

NAŠE ZKUŠENOSTI S KOMBINACÍ MINI ICE (IFOSFAMID, ETOPOSID, KARBOPLATINA) PO SELHÁNÍ ANTRACYKLÍNŮ A TAXÁNŮ U PACIENTEK S METASTAZUJÍCÍM KARCINOMEM PRSU

MINI ICE (IFOSFAMIDE, ETOPOSID, CARBOPLATINUM) AFTER THE FAILURE OF ANTHRACYCLINES AND TAXANES IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

JANKŮ F., PETRUŽELKA L., NOVOTNÝ J., ŠAFANDA M., JUDAS L.

ONKOLOGICKÁ KLINIKA I.LF UK A VFN, PRAHA

Souhrn: Na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN bylo od února 1996 do dubna 2001 léčeno 27 pacientů (26 žen a 1 muž) s metastazujícím karcinodem prsu po selhání antracyklínů (4) nebo antracyklínů a taxánů (23) kombinací miniICE (den 1 a 2: ifosfamid 1g/m², karboplatina 200mg/m², etoposid 300mg/m²), která byla podávána jednou za 28 dní do progresse onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Všichni pacienti měli histologicky prokázaný karcinom prsu, stav výkonnosti dle ECOG 0 až 2. V době léčby bylo pacientům 33 až 71 let (medián: 47 let). Dvanáct pacientů dostalo více než 2 řady chemoterapie před tímto režimem. V tomto souboru jsme hodnotili počet léčebných odpovědí, dobu do progresse, přežití a nežádoucí účinky. **Výsledky:** Doposud bylo hodnoceno 27 pacientů na toxicitu a účinnost. Nebylo pozorováno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou. Toxicita byla hodnocena dle CTC NCI. Hlavní a dávku limitující byla hematotoxicita. Během celkově podaných 106 cyklů léčby se objevilo 15 epizod febrilní neutropenie, 50 epizod hematologické toxicity stupně 3 a 4. Skupině pacientů mladších 50 let (15) bylo podáno celkem 66 cyklů léčby. Ve skupině pacientů starších 50 let (12) to bylo 40 cyklů léčby. Růstové faktory byly použity u 12 pacientů při léčbě protražované neutropenie. U 2 cyklů se objevily průjmy stupně 3. Alopecie byla pozorována u všech pacientů. Jiná nehematologická toxicita stupně 3 a 4 nebyla zaznamenána. Léčebná odpověď byla pozorována u 41% pacientů. V 9 případech (33%) se jednalo o parciální odpověď (PR) a ve 2 případech (8%) o kompletní odpověď (CR). Medián doby do progresse byl 22 týdnů (4-117) s 5 pacienty (19%) bez známek progresse déle než 12 měsíců. Medián celkového přežití byl 47 týdnů (4-256) s 12 pacienty (44%) žijícími déle než 1 rok a 3 pacienty (11%) žijícími déle než 2 roky od zahájení léčby. **Závěr:** Režim miniICE je efektivní u metastazujícího karcinomu prsu po selhání antracyklínů a taxánů, ale vykazuje výraznou hematotoxicitu. Tato kombinace je vhodná především pro mladší pacienty v dobrém stavu výkonnosti.

Klíčová slova: metastazující karcinom prsu, chemoterapie, přežití, odpověď, toxicita.

Summary: Since February 1996 till April 2001, 27 patients with advanced breast cancer (26 women and 1 man) either after the anthracyclines (4) or anthracyclines and taxanes failure (23) were treated with combination mini ICE (day 1 and 2: ifosfamide 1g/m² 1-hour i.v. infusion, carboplatinum 200mg/m² 1-hour i.v. infusion, etoposid 300mg/m² 22-hour i.v. infusion) administered every 4 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. All patients had histologically proven breast cancer, ECOG performance status 0 - 2, age 33-71 (median 47). 12 patients received more than 2 lines of chemotherapy prior this regimen. We assessed the response rate (RR), the time to progression (TTP), the survival (OS), the safety and toxicity. **Results:** Now 27 patients are evaluable for the toxicity and response. No treatment related death occurred. Toxicity was assessed according to CTC NCI. The major dose limiting toxicity was hematologic. There were 15 episodes of febrile neutropenia observed, 50 grade 3 or 4 hematologic toxicity in 106 administered cycles. There were administered 66 cycles in the subset of 15 younger patients (under the age of 50) and 40 cycles in the subset of 12 older patients respectively. Growth factors were used in 12 patients. Grade 3 diarrhea occurred in 2 cycles. All patients had alopecia. Other grade 3 or 4 nonhematologic toxicity has not been observed. The overall response rate is 41% including 9 PR (33%) and 2 CR (8%). Median TTP is 22 weeks [4-117] with 5 patients (19%) remaining progression free more than 12 month. Median survival is 47 weeks [4-256] with 12 patients (44%) living more than 1 year and 3 (11%) living more than 2 years since the treatment had been started. **Conclusion:** This regimen has shown good activity but significant hematologic toxicity in advanced breast cancer patients pretreated with anthracyclines and taxanes. This combination is suitable for younger patients with good performance status.

