

OMEDIT RHONE ALPES - AUVERGNE
RESEAUX DE CANCEROLOGIE RHONE-ALPES ET AUVERGNE
GROUPE DE TRAVAIL REFERENTIELS COMMUNS DE PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE
REFERENTIEL DE BON USAGE - CANCERS DU SEIN

A- PROTOCOLES ENREGISTRES EN RCP

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
CAPECITABINE EN MONOTHERAPIE	Capécitabine 2500 mg/m ² J1 à J14 Tous les 21 jours	Métastatique	A - Médicament non inscrit sur la liste hors GHS	BLUM ET AL. [6]
				BLUM ET AL. [7]
DOCETAXEL - CAPECITABINE	- Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Capécitabine 2000 mg/m ² J1 à J14 Tous les 21 jours	Métastatique	A - I	O'SHAUGHNESSY ET AL. [54]
LAPATINIB - CAPECITABINE	- Lapatinib 1250 mg/j en continu - Capécitabine 2000 mg/m ² J1 à J14 Tous les 21 jours	Métastatique ≥ 2 ^{ème} ligne avec surexpression HER2	A - Médicaments non inscrits sur la liste hors GHS	GEYER ET AL. [30]
				CAMERON ET AL. [15]
FAC 50	- Doxorubicine 50 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 500 mg/m ² J1 - 5-Fluoro-uracile 500 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant	A - Médicaments non inscrits sur la liste hors GHS	MARTIN ET AL. [42]
		Métastatique		SMALLEY ET AL. [71]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
FEC 100	- Epirubicine 100 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 500 mg/m ² J1 - 5-Fluoro-uracile 500 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant	A - I	FRENCH ADJUVANT STUDY GROUP [26]
		Adjuvant N+ et N- 3 FEC 100 suivis de 3 DOCETAXEL tous les 21 j	A - II	ROCHE ET AL. [64]
		Adjuvant N+ et N- avec surexpression HER2 3 TRASTUZUMAB-VINORELBINE suivis de 3 FEC 100 tous les 21 j	A - II	JOENSUU ET AL. [37]
		Métastatique	A - I	BRUFMAN ET AL. [11]
DOCETAXEL EN MONOTHERAPIE	Docétaxel 100 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ et N- 3 FEC 100 suivis de 3 DOCETAXEL tous les 21 j	A - II	ROCHE ET AL. [64]
		Adjuvant N+ 4 AC suivis de 4 DOCETAXEL tous les 21 j	A - I	SPARANO ET AL. [72]
		Adjuvant N- 4 AC suivis de 4 DOCETAXEL tous les 21 j	A - II	SLAMON ET AL. [69]
		Métastatique	A - I	CHAN ET AL. [18] NABHOLTZ ET AL. [52]
AC	- Doxorubicine 60 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ 4 AC suivis de 4 PACLITAXEL tous les 21 j	A - I	SPARANO ET AL. [72]
		Adjuvant N+ 4 AC suivis de 12 PACLITAXEL tous les 7 j	A - II	
		Adjuvant N+ 4 AC suivis de 4 DOCETAXEL tous les 21 j	A - I	
		Adjuvant N- 4 AC suivis de 4 DOCETAXEL tous les 21 j	A - II	SLAMON ET AL. [69]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
PACLITAXEL EN MONOTHERAPIE	Paclitaxel 175 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ 4 AC suivis de 4 PACLITAXEL tous les 21 j	A - I	SPARANO ET AL. [72]
		Métastatique	A - I	NABHOLTZ ET AL. [51]
	Paclitaxel 80 ou 90 mg/m ² J1 Tous les 7 jours	Adjuvant N+ 4 AC suivis de 12 PACLITAXEL tous les 7 j	A - II	SPARANO ET AL. [72]
		Métastatique	A - II	SEIDMAN ET AL. [66] SIKOV ET AL. [68]
TAC	- Doxorubicine 50 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 500 mg/m ² J1 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant N+	A - I	MARTIN ET AL. [41]
		Adjuvant N-	A - II	MARTIN ET AL. [43] MARTIN ET AL. [44]
	- Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Adjuvant N-	A - II	JONES ET AL. [38]
DOXORUBICINE - DOCETAXEL	- Doxorubicine 50 mg/m ² J1 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Métastatique 1 ^{ère} ligne	A - I	NABHOLTZ ET AL. [50]
DOXORUBICINE - PACLITAXEL	- Doxorubicine 50 mg/m ² J1 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Métastatique	A - I	JASSEM ET AL. [35]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
GEMCITABINE - PACLITAXEL	- Paclitaxel 175 mg/m ² J1 - Gemcitabine 1250 mg/m ² J1, J8 Tous les 21 jours		Métastatique	A - I	ALBAIN ET AL. [1]
BEVACIZUMAB - PACLITAXEL	- Bévacicumab 10 mg/kg J1, J15 - Paclitaxel 90 mg/m ² J1, J8, J15 Tous les 28 jours	- Bévacicumab 15 mg/kg J1 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Métastatique 1 ^{ère} ligne	A - I	MILLER ET AL. [48]
BEVACIZUMAB EN MONOTHERAPIE	Bévacicumab 10 mg/kg tous les 14 jours ou 15 mg/kg tous les 21 jours Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie, après association bévacizumab - paclitaxel		Métastatique 1 ^{ère} ligne	A - I	MILLER ET AL. [48]
Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®) EN MONOTHERAPIE	CAELYX® 50 mg/m ² J1 Tous les 28 jours		Métastatique Si risque cardiaque augmenté	A - I	O'BRIEN ET AL. [53]
Doxorubicine encapsulée dans des liposomes (MYOCET®) - CYCLOPHOSPHAMIDE	- MYOCET® 60 à 75 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 Tous les 21 jours		Métastatique 1 ^{ère} ligne	A - I	BATIST ET AL. [4]
					CHAN ET AL. [17]
VINORELBINE INJ EN MONOTHERAPIE	Vinorelbine 25 à 30 mg/m ² J1, J8, J15 Tous les 21 jours		Métastatique	A - I	FUMOLEAU ET AL. [28]
					TWELVES ET AL. [77]
