

Obsah

Chemoterapie u metastatického karcinomu prsu 1

CHEMOTERAPIE U METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU

Úvod

V důsledku zavedení screeningu stoupá podíl časných stadií v celkovém počtu nově diagnostikovaných karcinomů prsu^{1/}. Podíl nově zachycených metastatických karcinomů prsu (MBC - metastatic breast cancer) však zůstává stejný (5-10 %). MBC je i v současné době nevyléčitelným onemocněním. Hlavním cílem léčby MBC je prodloužení přežití pacientek za dobré kvality života a zmírnění symptomů onemocnění. Pětileté přežití pacientek s MBC se zvýšilo z 10 % v roce 1990 až na 26 % v současné době. Tento úspěch se připisuje jak novým léčebným možnostem, a to hlavně u pacientek s HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) pozitivním karcinomem prsu, tak i racionálnějšímu využití dosavadních léků a lepší strategii léčby^{2/}.

K systémové léčbě karcinomu prsu lze použít tři základní skupiny léků: hormonální léčbu, chemoterapii a léky namířené proti receptoru HER2. Výběr léčebné modalit je závislý hlavně na fenotypu nádoru, celkovém stavu pacientky a jejích komorbiditách a na rozsahu a chování nádorového onemocnění.

Fenotyp nádoru je určen přítomností či nepřítomností hormonálních receptorů v nádorových buňkách, proliferací nádoru, jeho stupněm diferenciaci (grade) a přítomností či nepřítomností zvýšené exprese (overexpres) receptoru HER2 (nebo amplifikaci genu HER2). Prediktivními markery účinnosti hormonální léčby je přítomnost hormonálních receptorů a u anti HER2 léčby je to overexpres receptoru HER2. Chemoterapie je v zásadě účinná u všech typů nádoru, i když lepší léčebnou odpověď lze čekat u nádorů s vyšší proliferací a s absencí hormonálních receptorů (HR)^{3/}.

Kromě fenotypu nádoru je při výběru léčby důležitý věk pacientky, její celkový stav a popřípadě komorbidit, které mohou být příčinou kontraindikace k řadě léků. U starších a fragilnějších žen musíme volit léčbu šetrnější, zatímco pacientky mladší v dobré fyzické kondici si můžeme dovolit léčit agresivnější léčbou. Pacientky s HR pozitivním karcinomem prsu, u kterých nehrozí viscerální selhání v důsledku metastatického postižení, by měly být nejdříve léčeny hormonální léčbou, až po jejím vyčerpání chemoterapií. Je to v konsenzu se všemi mezinárodními doporučeními pro léčbu MBC (NCCN - The National Comprehensive Cancer Network; ESMO - European Society for Medical Oncology; ABC3 - 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer; AGO - German Society of Gynaecological Oncology).

Chemoterapie

Základním rozhodnutím je volba mezi monoterapií a polychemoterapií. V současné době nejsou k dispozici data, která by dokládala, že polychemoterapie (použití více cytostatik současně) by pacientkám nabízela delší přežití než samotná monoterapie. Polychemoterapie prokázala v klinických studiích vyšší léčebnou odpověď ve srovnání s monoterapií a proto může být zvažována v situacích, kdy potřebujeme dosáhnout rychlou redukci masы nádoru, tedy hlavně v případech hroící viscerální krize. V prospektivní studii byl srovnáván epirubicin v monoterapii s kombinací epirubicin, cyklofosfamid a fluorouracil. Přínos kombinované chemoterapie nebyl prokázán v žádném ze sledovaných parametrů, doby do progresu onemocnění (TTP - time to progression) ani celkovém přežití (OS - overall survival)^{4/}. K podobným závěrům došla klinická studie srovnávající sekvenční podání antracyklinu a taxanu proti kombinaci obou cytostatik^{5/}. Pracovní skupina pro léčbu MBC (the European School of Oncology Metastatic Breast Cancer Task Force) publikovala přehled výsledků všech publikovaných klinických studií, které srovnávají monochemoterapii s polychemoterapií a došla k závěru, že žádná z těchto studií neprokázala přínos polychemoterapie v parametru přežití bez progresu (PFS - progression free survival) a OS^{6/}.

Monochemoterapie

Antracykliny patří k neúčinnějším cytostatikům v léčbě MBC. Jejich nevýhodou je však kardiotoxicita, která je závislá od kumulativní dávky, a proto je délka léčby omezená. Doxorubicin patří k nejstarším antracyklinům. Doporučená dávka pro monoterapii je 60 až 75 mg/m² každé 3 týdny nebo 20 mg/m² týdně.