Key Words: metastatic breast cancer, chemotherapy, survival, response, toxicity

Úvod

Během 90. letch došlo k dalšímu pokroku v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Po antracyklínech, které se staly součástí léčebných schémat v 80. letech, se objevilo několik nových účinných cytostatik, z nichž především taxány získaly nezastupitelné místo v léčbě tohoto onemocnění (1,6-9, 11). Na základě výsledků kontrolovaných klinických studií se kombinace antracyklínů a taxánů staly režimy používanými v 1. linii léčby (2-5,10, 13, 14). Po selhání těchto cytostatik není jednoznačně určené agens či režim, který by byl prokazatelně dostatečně účinný a tedy jasně indikován. Je možné použít

některá nová cytostatika jako vinorelbin (25- 27), gemcitabin (23, 24) či kapecitabin (20-22). Pro nemocné se zvýšenou expresí HER2/neu onkogenu je možné zvažovat kombinace cytostatik s antiHER protilátkou (trastuzumab) (17-19). Dalším z možných režimů je kombinace miniICE (28-30).

Pacienti a metody

Na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN byl podáván režim miniICE od února 1996 do dubna 2001 27 pacientům (26 žen a 1 muž) s metastazujícím karcinodem prsu po selhání antracyklínů (4 pacienti) nebo antracyklínů a taxánů (23 pacientů).

Všichni hodnocení pacienti měli histologicky potvrzený karcinom prsu, stav výkonnosti dle ECOG 0 až 2. Léčebná odpověď byla hodnocena podle WHO kritérií.

Chemoterapie byla podána v následujícím dávkovacím schématu: ifosfamid (Holoxan[®], ASTA Medica) 1g/m² v hodinové infúzi, karboplatina (Cycloplatin[®], Lachema) 200mg/m² v hodinové infúzi, etoposid (Vepesid[®], Bristol-Myers Squibb) 300mg/m² v kontinuální infúzi trvající 22 hodin; vše podávané v den 1 a 2 každých 28 dní. Léčba byla podána během krátkodobé 48 hodinové hospitalizace. K prevenci nevolnosti a zvracení byly podány 5-hydroxytryptamine-3 antagonisté (Kytril[®], SmithKline Beecham nebo Navoban[®] Novartis nebo Zofran[®], Glaxo Wellcome) v den 1 a 2 před zahájením chemoterapie. Rekombinantní hemopoetické růstové faktory (Neupogen[®], Amgen nebo Leucomax[®] Novartis nebo Granocyte[®], Aventis) byly použity při léčbě febrilních neutropenií a profylakticky u pacientů, kde byla zaznamenána febrilní neutropenie nebo neutropenie stupně 4 a nebyla redukována dávka v následujících cyklech.

Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem byl kontrolován před každým cyklem a týden po podání chemoterapie. Toxicita byla hodnocena podle Common Toxicity Criteria National Cancer Institute (CTC NCI). Pro posouzení léčebné odpovědi byla použita WHO kritéria. Léčba byla podávána do známek progresu onemocnění nebo nepříjatelných projevů toxicity.

Statistika

Přežití bylo počítáno ode dne zahájení chemoterapie do dne úmrtí. Doba do progresu byla definována jako čas od zahájení léčby do progresu onemocnění.