VINORELBINE PER OS EN MONOTHERAPIE	<i>Cures n°1, 2 et 3</i> Vinorelbine 60 mg/m ² J1 Tous les 7 jours <i>Cure n°4 et suivantes</i> Vinorelbine 80 mg/m ² J1 Tous les 7 jours		Métastatique	A - I	FREYER ET AL. [27]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TRASTUZUMAB EN MONOTHERAPIE	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 4 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 Trastuzumab 2 mg/kg J8 Tous les 7 jours, pendant 1 an	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 8 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 Trastuzumab 6 mg/kg J22 Tous les 21 jours, pendant 1 an	Adjuvant Avec surexpression HER2	A - I	ROMOND ET AL. [65] PICCART-GEBHART ET AL. [59]
	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 4 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 Trastuzumab 2 mg/kg J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 8 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 Trastuzumab 6 mg/kg J22 Tous les 21 jours	Métastatique ≥ 3 ^{ème} ligne Avec surexpression HER2	A - I	COBLEIGH ET AL. [20] BASELGA ET AL. [3]
TH (TRASTUZUMAB - DOCETAXEL)	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Docétaxel 100 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Docétaxel 100 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Docétaxel 100 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Docétaxel 100 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ et N- Avec surexpression HER2 <u>Chimiothérapie séquentielle</u> 3 FEC 100 suivis de 3 DOCETAXEL tous les 21 j ou 4 AC suivis de 4 DOCETAXEL tous les 21 j	A - II	ROMOND ET AL. [65] PICCART-GEBHART ET AL. [59] SPARANO ET AL. [72] SLAMON ET AL. [69] ROCHE ET AL. [64]
			Métastatique 1 ^{ère} ligne Avec surexpression HER2	A - I	MARTY ET AL. [46] TUSQUETS ET AL. [76]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TRASTUZUMAB - PACLITAXEL	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ Avec surexpression HER2 <u>Chimiothérapie séquentielle</u> 4 AC suivis de 4 PACLITAXEL tous les 21 j	A - II	PICCART-GEBHART ET AL. [59]
			Métastatique 1 ^{ère} ligne Avec surexpression HER2		A - I
	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 - Paclitaxel 80 ou 90 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 - Trastuzumab 2 mg/kg J8 - Paclitaxel 80 ou 90 mg/m ² J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Paclitaxel 80 ou 90 mg/m ² J1, J8, J15 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Paclitaxel 80 ou 90 mg/m ² J22, J29, J36 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ Avec surexpression HER2 <u>Chimiothérapie séquentielle</u> 4 AC suivis de 12 PACLITAXEL tous les 7 j	A - II	SPARANO ET AL. [72]
			Métastatique Avec surexpression HER2		LEYLAND-JONES ET AL. [39]
TRASTUZUMAB-VINORELBINE	<i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Vinorelbine 25 mg/m ² J1, J8, J15 <i>Cures n°2 et n°3</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Vinorelbine 25 mg/m ² J22, J29, J36 Tous les 21 jours Pas de J15 de Vinorelbine lors de la 3 ^{ème} cure		Adjuvant N+ et N- Avec surexpression HER2 <u>Chimiothérapie séquentielle</u> 3 TRASTUZUMAB-VINORELBINE suivis de 3 FEC 100 tous les 21 j	A - II	SLAMON ET AL. [70]
					FOUNTZILAS ET AL. [25]
					SEIDMAN ET AL. [67]
					JOENSUU ET AL. [37]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
<p>TRASTUZUMAB - CAPECITABINE</p>	<p><u>Schéma classique</u></p> <p><i>Cure n°1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 2 mg/kg J8, J15 - Capécitabine 2500 mg/m² J1 à J14 <p><i>Cure n°2 et suivantes</i></p> <p>Reprise à J22</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Capécitabine 2500 mg/m² J1 à J14 <p>Tous les 21 jours</p>	<p><u>Schéma simplifié</u></p> <p><i>Cure n°1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Capécitabine 2500 mg/m² J1 à J14 <p><i>Cure n°2 et suivantes</i></p> <p>Reprise à J22</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Capécitabine 2500 mg/m² J22 à J35 <p>Tous les 21 jours</p>	<p>Métastatique Avec surexpression HER2 Après progression sous trastuzumab</p>	<p>A - II</p>	<p>VON MINCKWITZ ET AL. [79]</p>
	<p><u>Schéma classique</u></p> <p><i>Cure n°1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 - Inhibiteur de l'aromatase Anastrozole 1 mg/j ou Exemestane 25 mg/j ou Létrozole 2,5 mg/j en continu <p><i>Cure n°2 et suivantes</i></p> <p>Reprise à J8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 2 mg/kg J8 - Inhibiteur de l'aromatase Anastrozole 1 mg/j ou Exemestane 25 mg/j ou Létrozole 2,5 mg/j en continu <p>Tous les 7 jours</p>	<p><u>Schéma simplifié</u></p> <p><i>Cure n°1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Inhibiteur de l'aromatase Anastrozole 1 mg/j ou Exemestane 25 mg/j ou Létrozole 2,5 mg/j en continu <p><i>Cure n°2 et suivantes</i></p> <p>Reprise à J22</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab 6 mg/kg J8 - Inhibiteur de l'aromatase Anastrozole 1 mg/j ou Exemestane 25 mg/j ou Létrozole 2,5 mg/j en continu <p>Tous les 21 jours</p>			<p>Métastatique Avec surexpression HER2 Femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs, non prétraitées par trastuzumab</p>
<p>DOXORUBICINE EN MONOTHERAPIE</p>	<p>Doxorubicine 20 ou 25 mg/m² J1 Tous les 7 jours</p>	<p>Métastatique</p>	<p>A - Médicament non inscrit sur la liste hors GHS</p>	<p>GASPARINI ET AL. [29]</p>	
	<p>Doxorubicine 75 mg/m² J1 Tous les 21 jours</p>			<p>HENDERSON ET AL. [33]</p>	
	<p>PARIDAENS ET AL. [57]</p>				

