

## 18 NBCGs anbefalinger til standard cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha økt overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Onkolog bør ha ansvar for all cytostatikabehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Ved avansert/metastatisk ca. mammae skal man (dersom det ikke er gjort tidligere) hvis mulig biopsere metastasen og undersøke for hormonreseptorstatus og HER2-status. Cytostatikabehandling er aktuell som første linjes behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatika aktuell behandling etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Ved HER2 positive tumores er det grunnlag for HER2-rettet behandling i kombinasjon med cytostatika. Dette har klare konsekvenser for valg av behandling. Indikasjon for ikke-hormonell systemisk behandling bør alltid vurderes av onkolog (eller spesialist med bred medisinsk onkologisk kompetanse).

De to mest effektive enkeltgrupper av cytostatika behandlingen av metastatisk brystkreft er anthracycliner og taxaner<sup>1,2</sup>. Om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, er usikkert. Det kan være forskjeller med hensyn til responsrate og tid til progresjon (TTP), men det er sjelden at dette oversettes til forlenget totaloverlevelse. I Norge, som i svært mange andre land, har man siden 80-tallet og frem til i dag brukt anthracyclinholdige regimer som 1. linjes behandling. Men internasjonalt er det nå mer vanlig at HER2 positive pasienter får trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i første linje. For pasienter som har fått både antracycliner og taxaner i adjuvant med metastaser innen 12 måneder er det lite trolig at gjentatt bruk av noen av disse cytostatika være til nytte. Hos pasienter som har fått residiv mellom 12 og 24 måneder etter adjuvant behandling, er også forventningen om effekt begrenset. Dette tilsier at det er mest aktuelt å forsøke annen type cytostatika.

Cardiotoksisitet og antracyclinbehandling. Ryberg M et al.<sup>3</sup> har kartlagt cardiotoksisitet, i forbindelse med bruk av epirubicin ved metastaser. Studien omfatter pasienter behandlet i Danmark mellom 1983 og 2003, og vil ikke direkte kunne avspeile dagens behandling av brystkreftpasienter, inkludert stråleterapi og hormonell behandling. Likevel påpeker den at blant annet alder, predisposisjon for hjertesykdom, hormonbehandling ved metastaser, påvirker risiko for utvikling av hjertesvikt innenfor de neste 2.5 år. På grunnlag av disse resultatene mener NBCG det bør presiseres følgende ved bruk av antracycliner ved metastaser:

**Det anbefales årvåkenhet for hjertetoksisitet ved lengre tids bruk av antracyclin, og å ha lav terskel for å benytte MUGA/Ekkokardiografi i behandlingsoppfølging. 900 mg/m<sup>2</sup> epirubicin (550 mg doxorubicin) må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom.**

## **Behandlingsanbefalinger.**

Anbefalingene deles opp i henhold til om sykdommen er HER2 negativ eller positiv.

### **A. HER2 negative pasienter.**

#### **1. linje behandling**

**Ved følgende scenarier er det aktuelt med antracyklinholdige regimer:**

1. Pasienten har ikke fått adjuvant kjemoterapi,
2. Pasienten har fått adjuvant kjemoterapi som ikke inneholdt anthracykliner (eksempelvis CMF)
3. Det er gått  $\geq 24$  mnd etter avsluttet adjuvant/neoadjuvant behandling som inneholder anthracykliner (for eksempel FEC, epirubicin):

**NBCG har angitt disse antracyklinholdige regimer som aktuelle:**

1. FEC<sup>4, 5, 6</sup>
2. FAC<sup>7</sup>
3. Epirubicin monoterapi<sup>8</sup>
4. Lavdose adriamycin<sup>9, 10, 11</sup>
5. Pegylert liposomalt doxorubicin<sup>12</sup>. Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (O'Brien et al. Annals of Oncology 15: 440-449, 2004). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracykliner (Safra et al. Annals of Oncology. 11: 1029-1033, 2000). **NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.**

Hvorvidt man skal velge kombinasjonsregimer eller enkeltstoffregimer er under stadig diskusjon. Kombinasjonsregimer har nok høyere responsrater og lengre TTP, men heller ikke her oversettes dette nødvendigvis til økt totaloverlevelse<sup>13</sup>.