Výsledky

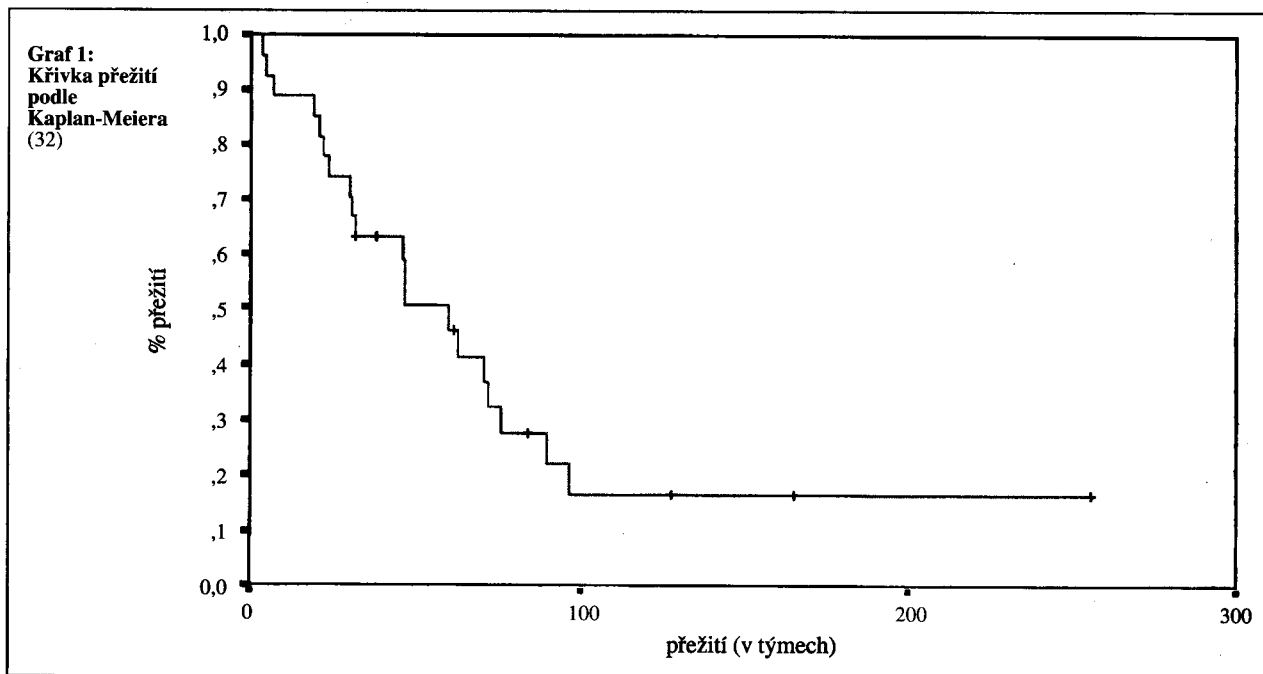
Od února 1996 do dubna 2001 bylo touto kombinací léčeno 27 pacientů. Podrobná charakteristika souboru je popsána v tabulce 1. Jednalo se o 26 žen a 1 muže s mediánem věku 47 let (rozpětí 33 – 71 let). Velká většina pacientů byla v dobrém stavu výkonnosti dle ECOG (PS 0 - 10 pacientů, PS 1- 9 pacientů, PS 2 - 8 pacientů). Histologicky se jednalo o ductální infiltrující karcinom v 17 případech, lobulární infiltrující karcinom ve 3, atypický medulární ve 2 a trabekulární ve 2 případech. Inflamatorní, medulární a anaplastický karcinom se vyskytl po jednom případě. Třetina pacientů měla pozitivní hormonální receptory, 6 negativní. U 12 pacientů nebyly hormonální receptory vyšetřeny. Zvýšená exprese HER2/neu onkogenu byla vyšetřena ve 14 případech, z nichž 5 bylo pozitivních. Téměř polovina (12) pacientů měla postiženy dva orgánové systémy nádorem, postižení pouze jednoho systému jsme zjistili u 8 pacientů a třech a více systémů u 7 pacientů. Nejčastěji, ve 23 případech, se jednalo o postižení měkkých tkání jako jsou lymfatické uzliny, kůže, podkoží nebo druhostranný prs. Postižení skeletu bylo u 14, plic u 13 a jater u 4 pacientů. Všichni pacienti v tomto souboru byli hodně předléceni. Po selhání antracyklinů a taxánů jich bylo 23. Čtyři pacientky nebyly předléceny taxány. Jednalo se o nemocné léčené touto kombinací v době, kdy ještě nebylo použito taxánů v této indikaci u nás tak rozšířené. Devět pacientek bylo navíc předléceno vinorelbinem v monoterapii nebo kombinacích. Hormonální léčba pro generalizované onemocnění byla podána celkem 17 pacientům. Čtyři z nich dostali tři řady, 8 dvě řady a 5 jednu řadu hormonálních léků (tamoxifen, inhibitory aromatázy a progestiny).