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
EPIRUBICINE EN MONOTHERAPIE	Epirubicine 30 mg/m ² J1 Tous les 7 jours	Adjuvant	A - I	FARGEOT ET AL. [24]
		Métastatique		EJLERTSEN ET AL. [22]
CISPLATINE - VINOELBINE INJ	- Vinorelbine 6 mg dose totale J1, puis 6 mg/m ² J1 à J5 - Cisplatine 20 mg/m ² J1 à J5 Tous les 21 jours	Métastatique	A - I	RAY-COQUARD ET AL. [60]
MMM	- Mitoxantrone 8 mg/m ² J1, J22 - Méthotrexate 35 mg/m ² J1, J22 - Mitomycine C 8 mg/m ² J1 Tous les 42 jours	Métastatique	A - Médicaments non inscrits sur la liste hors GHS	JODRELL ET AL. [36]
MITOMYCINE -VINBLASTINE	- Mitomycine C 12 mg/m ² J1 - Vinblastine 6 mg/m ² J1, J22 Tous les 42 jours	Métastatique	A - Médicaments non inscrits sur la liste hors GHS	NABHOLTZ ET AL. [52]
CMF	<u>CMF standard</u> - Cyclophosphamide per os 100 mg/m ² J1 à J14 - Méthotrexate 40 mg/m ² J1, J8 - 5-Fluoro-uracile 600 mg/m ² J1, J8 Tous les 28 jours	Adjuvant	A - Médicaments non inscrits sur la liste hors GHS	BONADONNA ET AL. [8]
	<u>CMF modifié</u> - Méthotrexate 40 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 - 5-Fluoro-uracile 600 mg/m ² J1 Tous les 21 jours	Métastatique		ENGELSMAN ET AL. [23]
				TANNOCK ET AL. [74]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
5FU - VINOURELBINE INJ	- Vinorelbine 25 mg/m ² J1, J5 - 5-Fluoro-uracile 750 mg/m ² J1 à J5 Tous les 21 jours	Métastatique	A - I	BONNETERRE ET AL. [9]
CYCLOPHOSPHAMIDE PER OS - METHOTREXATE PER OS (CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE)	- Cyclophosphamide 50 mg/j en continu - Méthotrexate 5 mg J1, J4 Tous les 7 jours	Métastatique	A - Médicament non inscrit sur la liste hors GHS	ORLANDO ET AL. [55]
<u>HORMONOTHERAPIE</u> FULVESTRANT EN MONOTHERAPIE	Fulvestrant 250 mg J1 Tous les mois	Localement avancé ou métastatique Femmes ménopausées avec récepteurs aux estrogènes positifs	A - I	HOWELL ET AL. [34] OSBORNE ET AL. [56]

**B- PROTOCOLES DISCUTES EN RCP (DE 1^{ER} NIVEAU OU DE RECOURS)
PRESCRIPTION A DEFAUT, PAR EXCEPTION ET EN L'ABSENCE D'ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE POUR LE PATIENT**