Epirubicin je analog doxorubicinu s podobnou účinností, ale předpokládá se u něj menší kardiotoxicita. Prospektivní klinická studie srovnávala monoterapii doxorubicinem v dávce 60 mg/m² s epirubicinem v dávce 85 mg/m² v třítydenním intervalu. Léčebná odpověď byla stejná v obou ramenech 25 % a délka trvání odpovědi byla 11,9 měsíce u epirubicinu a 7,1 měsíce pro doxorubicin. Předpokládaná kumulativní dávka pro vznik laboratorních projevů kardiotoxicity byla 935 mg/m² pro epirubicin a 468 mg/m² pro doxorubicin. Pozorovaný medián kumulativní dávky pro vznik městnavé srdeční slabosti u doxorubicinu byl 492 mg/m² a 1134 mg/m² pro epirubicin^{7/}.

Peglylovaný lipozomální doxorubicin (PLD) byl vyvinut s cílem snížení toxicity doxorubicinu. Má delší poločas, a proto setrvává déle v cirkulaci. Ve studii srovnávající doxorubicin s PLD byl medián PFS a OS srovnatelný. Léčba PLD byla asociovaná s nižším rizikem vzniku

kardiomyopatie, dokonce i u pacientů s vyšším rizikem, ale vyšším výskytem palmární a plantární erytrodermie. Podáván je v dávce 40 až 50 mg/m² každé 3 týdny^{8/}.

Taxany

Taxany jsou asi nejčastěji předepisovaným cytostatikem první linie léčby MBC. Důvodem pro jejich časté použití je vysoká léčebná účinnost, pro kterou bývají často srovnávacím ramenem v klinických studiích. V Cochranově databázi hodnotící účinnost cytostatik u MBC jsou taxany považovány za účinnější než antracykliny a jiné neantracyklinové režimy v parametru PFS a OS. Kombinovaný poměr rizik (HR= hazard ratio) pro parametr OS je 0,92 (p=0,002) a pro TTP 0,93 (p= 0,002). Chemoterapeutické režimy obsahující taxany měly i lepší léčebnou odpověď (HR 1,20; p< 0,00001)^{9/}.

Paklitaxel byl původně podáván v dávce 250 mg/m² v 96 hodinové infuzi s léčebnou odpovědí 56 %. V dalších studiích byla však dávka upravena na 175 mg/m² a podání zkráceno na 3 hodiny. Léčebná odpověď byla pozorována u 54 % pacientek^{10/}. V dalších studiích byl paklitaxel podáván v týdenním režimu v dávce 80 až 108 mg/m² s podobnou léčebnou odpovědí 53 %^{11/}. Paklitaxel je v současné době nejčastěji užíván v týdenním režimu v dávce 80 mg/m² na základě výsledků metaanalýzy, která prokázala lepší OS ve srovnání s režimem třítýdenním. Jeho hlavní limitací je neurotoxicita, jejíž riziko se s kumulativní dávkou zvyšuje a která nejčastěji vede k ukončení léčby. U části pacientů lze pozorovat přecitlivělost na součásti léku, hlavně cremophor, kvůli které nelze v léčbě paklitaxelem pokračovat^{12/}.

Docetaxel se liší od paclitaxelu ve farmakokinetickém profilu. Nádorovými buňkami je vychytáván ve vyšší míře a má menší efflux než paklitaxel. Dosahuje tím vyšší cytotoxicity než paclitaxel. Mezi paklitaxelem a docetaxelem je pouze částečná zkřížená rezistence. Klinická studie fáze II hodnotila účinnost docetaxelu v dávce 75 až 100 mg/m² v třítýdenním dávkování u pacientek MBC rezistentních na paklitaxel. Celková léčebná odpověď docetaxelu byla 17,4 %^{13/}. Docetaxel byl v klinických studiích také podáván v týdenním režimu v dávce 40 mg/m², ve které dosahoval podobné léčebné odpovědi 41 %. V klinické praxi je však častěji užíván v třítýdenním dávkování a to hlavně na základě výsledků klinické studie, která hodnotí účinnost týdenního a třítýdenního podávání docetaxelu v adjuvanci, kde třítýdenní dávkování prokázalo lepší přežití bez známek onemocnění (DFS - disease free survival). K hlavním nežádoucím účinkům patří neutropenie a průjem, u menší části pacientů potom periferní edémy, které ale lze eliminovat použitím kortikoidů^{14/}.