Na léčebnou odpověď bylo v dubnu 2001 hodnotitelných 27 pacientů. Dvě (8%) pacientky dosáhly kompletní odpovědi (CR), 9 (33%) pacientek parciální odpovědi (PR) s celkovým procentem léčebných odpovědi (RR) 41%. Stabilizace (SD), která byla definována jako regrese menší než o 50% nebo progresu menší než o 25% výchozího stavu během alespoň 12 týdnů, byla zaznamenána u 10 pacientek. Progrese při dané léčbě byla pozorována u 6 pacientů. U pacientek, kde bylo docíleno CR se jednalo v jednom případě o izolované postižení měkkých tkání a v druhém případě o izolované postiže-

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů

Charakteristika souboru	Pacienti	
	Počet	%
Celkem	27	
Pohlaví		
Muži	1	3,7
Ženy	26	96,3
Věk		
Medián	47	
Rozpětí	33-71	
< 50 let	15	56
> 50 let	12	44
ECOG performance status		
0	10	37
1	9	33
2	8	30
Receptory		
ER +	9	33
ER -	12	45
Neznámé	6	22
HER2/neu		
Pozitivní	5	19
Negativní	9	33
Neznámý	13	48
Počet a charakter postižených systémů		
1	8	29
2	12	44
3 a více	7	27
játra	4	15
plic	13	48
skelet	14	52
měkké tkáně	23	85
Předchozí chemoterapie		
1 řada	8	30
2 řady	8	30
3 řady	3	10
4 a více	8	30
Předlécení antracykliny	4	15
Předlécení antracykliny a taxány	23	85
Předchozí hormonoterapie		
1 řada	5	19
2 řady	8	30
3 řady	4	15

ní plic. Při hodnocení odpovědi dle počtu postižených orgánových systémů bylo u 8 hodnotitelných pacientek s postižením jednoho systému dosaženo 4 (50%) léčebných odpovědí včetně 2 CR. U 12 pacientů s postižením 2 systémů bylo dosaženo 4 (33%) léčebných odpovědí a u 7 pacientů se 3 a více postiženými systémy 2 (29%) odpovědi. Mezi 9 pacienty s pozitivními hormonálními receptory byly zjištěny 3 (33%) léčebné odpovědi včetně jedné CR. U 12 pacientek s negativitou hormonálních receptorů bylo zaznamenáno 5 (42%) odpovědí včetně jedné CR. Tři (50%) léčebné odpovědi byly zjištěny u 6 pacientek s neznámými hormonálními receptory. Čtrnáct hodnotitelných pacientek, které byly léčeny především v posledních 2 letech, bylo vyšetřeno na zvýšenou expresi HER2/neu onkogenu. Pět (36%) z nich bylo HER2/neu pozitivních (DAKO). Mezi těmito pacientkami byly popsány 2 (40%) léčebné odpovědi. U 9 HER2/neu negativních pacientů jsme zjistili 4 (44%) léčebné odpovědi včetně jedné CR. V poslední analýze týkající se účinnosti podávané kombinace byla hodnocena efektivita ve dvou skupinách stratifikovaných podle věku. U 15 pacientů mladších 50 let jsme zaznamenali 7 (47%) léčebných odpovědí včetně dvou CR. U 12 pacientů starších 50 let byly pozorovány 4 (33%) léčebné odpovědi. Medián času do progresu byl 22 týdnů (rozpětí 4 – 117 týdnů) se 5 (19%) pacienty bez známek progresu po 12 měsících od zahájení léčby. Medián celkového přežití byl 47 týdnů (4-256) s 12 pacienty (44%) žijícími déle než 1 rok a 3 pacienty (11%) žijícími déle než 2 roky od zahájení léčby. Medián doby do progresu u pacientů s prokázanou léčebnou



odpovědi byl 34 týdnů (rozpětí 18 – 117 týdnů) a u pacientů bez odpovědi 16 týdnů (rozpětí 4 – 62 týdnů). Medián celkového přežití u pacientů s prokázanou léčebnou odpovědí byl 60 týdnů (rozpětí 21 – 256 týdnů) a u pacientů bez odpovědi 42 týdnů (4 – 166 týdnů).