**Hvis pasienten har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling < 24 måneder tidligere anbefales bruk av taxaner.**

NBCG har angitt følgende taxanregimer som aktuelle, hvor valget kan være avhengig av funksjonstilstand, toksisitet, alder eller andre faktorer:

- Docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3 uke har gjennom to fase III studier dokumentert bedret TTP enn annen 2. linjes kjemoterapi. Docetaxel<sup>14, 15</sup>
- Paclitaxel 80 – 90 mg/m<sup>2</sup> ukentlig<sup>16, 17, 18</sup>:  
Ukentlig paclitaxel i doser på 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> har i flere fase II studier viste høye responsrater, men type 1 evidens finnes ikke. En norsk fase II studie med ukedose paclitaxel i 1.linje har vist responsrate på 39.4% og clinical benefit på 66.7%.

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke + capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag: Kombinasjonen docetaxel/capecitabine er vist å være bedre enn docetaxel alene i én fase III studie bl.a. ved å gi øket overlevelse<sup>19</sup>. I studien gav man docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke + capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag. Mange måtte redusere capecitabine-dosen til 1000 mg/m<sup>2</sup> på grunn av bivirkninger, og det anbefales å benytte denne doseringen som utgangspunkt. NBCGs erfaring er at dette behandlingsregime er mer toksisk enn monoterapi. Kombinasjonen er heller ikke sammenlignet med samme medikamenter i sekvens.
- Docetaxel® (docetaxel) 35 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (6 av 8 uker)<sup>20,21</sup>: Ukentlig docetaxel har vist responsrater mellom 30 og 40% i flere fase II studier. Type 1 evidens finnes ikke. Oppfattes ikke å gi vesentlige bivirkningsfordeler sammenlignet med docetaxel hver 3. uke.

## **2. linje behandling**

### **Hvis man har benyttet antracyklinholdig regime som 1 linje**

- Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke (se 1. linje behandling).
- Paclitaxel 80 – 90 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke + capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag (se 1. linje behandling).
- Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> ukentlig (6 av 8 uker) (se 1. linje behandling).

### **Hvis taxaner ble benyttet som 1. linje, men ikke i kombinasjon med capecitabine:**

- Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag<sup>22, 23, 24</sup>. Capecitabine har i flere fase II studier og en norsk forskrivningsstudie vist responsrater på 20 – 30% etter antracykliner og taxaner
- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig eller 30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 hver 3. uke.<sup>25</sup> Dokumentasjonen for vinorelbine etter antracykliner og taxaner er ikke så god som for capecitabine, men regimet benyttes regelmessig ved flere institusjoner i Norge, med observasjon av responser og liten grad av toksisitet.

### **Hvis docetaxel/capecitabine ble benyttet i 1. linje**

- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig, eller 30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 hver 3. uke<sup>26</sup>, eller peroral vinorelbine (60 mg/m<sup>2</sup> ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig).

## **3.linje behandling**

**Indikasjon bør vurderes nøye. Avhengig av hva som ble benyttet i 2. linje kan et av følgende være aktuelt:**

- Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag

- Vinorelbine 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> ukentlig, eller 30 – 35 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 8 hver 3. uke<sup>27</sup>, eller peroral vinorelbine (60 mg/m<sup>2</sup> ukentlig de første 3 uker, før økning til 80 mg/m<sup>2</sup> ukentlig).
- Gemcitabine 1000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 8 og 15. 28 dagers syklus.<sup>28</sup>

Det finnes en rekke andre regimer i litteraturen som NBCG ikke har tatt stilling til, men de angitte regimer er ansett som veletablerte og tar hensyn til det viktigste elementet i palliativ kjemoterapi: Å lindre gjennom å hindre sykdomsprogresjon med samtidig lav toksisitet.