Nab-paklitaxel (paklitaxel vázaný na albumin) byl vyroben s cílem odstranit přecitlivělost na paklitaxel a zlepšit jeho dostupnost pro nádorovou buňku. V preklinických modelech prokázal lepší účinnost než paklitaxel. Ve srovnání s docetaxelem prokázal delší PFS v první linii léčby pro MBC^{15,16/}. Nab-paklitaxel se podává v dávce 100 až 150 mg/m², den 1., 8. a 15. v 28 denním cyklu.

Další cytostatika

Kapecitabin je orální prekurzor, který je konvertován na aktivní 5-fluorouracil pomocí enzymu pyrimidin nukleotid fosforylázy. V klinické studii fáze II prokázal léčebnou odpověď u pacientek rezistentních na paklitaxel v 20 %. Kapecitabin byl testován i v první linii léčby MBC, kde prokázal léčbou odpověď v 26,1 %. V jiné klinické studii byl srovnáván v první linii léčby MBC s polychemoterapií CMF (cyklofosamid,

metothrexat, fluorouracil). Medián doby TTP byl delší u pacientek léčebných kapecitabinem (4,1 vs 3 měsíce), OS bylo však stejné v obou ramenech. Doporučené dávkování je 1250 mg/m², 2x denně během 2 týdnů v intervalu 21 dní. U starších pacientů může být dávka redukována na 1000 mg/m² 2x denně. K nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkům patří palmární a plantární erytrodermie a průjem. U většiny pacientů je však dobře tolerován, což patří k jeho výhodám stejně jako možnost orálního podání a absence alopecie^{17,18/}.

Gemcitabin je nukleosidový analog, který prokázal protinádorovou aktivitu u celého spektra solidních nádorů. Jeho výhodou je nízká toxicita. Lék byl zkoušen v první i druhé linii léčby. V první linii léčby MBC prokázal léčebnou odpověď v 37 % a ve druhé linii v 26 %^{19,20/}. Ve třetí a čtvrté linii léčby má léčebnou odpověď 17 % a 19 %^{21,22/}. Gemcitabin se používá v dávkování 1000 mg/m² 2x denně, den 1. a 8. v 21 denním cyklu.

Vinorelbin je semisyntetický vinca alkaloid, který inhibuje mikrotubuly. Interferuje s formováním mitotického vřeténka a zabraňuje tak dělení nádorových buněk. V první linii léčby MBC mělo léčebnou odpověď 35 % pacientek léčených vinorelbinem. V druhé a třetí linii léčby prokázal léčebnou odpověď u 47 % pacientek. Mechanismus účinku vinorelbínu a docetaxelu je synergický v preklinických modelech. V klinické studii fáze II prokázala kombinace docetaxelu s vinorelbinem léčebnou účinnost až u 59 % pacientek s MBC v první linii léčby. K hlavním nežádoucím účinkům patří neurotoxicita a neutropenie. Obecně je ale dobře tolerován. Výhodou vinorelbínu je možnost orálního podání a absence alopecie mezi nežádoucími účinky^{23/}. Na konferenci SABCS 2017 byly prezentované výsledky klinické studie II. fáze NorBreast-231, ve které byl srovnáván přínos léčby paklitaxelem vs vinorelbinem v první linii léčby HO pozitivního MBC. Klinický benefit (kompletní remise, partiální remise a stabilizace onemocnění v délce minimálně 6 měsíců) byl pozorován u 75,8 % pacientek léčených vinorelbinem a 75,4 % pacientek léčených paklitaxelem. Doporučená dávka pro vinorelbin je 25-30 mg/m² týdně, den 1. a 8. v 21 denním cyklu, nebo 90 mg p. o. celková dávka týdně, kterou lze v případě dobré tolerance zvednout na 100 mg týdně.

Platinové deriváty (karboplatina a cisplatina) jsou často podávány jako součást kombinovaných režimů hlavně s taxany nebo gemcitabinem. Jsou účinné hlavně u nádorů s porušenou opravou poškozené DNA, jako např. u pacientek s mutací genů BRCA.

Eribulin mesylát patří k novějším cytostatikům. Jedná se o inhibitor mikrotubulů netaxanového typu. Je to syntetický analog halichondrinu B, přirozený produkt, který byl izolován z mořské houby Halichondria okadaei. Eribulin se v buňce váže na β-tubulin a inhibuje tak tvorbu mikrotubulů. Mechanismus účinku je odlišný od mechanismu účinku taxanů, s nimiž nemá zkříženou rezistenci^{24/}.