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
DOCETAXEL EN MONOTHERAPIE	Docétaxel 40 mg/m ² J1 Tous les 7 jours	Adjuvant N+ 4 AC suivis de 12 DOCETAXEL tous les 7 j	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	SPARANO ET AL. [72]
	Docétaxel 35 ou 40 mg/m ² J1 Tous les 7 jours	Métastatique		BURSTEIN ET AL. [13]
				RIVERA ET AL. [62]
				TABERNERO ET AL. [73]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
AC	<p align="center">- Doxorubicine 60 mg/m² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m² J1 Tous les 21 jours</p>		Adjuvant N+ 4 AC suivis de 12 DOCETAXEL tous les 7 j	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	SPARANO ET AL. [72]
TC (DOCETAXEL - CYCLOPHOSPHAMIDE)	<p align="center">- Docétaxel 75 mg/m² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m² J1 Tous les 21 jours</p>		Adjuvant N+	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	JONES ET AL. [38]
TRASTUZUMAB EN MONOTHERAPIE	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 4 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 Trastuzumab 2 mg/kg J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> Trastuzumab 8 mg/kg J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 Trastuzumab 6 mg/kg J22 Tous les 21 jours	Métastatique 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne Avec surexpression HER2	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	BASELGA ET AL. [3]
					COBLEIGH ET AL. [20]
					VOGEL ET AL. [78]
TRASTUZUMAB-TC (DOCETAXEL - CYCLOPHOSPHAMIDE)	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Docétaxel 75 mg/m ² J22 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Docétaxel 75 mg/m ² J22 - Cyclophosphamide 600 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ et N- Avec surexpression HER2	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	PICCART-GEBHART ET AL. [59]
					ROMOND ET AL. [65]
					JONES ET AL. [38]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TH (TRASTUZUMAB - DOCETAXEL)	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Docétaxel 100 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Docétaxel 100 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Docétaxel 100 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Docétaxel 100 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	Métastatique ≥ 2 ^{ème} ligne Avec surexpression HER2	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	BASELGA ET AL. [3] TRIPATHY ET AL. [75]
	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 - Docétaxel 40 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 - Trastuzumab 2 mg/kg J8 - Docétaxel 40 mg/m ² J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Docétaxel 40 mg/m ² J1, J8, J15 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Docétaxel 40 mg/m ² J22, J29, J36 Tous les 21 jours	Adjuvant N+ Avec surexpression HER2 <u>Chimiothérapie séquentielle</u> 4 AC suivis de 12 DOCETAXEL tous les 7 j	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	PICCART-GEBHART ET AL. [59] ROMOND ET AL. [65] SPARANO ET AL. [72]
TRASTUZUMAB - PACLITAXEL	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 Tous les 21 jours	Métastatique ≥ 2 ^{ème} ligne Avec surexpression HER2	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	LEYLAND-JONES ET AL. [39] TRIPATHY ET AL. [75]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TCH (TRASTUZUMAB - DOCETAXEL - CARBOPLATINE)	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Carboplatine AUC 6 J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Docétaxel 75 mg/m ² J22 - Carboplatine AUC 6 J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Carboplatine AUC 6 J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Docétaxel 75 mg/m ² J22 - Carboplatine AUC 6 J22 Tous les 21 jours	Adjuvant Avec surexpression HER2	B - Annexe l'INCa	SLAMON ET AL. [69]
					PICCART-GEBHART ET AL. [59]
BEVACIZUMAB - DOCETAXEL	- Bévacicumab 7,5 ou 15 mg/kg J1 - Docétaxel 100 mg/m ² J1 Tous les 21 jours		Métastatique 1 ^{ère} ligne	B - Annexe INCa	MILES ET AL. [47]
BEVACIZUMAB EN MONOTHERAPIE	Bévacicumab 7,5 ou 15 mg/kg tous les 21 jours Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie, après association bévacizumab - docétaxel		Métastatique 1 ^{ère} ligne	B - Annexe INCa	MILES ET AL. [47]
CAPECITABINE - VINOELBINE PER OS	- Vinorelbine 60 mg/m ² J1, J8 - Capécitabine 2000 mg/m ² J1 à J14 Tous les 21 jours		Métastatique	B - Protocole absent du référentiel de l'INCa	GIL-DELGADO ET AL. [31]
					LORUSSO ET AL. [40]
GEMCITABINE - DOCETAXEL	- Docétaxel 75 mg/m ² J1 - Gemcitabine 1000 mg/m ² J1, J8 Tous les 21 jours		Métastatique	B - Annexe INCa	CHAN [16]
EPIRUBICINE - DOCETAXEL	- Epirubicine 75 mg/m ² J1 - Docétaxel 75 mg/m ² J1 Tous les 21 jours		Métastatique 1 ^{ère} ligne	B - Annexe INCa	BONNETERRE ET AL. [10]

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
Doxorubicine encapsulée dans des liposomes (MYOCET®) EN MONOTHERAPIE	MYOCET® 75 mg/m ² J1 Tous les 21 jours		Métastatique 1 ^{ère} ligne	B - Annexe INCa	HARRIS ET AL. [32]
TRASTUZUMAB - VINORELBINE INJ	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 - Vinorelbine 25 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 - Trastuzumab 2 mg/kg J8 - Vinorelbine 25 mg/m ² J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Vinorelbine 25 mg/m ² J1, J8, J15 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Vinorelbine 25 mg/m ² J22, J29, J36 Tous les 21 jours	Métastatique Avec surexpression HER2	B - Annexe INCa	BURSTEIN ET AL. [12]
					BURSTEIN ET AL. [14]
					BAYO-CALERO ET AL. [5]
					BASELGA ET AL. [3]
					DE MAIO ET AL. [21]
TRASTUZUMAB - VINORELBINE PER OS	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1 - Vinorelbine 60 mg/m ² J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J8 - Trastuzumab 2 mg/kg J8 - Vinorelbine 60 mg/m ² J8 Tous les 7 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Vinorelbine 60 mg/m ² J1, J8, J15 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Vinorelbine 60 mg/m ² J22, J29, J36 Tous les 21 jours	Métastatique Avec surexpression HER2	B - Annexe INCa	MARTY ET AL. [45]
					BARTSCH ET AL. [2]
					BASELGA ET AL. [3]
					DE MAIO ET AL. [21]
GEMCITABINE EN MONOTHERAPIE	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1, J8, J15 Tous les 28 jours		Métastatique	B - Annexe INCa	MODI ET AL. [49]
	RHA ET AL. [61]				