For trippel negative er det internasjonalt økende interesse for og bruk av cisplatin/carboplatinholdige regimer. NBCG anser dette for å være en behandling som kan vurderes på individuelt grunnlag.

## B. HER2-positiv pasienter

Selv om det er vist meget gode responser ved å kombinere kjemoterapi med trastuzumab i første linje, har likevel antracyklinholdige regimer (uten trastuzumab) vært førstevalget i de fleste tilfeller. Det viktigste argumentet for å starte med et antracyklinholdig regime har vært risiko for cardiotoxisitet og fallende LVEF på grunn av den lange halveringstiden til trastuzumab og muligheter for økt hjertetoksisitet ved synergi med antracyklin dersom antracykin gies etter progresjon på trastuzumab-holdig regime. Men da pegylert liposomalt doxorubicin reduserer risiko for cardiotoxisitet i denne sammenheng<sup>29, 30</sup>, vil det være grunnlag for å kunne introdusere antracykliner, primært i form av liposomalt antracyclin, etter at annen kjemoterapi i kombinasjon med HER2-rettet behandling er benyttet og ikke lenger gir effekt. Samtidig vil flere pasienter etter progresjon på trastuzumab få lapatinib i kombinasjon med kjemoterapi (2. eller 3 linje)(kfr under), som gjør at trastuzumab vil vaskes ut før antracyclin administreres.

### 1. linjes behandling:

Hvis tumor er **HER2 positiv**, bør trastuzumab enten kombineres med taxan<sup>31, 32, 33</sup> eller alternativt med vinorelbine. HERNATA studien som nylig ble publisert (randomisert fase 3 studie), viste at tid til progresjon er identisk for trastuzumab i kombinasjon med vinorelbine sammenlignet med trastuzumab i kombinasjon med docetaxel<sup>34</sup>. Effekten av vinorelbine i kombinasjon med trastuzumab understøttes også av fase 2 studier<sup>35, 36</sup>.

Det anbefales et av følgende regimer hos HER2 positive:

- Paclitaxel + trastuzumab<sup>37, 38</sup>
- Docetaxel+ trastuzumab<sup>39</sup>
- Vinorelbine 30-35 mg/m<sup>2</sup> dag 1+dag 8/hver 3. uke + trastuzumab

Hvis allmenntilstand, alder, forventet tolerabilitet eller pasientpreferanse ikke taler for bruk av taxan eller vinorelbine, kan trastuzumab monoterapi vurderes<sup>40</sup>.

## 2. linje/3. linje behandling

Bruk av trastuzumab i kombinasjon med annen type kjemoterapi i 2. linje, etter progresjon på 1. linjes behandling (trastuzumab i kombinasjon med første linjes kjemoterapi) gir mulighet for klinisk nytteeffekt. Det er vist effekt av å fortsette bruk av trastuzumab i kombinasjon med capecitabine, sammenlignet med capecitabine som monoterapi, - etter progresjon på trastuzumab sammen med annen type kjemoterapi<sup>41</sup>.

Den kombinerte HER2/HER1 hemmeren lapatinib har i kombinasjon med capecitabine vist dobling av progresjonsfri overlevelse (4 måneder) sammenlignet med capecitabine alene hos pasienter som tidligere har benyttet antracyclin, taxan og trastuzumab<sup>42</sup>. I tillegg har lapatinib vist effekt i monoterapistudier etter tidligere trastuzumab. Det er også vist effekter hos pasienter med hjernemetastaser. NBCG mener effekten av lapatinib er tilstrekkelig dokumentert for å anbefale bruk av dette i kombinasjon med capecitabine.

Følgende behandlingsvalg foreligger ved 2. og eventuelt 3. linjes behandling:

- Trastuzumab i kombinasjon med det cytostatikum som ikke ble benyttet i første linje (konferer 1. linjes behandling)
- lapatinib (1250 mg po x 1 daglig) i kombinasjon med capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> po x 2 daglig i 14 av 21 dagers syklus). Det må søkes på paragraf 3a for å få dekket kostnadene ved lapatinib.
- Trastuzumab i kombinasjon med Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1 – 14 hver 21. dag).