Eribulin prokázal účinnost v několika klinických studiích. Povzbudivé výsledky měla klinická studie fáze III, která byla vedena pod názvem EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389; NCT00388726; E305). Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 25 % pacientek s léčbou eribulinem a u 26 % pacientek s TPC. Nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 13 % pacientek s eribulinem a 15 % pacientek s TPC. Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientek léčených eribulinem byla neutropenie, astenie, alopecie a periferní neuropatie^{25/}.

V další klinické studii fáze III byl eribulin srovnáván s kapecitabinem u MBC. Všechny podskupiny pacientek měly lepší OS.

Největší rozdíl byl však pozorován u pacientek s HER2-negativním MBC (15,9 vs 13,5 měsíce; HR 0,84;p=0,03) a u pacientek s triple negativním MBC (14,4 vs 9,4 měsíce; HR 0,70;p=0,01)^{26/}.

Udržovací chemoterapie

V současné době neexistují zcela jasná doporučení pro délku podávání chemoterapie. Chemoterapie se zpravidla podává do nejlepší dosažené léčebné odpovědi nebo do objevení se toxicity léčby, pro kterou je nutné chemoterapii ukončit. U pacientů s agresivnějšími nádory se nabíží otázka udržovací chemoterapie po dosažení remise. Metaanalýza 11 randomizovaných klinických studií hodnotících u 2 269 pacientek přínos udržovací chemoterapie u MBC v první linii léčby prokázala pouze marginální prodloužení OS (HR 0,91;p= 0,046) a signifikantní prodloužení PFS (HR 0,64; p <0,01)^{27/}. Přínos udržovací chemoterapie při tom nebyl závislý na typu chemoterapie a počtu podaných cyklů. Při zvažování udržovací chemoterapie je nutné mít na paměti i toxicitu této léčby a možné zhoršení kvality života.

Metronomická chemoterapie

Konvenční chemoterapie je založená na principu cytotoxického účinku maximálně tolerovaných dávek cytostatik. K jejím vedlejším projevům patří řada nežádoucích účinků, které plynou z působení cytostatik kromě nádorových buněk i na buňky zdravých tkání. Na rozdíl od toho je metronomická chemoterapie založená na principu častějšího podávání malých dávek cytostatik s minimální toxicitou. Vzhledem k nutnosti častého podávání léku se jeví optimální cesta podávání cestou orální. S výhodou jsou podávána cytostatika s dobrou tolerancí a nízkou kumulativní toxicitou. V prvních klinických studiích byl použit orální cyklofosfamid, methotrexat a vepesid.

První, kdo popsal princip této léčby, byl Hanahan a spol., který pokládal vliv metronomicky dávkovaných cytostatik na endoteliální buňky za hlavní princip mechanismu účinku^{28/}. Postupem času byl kromě antiangiogenního účinku chemoterapie objeven taky její inhibiční vliv na nádorové kmenové buňky a aktivaci imunitního systému.

První výsledky klinické studie zabývající se účinností metronomické léčby publikoval Colleoni a spol. v roce 2002. Ve své studii léčil 63 pacientek s MBC metronomicky podávaným orálním methotrexatem a cyklofosfamidem. Pacientky dosáhly léčebné odpovědi v 19 % s minimální toxicitou^{29/}.

Kromě klasických cytostatik jsou nově k metronomické léčbě využívány orální vinorelbin a kapecitabin. Byla publikována řada výsledků klinických studií, kde byla metronomická léčba kombinovaná s hormonální léčbou, antiHER2 léčbou nebo dokonce s bevacizumabem. Většina studií však neměla srovnávací rameno a měla zařazen malý počet pacientek. V současné době je metronomická léčba užívána hlavně u starších pacientek a u pacientek s indolentním onemocněním. Vinorelbin je zpravidla podáván v dávce 50 mg, celková dávka 3x týdně nebo 30 mg celková dávka obden kontinuálně. Nejčastější dávkování kapecitabinu je 3x denně 500 mg orálně^{30,31/}.

Dávkově denzní (DD- dose dense) režimy

Ve snaze o zlepšení léčebných výsledků v adjuvantním podání cytostatik u časného karcinomu prsu proběhla řada studií, která se snažila zařadit do adjuvantního podání kromě antracyklinu a taxanu i další cytostatika. Žádná ze studií však dosud neprokázala zlepšení v parametru OS. Další koncepti proto bylo použít tato cytostatika v jiném dávkování

než doposud. Proto některé klinické studie zkoumaly přínos intenzivnější léčby ve smyslu zkrácení intervalů mezi jednotlivými cykly chemoterapie ve standardním dávkování, které jsou známé pod označením dávkově denzní režimy (DD). Výsledky studií byly někdy rozporuplné. Proto byly nově v roce 2019 publikované výsledky metaanalýzy klinických studií s DD podáním chemoterapie v časopise Lancet^{32/}. Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 370 298 pacientek z 33 klinických studií. Podle výsledků metaanalýzy může DD dávkování chemoterapie snížit riziko rekurence onemocnění a úmrtí v 10 letech sledování o 10-15 %. Větší prospěch z DD léčby mají pacientky s negativními HR.