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique		Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TRASTUZUMAB - PACLITAXEL - CARBOPLATINE	<u>Schéma classique</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 4 mg/kg J1, 2 mg/kg J8, J15 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 - Carboplatine AUC 6 J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 2 mg/kg J22, J29, J36 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 - Carboplatine AUC 6 J22 Tous les 21 jours	<u>Schéma simplifié</u> <i>Cure n°1</i> - Trastuzumab 8 mg/kg J1 - Paclitaxel 175 mg/m ² J1 - Carboplatine AUC 6 J1 <i>Cure n°2 et suivantes</i> Reprise à J22 - Trastuzumab 6 mg/kg J22 - Paclitaxel 175 mg/m ² J22 - Carboplatine AUC 6 J22 Tous les 21 jours	Métastatique 1 ^{ère} ligne Avec surexpression HER2	B - Annexe INCa	ROBERT ET AL. [63]
					PEREZ ET AL. [58]

C- PROTOCOLES NON AUTORISES

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
BEVACIZUMAB	-	Adjuvant	C - Protocole absent du référentiel de l'INCa	-
BEVACIZUMAB EN MONOTHERAPIE « D'EMBLEE » (sans traitement associé préalable)	-	Métastatique	C - III	-
BEVACIZUMAB - CAPECITABINE	-	Métastatique ≥ 2 ^{ème} ligne	C - Annexe INCa	-
BORTEZOMIB	-	-	C - III	-
BUSULFAN	-	-	C - III	-
CARMUSTINE	-	-	C - III	-
CETUXIMAB	-	-	C - III	-

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®) - GEMCITABINE	-	-	C - Annexe INCa	-
Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®) - TAXANES	-	Adjuvant	C - Protocole absent du référentiel de l'INCa	-
		Métastatique	C - III	
Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®) - VINOURELBINE	-	-	C - Annexe INCa	-
FLUDARABINE	-	-	C - III	-
GEMCITABINE - CAPECITABINE	-	-	C - III	-
GEMCITABINE - CISPLATINE	-	-	C - Annexe INCa	-
GEMCITABINE - DOXORUBICINE EN DOUBLE OU EN TRIPLE ASSOCIATION	-	-	C - Annexe INCa	-
GEMCITABINE - EPIRUBICINE	-	-	C - Annexe INCa	-
IDARUBICINE	-	-	C - III	-
IRINOTECAN	-	-	C - III	-
OXALIPLATINE EN MONOTHERAPIE	-	-	C - Annexe INCa	-
PEMETREXED	-	-	C - III	-
RALTITREXED	-	-	C - III	-
TEMSIROLIMUS	-	-	C - III	-
TOPOTECAN	-	-	C - III	-

Intitulé du protocole	Schéma thérapeutique	Stade	Groupe de référence	Références bibliographiques
TRASTUZUMAB	-	Statut HER2 IHC 1+, IHC 2+ et/ou FISH négatif	C - III	-
TRASTUZUMAB - ANTHRACYCLINES	-	-	C - III	-
TRASTUZUMAB - Doxorubicine liposomale pégylée (CAELYX®)	-	Adjuvant	C - Protocole absent du référentiel de l'INCa	-
		Métastatique	C - III	
TRASTUZUMAB - Doxorubicine encapsulée dans des liposomes (MYOCET®)	-	-	C - III	-
TCH (TRASTUZUMAB - DOCETAXEL - CARBOPLATINE)	-	Métastatique	C - Annexe INCa	-
TRIOXYDE D'ARSENIC	-	-	C - III	-
VINORELBINE INJ	-	Adjuvant (sauf en cas d'association au trastuzumab, chez les patientes surexprimant HER2)	C - III	-
VINORELBINE PER OS	-	Adjuvant	C - Protocole absent du référentiel de l'INCa	-

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **ALBAIN KS, NAG SM, CALDERILLO-RUIZ G, JORDAAN JP, LLOMBART AC, PLUZANSKA A, et al.**
Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment.
J Clin Oncol 2008; 26 (24): 3950-7.
- [2] **BARTSCH R, WENZEL C, PLUSCHNIG U, HUSSIAN D, SEVELDA U, LOCKER GJ, et al.**
Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer: results from a pilot trial.
Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57 (5): 554-8.
- [3] **BASELGA J, CARBONELL X, CASTANEDA-SOTO NJ, CLEMENS M, GREEN M, HARVEY V, et al.**
Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule.
J Clin Oncol 2005; 23 (10): 2162-71.
- [4] **BATIST G, RAMAKRISHNAN G, RAO CS, CHANDRASEKHARAN A, GUTHEIL J, GUTHRIE T, et al.**
Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2001; 19 (5): 1444-54.
- [5] **BAYO-CALERO JL, MAYORDOMO JI, SANCHEZ-ROVIRA P, PEREZ-CARRION R, ILLARAMENDI JJ, GARCIA-BUENO JM, et al.**
A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.
Clin Breast Cancer 2008; 8 (3): 264-8.
- [6] **BLUM JL, JONES SE, BUZDAR AU, LORUSSO PM, KUTER I, VOGEL C, et al.**
Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1999; 17 (2): 485-93.
- [7] **BLUM JL, DIERAS V, LO RUSSO PM, HORTON J, RUTMAN O, BUZDAR A, et al.**
Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients.
Cancer 2001; 92 (7): 1759-68.
- [8] **BONADONNA G, VALAGUSSA P, MOLITERNI A, ZAMBETTI M, BRAMBILLA C.**
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up.
N Engl J Med 1995; 332 (14): 901-6.
- [9] **BONNETERRE J, ROCHE H, MONNIER A, GUASTALLA JP, NAMER M, FARGEOT P, et al.**
Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure.
Br J Cancer 2002; 87 (11): 1210-5.
- [10] **BONNETERRE J, DIERAS V, TUBIANA-HULIN M, BOUGNOUX P, BONNETERRE ME, DELOZIER T, et al.**
Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer.
Br J Cancer 2004; 91 (8): 1466-71.
- [11] **BRUFMAN G, COLAJORI E, GHILEZAN N, LASSUS M, MARTONI A, PEREVODCHIKOVA N, et al.**
Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group.
Ann Oncol 1997; 8 (2): 155-62.
- [12] **BURSTEIN HJ, KUTER I, CAMPOS SM, GELMAN RS, TRIBOU L, PARKER LM, et al.**
Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2001; 19 (10): 2722-30.
- [13] **BURSTEIN HJ, MANOLA J, YOUNGER J, PARKER LM, BUNNELL CA, SCHEIB R, et al.**
Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2000; 18 (6): 1212-9.
- [14] **BURSTEIN HJ, KESHAVIAH A, BARON AD, HART RD, LAMBERT-FALLS R, MARCOM PK, et al.**
Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study.
Cancer 2007; 110 (5): 965-72.