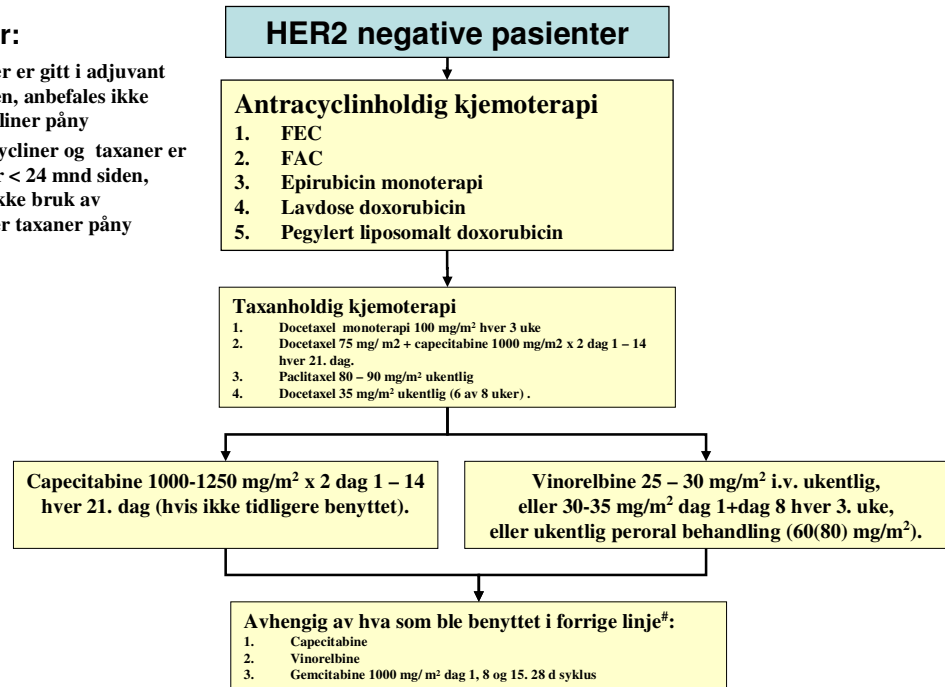
## 4. (evt 3.) linjes behandling

- Pegylert liposomalt doxorubicin<sup>43</sup>. Dosering: 40 mg i.v. hver 28. dag.

Pegylert liposomalt doxorubicin (PLD) har vist sammenlignbar effekt med doxorubicin i behandling av metastatisk brystkreft, men med en redusert risiko for hjertetoksisitet (O'Brien et al. Annals of Oncology 15: 440-449, 2004). Videre foreligger data som viser at PLD kan benyttes med tilfredsstillende sikkerhet ut over den dosebegrensingen som i dag benyttes på antracycliner (Safra et al. Annals of Oncology. 11: 1029-1033, 2000). **NBCG mener at PLD kan ha spesiell nytte der hvor det er viktig å ta hensyn til hjertetoksisitet på grunn av alder, predisposisjon for hjertesykdom, ved høye kumulative doser og ved HER2 positiv sykdom.**

**Generelle regler:**

- Hvis antracycliner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales ikke bruk av antracycliner påny
- Hvis både antracycliner og taxaner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales oftest ikke bruk av antracycliner eller taxaner påny



\*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytotatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytotatikum er forsøkt.

