
Positivo (n = 2)	29,5	32
Negativo (n = 5)	8	12
Grau histológico		
G1/G2 (n = 5)	31,5	36
G3 (n = 4)	10,5	14
Número de gânglios axilares invadidos		
0-3 (n = 4)	9	10
≥ 4 (n = 5)	15	24
Número de metástases cerebrais		
1 (n = 8)	9	12
>1 (n = 2)	30,5	36
Metastização extra-craniana		
Presente (n = 6)	10,5	14
Ausente (n = 4)	9,5	14

Este estudo, embora limitado por se tratar de um estudo retrospectivo com uma amostra reduzida, e com deficiente informação acerca da prévia qualidade de vida das doentes ou da dimensão inicial do tumor primitivo, permitiu rever o resultado deste tratamento (cirurgia crânio-encefálica seguida de radioterapia holocraniana) nas mulheres com cancro da mama a quem foi diagnosticada metastização cerebral isolada ou dupla.

Importa deixar uma nota relativamente à radiocirurgia, opção terapêutica não disponível neste Hospital. Esta modalidade terapêutica, com potencial para um controlo local do tumor de forma não-invasiva, poderá constituir uma mais

valia nas metástases inferiores a 30 mm, múltiplas ou inacessíveis ou, ainda, nos casos em que a doente tem risco cirúrgico que contra-indique a cirurgia crânio-encefálica¹¹.

Recentemente, foram apresentados os resultados de um ensaio clínico em fase II - LANDSCAPE que mostraram que em tumores com sobre-expressão HER2 com metastização cerebral, a associação terapêutica de lapatinib e capecitabina resultou numa taxa de resposta de 67% na diminuição volumétrica das metástases do sistema nervoso central, permitindo adiar a radioterapia em 8,3 meses¹². O emprego desta associação poderá vir a mostrar-se interessante num contexto neoadjuvante à cirurgia crânio-encefálica, com o objectivo de minimizar os seus riscos e efeitos secundários e aumentar a eficácia da terapêutica cirúrgica.

São necessários mais estudos, idealmente prospectivos, caso-controlo, multicêntricos, com amostras alargadas, que possam confirmar com maior segurança qual o melhor tratamento a oferecer às doentes com cancro da mama e metastização cerebral.

BIBLIOGRAFIA

- Boogerd W, Vos WW, Hart AA, et al. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 1993; 15: 165-74
- Soffieti R, Rudà R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-69
- Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349-54
- Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 398-410
- Park BB, Uhm JE, Cho EY, et al. Prognostic factor analysis in patients with brain metastases from breast cancer: how can we improve the treatment outcomes? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 63(4): 627-33
- Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78(7):1470-6
- Lin NU, Ramakrishna NR. Site-Specific Therapy of Metastatic Breast Cancer: Brain Metastases. In: *Diseases of the Breast (4th Edition)*. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). Lippincott Williams & Wilkins; 2009; 979-90
- Eichler AF, Kuter I, Ryan P, et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer. *Cancer* 2008; 112: 2359-67
- Lee SS, Ahn J-H, Kim MK, et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 523-30
- Kased N, Binder DK, McDermott MW, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4): 1132-40
- Bachelot TD, Romieu G, Campone M, et al. LANDSCAPE: An FN-CLCC phase II study with lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer before whole brain radiotherapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 509) 2011 ASCO Annual Meeting. Presented June 5, 2011.