- [15] **CAMERON D, CASEY M, PRESS M, LINDQUIST D, PIENKOWSKI T, ROMIEU CG, et al.**
A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses.
Breast Cancer Res Treat 2008; 112 (3): 533-43.
- [16] **CHAN S.**
Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer : a review of the results of a European Phase III trial.
Eur J Cancer Suppl 2005; 3 (5): 17-21.
- [17] **CHAN S, DAVIDSON N, JUOZAITYTE E, ERDKAMP F, PLUZANSKA A, AZARNIA N, et al.**
Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer.
Ann Oncol 2004; 15 (10): 1527-34.
- [18] **CHAN S, FRIEDRICHS K, NOEL D, PINTER T, VAN BELLE S, VOROBIOF D, et al.**
Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1999; 17 (8): 2341-54.
- [19] **CLEMENS M, KAUFMAN B, MACKAY JR, BAPSY P, VAID A, WARDLEY A, et al.**
Trastuzumab plus anastrozole may prolong overall survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: Results of a post-hoc analysis from the TAnDEM study.
[Abstract] *Breast Cancer Symposium* 2007: 231.
- [20] **COBLEIGH MA, VOGEL CL, TRIPATHY D, ROBERT NJ, SCHOLL S, FEHRENBACHER L, et al.**
Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
J Clin Oncol 1999; 17 (9): 2639-48.
- [21] **DE MAIO E, PACILIO C, GRAVINA A, MORABITO A, DI RELLA F, LABONIA V, et al.**
Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial.
BMC Cancer 2007; 7: 50.
- [22] **EJLERTSEN B, MOURIDSEN HT, LANGKJER ST, ANDERSEN J, SJOSTROM J, KJAER M.**
Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403).
J Clin Oncol 2004; 22 (12): 2313-20.
- [23] **ENGELSMAN E, KLIJN JC, RUBENS RD, WILDIERS J, BEEH LV, NOOIJ MA, et al.**
"Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808).
Eur J Cancer 1991; 27 (8): 966-70.
- [24] **FARGEOT P, BONNETERRE J, ROCHE H, LORTHOLARY A, CAMPONE M, VAN PRAAGH I, et al.**
Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French adjuvant study group 08 trial.
J Clin Oncol 2004; 22 (23): 4622-30.
- [25] **FOUNTZILAS G, TSAVDARIDIS D, KALOGERA-FOUNTZILA A, CHRISTODOULOU CH, TIMOTHEADOU E, KALOFONOS CH, et al.**
Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study.
Ann Oncol 2001; 12 (11): 1545-51.
- [26] **FRENCH ADJUVANT STUDY G.**
Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.
J Clin Oncol 2001; 19 (3): 602-11.
- [27] **FREYER G, DELOZIER T, LICHINISTER M, GEDOUIN D, BOUGNOUX P, HIS P, et al.**
Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy.
J Clin Oncol 2003; 21 (1): 35-40.