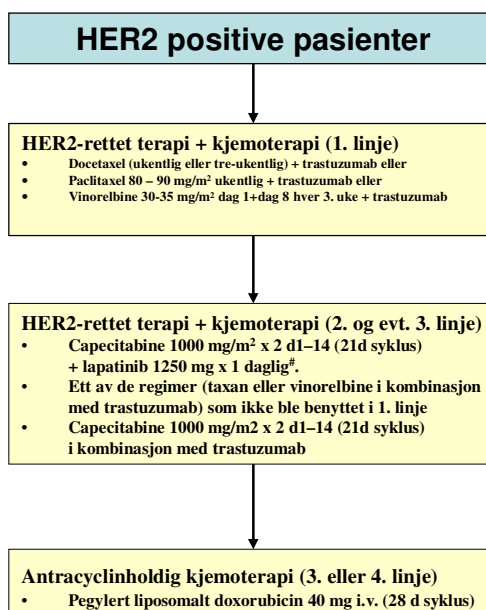
#For trippel negative er det internasjonalt økende interesse for og bruk av cisplatin/carboplatin-holdige regimer.

## Skjematisk oversikt over cytostatisk behandling av metastaser

NBCGs retningslinjer for **CYTOSTATISK BEHANDLING AV METASTATISK/AVANSERT BRYSTKREFT\***

### Generelle regler:

- Hvis antracycliner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales ikke bruk av antracycliner påny
- Hvis både antracycliner og taxaner er gitt i adjuvant for < 24 mnd siden, anbefales oftest ikke bruk av antracycliner eller taxaner påny



\*Cytostatikabehandling er aktuell som behandling av metastatisk brystkreft når tumor er østrogenreseptor negativ og progesteronreseptor negativ. Hvis tumor initialt er hormonreseptor positiv, er cytostatikabehandling aktuell etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Indikasjon for kjemoterapi må vurderes nøye, spesielt etter at flere cytostatikum er forsøkt.

## Referanser

- <sup>1</sup> Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003367. Review
- <sup>2</sup> Ghersi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003366. Review
- <sup>3</sup> Rydberg M, et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients (2008), *J Natl Cancer Inst*. 100(15):1058-67
- <sup>4</sup> Conte PF, Gennari A, Landucci E, Orlandini C. Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2000 Sep;1 Suppl 1:S46-51. Review.
- <sup>5</sup> Lopez M, Papaldo P, Di Lauro L, Vici P, Carpano S, Conti EM. 5-Fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide (FAC) vs. 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) in metastatic breast cancer *Oncology*. 46(1):1-5, 1989.
- <sup>6</sup> Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist*. 2001;6(2):133-46.
- <sup>7</sup> Buzdar AU. Chemotherapeutic approaches to advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 1988 Jun;15(3 Suppl 4):65-70.
- <sup>8</sup> Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Briasoulis E, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Onienaoum A, Kalofonos H, Pectasides D, Andreopoulou E, Bamia C, Kosmidis P, Pavlidis N, Skarlos D. A randomized study of epirubicin monotherapy every four or every two weeks in advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Annals of Oncology*. 8(12):1213-20, 1997 Dec.
- <sup>9</sup> Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Kvaloy S, Lund E, Host H. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 22(12):1431-4, 1986 Dec.
- <sup>10</sup> Gundersen S, Hannisdal E, Lundgren S, Wist E. Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *European Journal of Cancer*. 30A(12):1775-8, 1994
- <sup>11</sup> Aas T, Geisler S, Paulsen T, Borresen-Dale AL, Varhaug JE, Lonning PE, Akslen LA. Primary systemic treatment with weekly doxorubicin monotherapy in women with locally advanced breast cancer; clinical experience and parameters predicting outcome. *Acta Oncologica*. 35 Suppl 5:5-8, 1996.
- <sup>12</sup> Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, Sparano JA, Moore MR, Silverman P, Overmoyer BA, Shapiro CL, Park JW, Colbern GT, Winer EP, Gabizon AA. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Seminars in Oncology*. 31(6 Suppl 13):106-46, 2004 Dec.
- <sup>13</sup> Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J  
Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003372. Review.
- <sup>14</sup> Nabholz J-M et al. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-24
- <sup>15</sup> Sjøstrøm et al. *Eur J Cancer* 1999; 35:1194-1201
- <sup>16</sup> Luck HJ, Roche H. Weekly paclitaxel: an effective and well-tolerated treatment in patients with advanced breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Dec 27;44 Suppl:S15-30. Review.
- <sup>17</sup> Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Fjaestad K. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol*. 2004;43(1):11-4.
- <sup>18</sup> Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*. 2005 Oct;10(9):665-85. Review.
- <sup>19</sup> O'Shaughnessy et al *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23
- <sup>20</sup> Nistico C, Cognetti F, Frontini L, Barni S, Ferretti G, Bria E, Milella M, Garufi C, Cuppone F, Vanni B, Carlini P, Terzoli E  
Weekly docetaxel in pretreated metastatic breast cancer patients: a phase I-II study. *Oncology*. 2005;68(4-6):356-63. Epub 2005 Jul 11.
- <sup>21</sup> Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*. 2005 Oct;10(9):665-85. Review.
- <sup>22</sup> Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI, Nam E, Park JO, Kim K, Jung CW, Park YS, Yoon SS, Kang WK, Lee MH, Park K, Im YH. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol*. 2004;21(3):223-31
- <sup>23</sup> Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B. Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 Oct 1;92(7):1759-68.
- <sup>24</sup> Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y, Mjåland I  
Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol*. 2004;43(2):186-9.
- <sup>25</sup> Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease, *Annals of Oncology*. 17(4):630-6, 2006 Apr.
- <sup>26</sup> Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without