Závěr

Chemoterapie je základní léčebnou modalitou pro většinu pacientek s MBC. Při léčbě pacientek s MBC je nutné mít na paměti hlavní cíl léčby a to je prodloužení života za podmínky dobré kvality života. Proto u pacientek s HR pozitivním MBC by měla být vždy léčbou volby hormonální léčba a až po jejím vyčerpání chemoterapie. Pouze u pacientek s hrozcí viscerální krizí je doporučena chemoterapie již v první linii léčby, následně udržovací hormonální léčba. Neméně důležitým faktorem je však i adherence pacientky k léčbě. Je nutné zvážit proto věk pacientky, její komorbiditu, ale i její přání. U většiny pacientek je vhodná monoterapie cytostatiky, pouze u pacientek s rychle progredujícím onemocněním, které jsou symptomatické, kde potřebujeme dosáhnout rychlé redukce masy nádoru, je vhodné zvážit kombinaci cytostatik. Můžeme tak dosáhnout větší redukce nádorové masy a tím rychlejší úlevu pro pacientku.

K neúčinnějším cytostatikům s největší léčebnou odpovědí patří taxany a antracykliny. Pro některé pacientky však může být rozhodující orální způsob užívání a absence alopecie. Pro ty je potom vhodnější jako první linie léčby orální léčba kapecitabinem nebo vinorelbinem. Často se jedná o pacientky, které nadále i při přítomnosti metastáz pracují. Jako udržovací léčba po dosažení léčebné odpovědi pomocí chemoterapie je vhodná hormonální léčba u pacientek s HR pozitivním MBC. Udržovací chemoterapie sice prokázala menší přínos v léčbě, ale za cenu toxicity, a proto je jí potřeba důsledně zvážit. U starších pacientek a pacientek s indolentním, popřípadě HR pozitivním MBC je možné použít i metronomické dávkování nejlépe orálních cytostatik.

Literatura

1. www.svod.cz
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Stat fact sheets:female breast cancer, 1975-2013. Bethesda, MD.National cancer institute. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2013>.
3. Legha SS, Buzdar AU, Smith TL, et al. Response to hormonal therapy as a prognostic factor for metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. Cancer. 1980;46(3):438-445.
4. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 1998;16(12):3720-3730.
5. Alb E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. J Clin Oncol. 2004;22(13):2587-2593.
6. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. J Natl Cancer Inst. 2009;101(17):1174-1181.

7. Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1985;3(6):818-826.
8. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, 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):440-449.
9. Ghersi D, Willson ML, Chan MM, et al. Taxan-containing regimens for metastatic breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD003366.
10. Pugliese P, Brugnattelli S, Giordano M, et al. Paclitaxel in anthracycline-treated breast cancer patients. *Oncol Rep.* 1998;5(4):915-918.
11. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusion in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3353-3361.
12. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1663-1671.
13. Eisenhauer EA, Vermorken JB, The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs.* 1998;55(1):5-30.
14. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3362-3368.
15. Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentration, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel. ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1317-1324.
16. Grdadishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611-3619.
17. Kaufmann M, Maass N, Costa SD, et al. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: results of MONICA trial. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3184-3191.
18. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2155-2161.
19. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology.* 2002;62(1):2-8.
20. Kim MK, Kim SB, Ahn JH, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;38(4):206-213.
21. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(3):215-221.
22. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(9):2267-2272.
23. Grallow JR, Barlow WE, Lew D, et al. A phase II study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim for HER2-negative, stage IV breast cancer: SWOG S102. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(2):351-358.
24. Jordan MA, Kamath K, Manna T, et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halicondriin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol Cancer Ther.* 2005; 4: 1086-1095
25. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011; 377: 914-923.
26. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol.* 2015;25:3415-3420.
27. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144-2149.
28. Kerbel RS, Kamen BA. The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):423-36.
29. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol.* 2002;13(1):73-80.
30. De luliis F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2015;101(1):30-5.
31. Martin M, Martinez N, Ramos M, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *Oncologist.* 2015;20(2):111-2.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