- [28] **FUMOLEAU P, DELGADO FM, DELOZIER T, MONNIER A, GIL DELGADO MA, KERBRAT P, et al.**
Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy.
J Clin Oncol 1993; 11 (7): 1245-52.
- [29] **GASPARINI G, DAL FIOR S, PANIZZONI GA, FAVRETTO S, POZZA F.**
Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial.
Am J Clin Oncol 1991; 14 (1): 38-44.
- [30] **GEYER CE, FORSTER J, LINDQUIST D, CHAN S, ROMIEU CG, PIENKOWSKI T, et al.**
Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med 2006; 355 (26): 2733-43.
- [31] **GIL-DELGADO M, ROCHER M, BOOSTANDOOST E, KHAYAT D.**
First step of oral vinorelbine and capecitabine combination in advanced breast cancer patients: Feasibility study.
[Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 1135.
- [32] **HARRIS L, BATIST G, BELT R, ROVIRA D, NAVARI R, AZARNIA N, et al.**
Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma.
Cancer 2002; 94 (1): 25-36.
- [33] **HENDERSON IC, ALLEGRA JC, WOODCOCK T, WOLFF S, BRYAN S, CARTWRIGHT K, et al.**
Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1989; 7 (5): 560-71.
- [34] **HOWELL A, ROBERTSON JF, QUARESMA ALBANO J, ASCHERMANNOVA A, MAURIAC L, KLEEBERG UR, et al.**
Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment.
J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3396-403.
- [35] **JASSEM J, PIENKOWSKI T, PLUZANSKA A, JELIC S, GORBUNOVA V, MRSIC-KRMPOTIC Z, et al.**
Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial.
J Clin Oncol 2001; 19 (6): 1707-15.
- [36] **JODRELL DI, SMITH IE, MANSI JL, PEARSON MC, WALSH G, ASHLEY S, et al.**
A randomised comparative trial of mitoxantrone/methotrexate/mitomycin C (MMM) and cyclophosphamide/methotrexate/5 FU (CMF) in the treatment of advanced breast cancer.
Br J Cancer 1991; 63 (5): 794-8.
- [37] **JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN PL, BONO P, ALANKO T, KATAJA V, ASOLA R, et al.**
Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.
N Engl J Med 2006; 354 (8): 809-20.
- [38] **JONES S, HOLMES FA, O'SHAUGHNESSY J, BLUM JL, VUKELJA SJ, MCINTYRE KJ, et al.**
Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735.
J Clin Oncol 2009; 27 (8): 1177-83.
- [39] **LEYLAND-JONES B, GELMON K, AYOUB JP, ARNOLD A, VERMA S, DIAS R, et al.**
Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel.
J Clin Oncol 2003; 21 (21): 3965-71.
- [40] **LORUSSO V, SPADA M, GIAMPAGLIA M, MISINO A, CALABRESE R, LATORRE A, et al.**
Oral vinorelbine plus capecitabine (oral vincap) combination in patients with advanced breast cancer (ABC). A phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale).
Ann Oncol 2006; 17 Suppl 7: vii15-7.
- [41] **MARTIN M, PIENKOWSKI T, MACKAY J, PAWLICKI M, GUASTALLA JP, WEAVER C, et al.**
Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 352 (22): 2302-13.

- [42] **MARTIN M, VILLAR A, SOLE-CALVO A, GONZALEZ R, MASSUTI B, LIZON J, et al.**
Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group.
Ann Oncol 2003; 14 (6): 833-42.
- [43] **MARTIN M, LLUCH A, SEGUI MA, RUIZ A, RAMOS M, ADROVER CEBRIAN E, et al.**
Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial.
[Abstract] Proc Am Soc Clin Oncol 2008; 26 (15S): 542.
- [44] **MARTIN M, LLUCH A, SEGUI MA, RUIZ A, RAMOS M, ADROVER E, et al.**
TAC versus FAC as adjuvant chemotherapy for high-risk node-negative breast cancer: results of the GEICAM 9805 trial.
Ann Oncol 2008; 19 (8S): 183O.
- [45] **MARTY M, FUMOLEAU P, ADENIS A, ROUSSEAU Y, MERROUCHE Y, ROBINET G, et al.**
Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors.
Ann Oncol 2001; 12 (11): 1643-9.
- [46] **MARTY M, COGNETTI F, MARANINCHI D, SNYDER R, MAURIAC L, TUBIANA-HULIN M, et al.**
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; 23 (19): 4265-74.
- [47] **MILES D, CHAN A, ROMIEU G, DIRIX LY, CORTES J, PIVOT X, et al.**
Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO.
[Abstract] Proc Am Soc Clin Oncol 2008; 26 (15S): LBA1011.
- [48] **MILLER K, WANG M, GRALOW J, DICKLER M, COBLEIGH M, PEREZ EA, et al.**
Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.
N Engl J Med 2007; 357 (26): 2666-76.
- [49] **MODI S, CURRIE VE, SEIDMAN AD, BACH AM, PANAGEAS KS, THEODOULOU M, et al.**
A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane.
Clin Breast Cancer 2005; 6 (1): 55-60.
- [50] **NABHOLTZ JM, FALKSON C, CAMPOS D, SZANTO J, MARTIN M, CHAN S, et al.**
Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial.
J Clin Oncol 2003; 21 (6): 968-75.
- [51] **NABHOLTZ JM, GELMON K, BONTENBAL M, SPIELMANN M, CATIMEL G, CONTE P, et al.**
Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1996; 14 (6): 1858-67.
- [52] **NABHOLTZ JM, SENN HJ, BEZWODA WR, MELNYCHUK D, DESCHENES L, DOUMA J, et al.**
Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group.
J Clin Oncol 1999; 17 (5): 1413-24.
- [53] **O'BRIEN ME, WIGLER N, INBAR M, ROSSO R, GRISCHKE E, SANTORO A, et al.**
Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer.
Ann Oncol 2004; 15 (3): 440-9.
- [54] **O'SHAUGHNESSY J, MILES D, VUKELJA S, MOISEYENKO V, AYOUB JP, CERVANTES G, et al.**
Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results.
J Clin Oncol 2002; 20 (12): 2812-23.
- [55] **ORLANDO L, CARDILLO A, ROCCA A, BALDUZZI A, GHISINI R, PERUZZOTTI G, et al.**
Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.
Anticancer Drugs 2006; 17 (8): 961-7.