---

trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease, *Annals of Oncology*. 17(4):630-6, 2006 Apr.

<sup>27</sup> Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease, *Annals of Oncology*. 17(4):630-6, 2006 Apr.

<sup>28</sup> Brodowicz T, Kostler WJ, Moslinger R, Tomek S, Vaclavik I, Herscovici V, Wiltshcke C, Steger GG, Wein W, Seifert M, Kubista E, Zielinski CC. Single-agent gemcitabine as second- and third-line treatment in metastatic breast cancer. *Breast*. 9(6):338-42, 2000 Dec.

<sup>29</sup> O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003 Dec;4(5):318-28.

<sup>30</sup> Ewer MS, Martin FJ, Henderson C, Shapiro CL, Benjamin RS, Gabizon AA. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol*. 2004 Dec;31(6 Suppl 13):161-81. Review

<sup>31</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

<sup>32</sup> Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, Morabito A, Silingardi V, Torino F, Spada A, Zancan M, De Sio L, Caputo A, Cognetti F, Lambiase A, Amadori D. Related Articles, Links  
Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jul 19;

<sup>33</sup> Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74. Epub 2005 May 23.

<sup>34</sup> Anderson et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Trastuzumab With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-Line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2010. E-pub ahead of print.

<sup>35</sup> Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, Wojtukiewicz M, Kellokumpu-Lehtinen P, Sommer HL, Georgoulas V, Battelli N, Pawlicki M, Aubert D, Bourlard T, Gasmi J, Villanova G, Petruzelka L; Navelbine Herceptin Project. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial.

*Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):788-93. Epub 2006 Sep 12.

<sup>36</sup> Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, Pino MS, Carlini P, Di Cosimo S, Sacchi I, Sperduti I, Nardoni C, Cognetti F. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Annals of Oncology*. 17(4):630-6, 2006 Apr.

<sup>37</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

<sup>38</sup> Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, Morabito A, Silingardi V, Torino F, Spada A, Zancan M, De Sio L, Caputo A, Cognetti F, Lambiase A, Amadori D. Related Articles, Links  
Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jul 19;

<sup>39</sup> Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74. Epub 2005 May 23.

<sup>40</sup> Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26.

<sup>41</sup> von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.

<sup>42</sup> Geyer et al, *NEJM* 2006; 355: 2733-43

<sup>43</sup> Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, Sparano JA, Moore MR, Silverman P, Overmoyer BA, Shapiro CL, Park JW, Colbern GT, Winer EP, Gabizon AA. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Seminars in Oncology*. 31(6 Suppl 13):106-46, 2004 Dec.