- [56] **OSBORNE CK, PIPPEN J, JONES SE, PARKER LM, ELLIS M, COME S, et al.**
 Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial.
J Clin Oncol 2002; 20 (16): 3386-95.
- [57] **PARIDAENS R, BIGANZOLI L, BRUNING P, KLIJN JG, GAMUCCI T, HOUSTON S, et al.**
 Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over.
J Clin Oncol 2000; 18 (4): 724-33.
- [58] **PEREZ EA, SUMAN VJ, ROWLAND KM, INGLE JN, SALIM M, LOPRINZI CL, et al.**
 Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252.
Clin Breast Cancer 2005; 6 (5): 425-32.
- [59] **PICCART-GEBHART MJ, PROCTER M, LEYLAND-JONES B, GOLDBIRSCHE A, UNTCH M, SMITH I, et al.**
 Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 353 (16): 1659-72.
- [60] **RAY-COQUARD I, BIRON P, BACHELOT T, GUASTALLA JP, CATIMEL G, MERROUCHE Y, et al.**
 Vinorelbine and cisplatin (CIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline- and/or paclitaxel-containing regimens.
Cancer 1998; 82 (1): 134-40.
- [61] **RHA SY, MOON YH, JEUNG HC, KIM YT, SOHN JH, YANG WI, et al.**
 Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 2005; 90 (3): 215-21.
- [62] **RIVERA E, MEJIA JA, ARUN BK, ADININ RB, WALTERS RS, BREWSTER A, et al.**
 Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer.
Cancer 2008; 112 (7): 1455-61.
- [63] **ROBERT N, LEYLAND-JONES B, ASMAR L, BELT R, ILEGBODU D, LOESCH D, et al.**
 Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2006; 24 (18): 2786-92.
- [64] **ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M, CANON JL, DELOZIER T, SERIN D, et al.**
 Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.
J Clin Oncol 2006; 24 (36): 5664-71.
- [65] **ROMOND EH, PEREZ EA, BRYANT J, SUMAN VJ, GEYER CE, DAVIDSON NE, et al.**
 Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 353 (16): 1673-84.
- [66] **SEIDMAN AD, BERRY D, CIRRINCIONE C, HARRIS L, MUSS H, MARCOM PK, et al.**
 Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840.
J Clin Oncol 2008; 26 (10): 1642-9.
- [67] **SEIDMAN AD, FORNIER MN, ESTEVA FJ, TAN L, KAPTAIN S, BACH A, et al.**
 Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification.
J Clin Oncol 2001; 19 (10): 2587-95.
- [68] **SIKOV WN, AKERLEY W, KAHANIC S, MANGALIK A, ARUN B, HOUSTON GA, et al.**
 Multicenter, 3-arm randomized study of high-dose weekly paclitaxel (HDWP) versus standard-dose weekly paclitaxel (SDWP) for metastatic breast cancer (MBC).
[Abstract] Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 134.
- [69] **SLAMON D, EIERMANN W, ROBERT N, PIENKOWSKI T, MARTIN M, PAWLICKI M, et al.**
 BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients.
[Abstract] San Antonio Breast Cancer Symposium 2006: 52.

- [70] **SLAMON DJ, LEYLAND-JONES B, SHAK S, FUCHS H, PATON V, BAJAMONDE A, et al.**
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.
N Engl J Med 2001; 344 (11): 783-92.
- [71] **SMALLEY RV, CARPENTER J, BARTOLUCCI A, VOGEL C, KRAUSS S.**
A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project.
Cancer 1977; 40 (2): 625-32.
- [72] **SPARANO JA, WANG M, MARTINO S, JONES V, PEREZ EA, SAPHNER T, et al.**
Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer.
N Engl J Med 2008; 358 (16): 1663-71.
- [73] **TABERNERO J, CLIMENT MA, LLUCH A, ALBANELL J, VERMORKEN JB, BARNADAS A, et al.**
A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer.
Ann Oncol 2004; 15 (9): 1358-65.
- [74] **TANNOCK IF, BOYD NF, DEBOER G, ERLICHMAN C, FINE S, LAROCQUE G, et al.**
A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 1988; 6 (9): 1377-87.
- [75] **TRIPATHY D, SLAMON DJ, COBLEIGH M, ARNOLD A, SALEH M, MORTIMER JE, et al.**
Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression.
J Clin Oncol 2004; 22 (6): 1063-70.
- [76] **TUSQUETS I, RAMOS M, GIL M, SÁNCHEZ-ROVIRA P, MEL JR, DUQUE A, et al.**
Preliminary results of docetaxel (T) and trastuzumab (H) combination administered every 21 days in metastatic breast cancer (MBC) and HER-2 over-expression patients (P).
[Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 10670.
- [77] **TWELVES CJ, DOBBS NA, CURNOW A, COLEMAN RE, STEWART AL, TYRRELL CJ, et al.**
A phase II, multicentre, UK study of vinorelbine in advanced breast cancer.
Br J Cancer 1994; 70 (5): 990-3.
- [78] **VOGEL CL, COBLEIGH MA, TRIPATHY D, GUTHEIL JC, HARRIS LN, FEHRENBACHER L, et al.**
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2002; 20 (3): 719-26.
- [79] **VON MINCKWITZ G, ZIELINSKI C, MAARTEENSE E, VOGEL P, SCHMIDT M, EIDTMANN H, et al.**
Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05).
[Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 1025.
- [80] **XU L, SONG S, ZHU J, LUO R, LI L, JIAO S, et al.**
A phase II trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) as first-line treatment in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC).
[Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 10615.