Toxicita léčby je shrnuta v tabulce 2. Celkem bylo podáno 106 cyklů. V souvislosti s léčbou nebylo zaznamenáno žádné úmrtí. Medián počtu podaných cyklů jednomu pacientovi byl 3 (rozpětí 1 – 11 cyklů). Deseti pacientům byla redukována dávka. Jediná dávku limitující toxicita byla hematotoxicita. Ve sledovaném souboru jsme během 106 cyklů zaznamenali 15 (14%) epizod febrilní neutropenie, z nichž bylo 9 (14%) během 66 cyklů u pacientů mladších 50 let a 6 (15%) epizod během 40 cyklů podaných pacientům starším 50 let. Všichni pacienti byli úspěšně léčeni širokospektrými antibiotiky. Neutropenie stupně 4 byla pozorována ve 29 (27%) cyklech, stupně 3 v 10 (10%) cyklech. Pokud stratifikujeme všechny epizody neutropenie stupně 3 a 4 podle věku, pak u pacientů do 50 let jsme zaznamenali 25 (38%) v 66 cyklech a u pacientů starších 50 let 14 (35%) v 40 cyklech. Anémie stupně 4 byla zjištěna v 8 (8%) cyklech a stupně 3 v 17 (16%) cyklech. Ve skupině mladší 50 let bylo 18 (27%) epizod anémie stupně 3 a 4, ve skupině starší 50 let 7 (17%) takových epizod. Trombocyto-

penie stupně 4 byla pozorována ve 14 (13%) cyklech a stupně 3 v 19 (18%) cyklech. Ve skupině mladší 50 let jsme pozorovali 18 (27%) epizod trombocytopenie stupně 3 a 4, ve skupině starší 50 let 15 (37%) těchto epizod. Rekombinantní hematopoetické růstové faktory byly podány 12 (44%) pacientům, a to buď při léčbě febrilní či protražované neutropenie, nebo profylakticky po epizodách febrilní nebo protražované neutropenie, pokud byla zachována dávková intenzita. Nehematologická toxicita se vyskytla pouze ojediněle. Mezi závažné lze řadit především 2 (2%) epizody průjmu stupně 2. Dále se vyskytla mukozitida ve 3 (3%) cyklech, nevolnost ve 4 (4%), zvracení ve 3 (3%) a renální insuficience v 1 (1%) cyklu. Ve všech případech se jednalo o stupeň 2. Reversibilní alopecie se objevila u všech pacientů.

Diskuse

Možnosti chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu se neustále rozšiřují. Od 70. let, kdy byla používána především kombinace CMF (cyclofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil), přes 80. léta, kdy byly do léčebných schémata zařazeny antracyklíny a vysokodávkovaná chemoterapie, přineslo poslední desetiletí další nová cytostatika s vysokou účinností jako jsou taxány, gemcitabin, kapecitabin nebo vinorelbin. Na sklonku století se objevily i jiné modality léčby, jako je bioterapie pomocí monoklonálních protilátek (trastuzumab). Za neúčinnější cytostatika, na základě výsledků klinických studií fáze III, jsou dnes považovány antracyklíny (doxorubicin), taxány (paklitaxel, docetaxel) nebo jejich kombinace. U ostatních nových výše zmíněných cytostatik se jedná o zkušenosti získané převážně na bázi studií fáze II.

Především docetaxel byl široce testován v kontrolovaných randomizovaných studiích v monoterapii i kombinacích. Ve studii TAX 303 (9) byl porovnáván docetaxel s doxorubicinem v 1. linii léčby metastazujícího onemocnění. V rámci docetaxelem bylo dosaženo signifikantně vyššího procenta odpovědi, delší doby do progresu při přibližně srovnatelném přežití. Podobné výsledky přinesly studie porovnávající docetaxel/doxorubicin s kombinací doxorubicin/cyclofosfamid (10) nebo kombinací TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclofosfamid) s režimem FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclofosfamid) (34). Klinické studie s paklitaxelem již tak přesvědčivé výsledky nepřinesly. Kromě polské studie srovnávající ATax (doxorubicin/paklitaxel) s FAC (33), neby-

Tabulka 2: Toxicita léčby

Toxicita	stupně toxicity dle CTC NCI					
	2		3		4	
	Počet cyklů	%	Počet cyklů	%	Počet cyklů	%
Celkem	106 cyklů					
Neutropenie	4	4	10	9	29	27
Leukopenie	8	8	18	17	23	22
Anémie	25	24	17	16	8	8
Trombocytopenie	4	4	19	19	14	13
Febrilní neutropenie	14					
Infekce	21					
Mucositida	3	3				
Nevolnost	4	4				
Zvracení	3	3				
Průjem	2	2	2	2		
Renální insuficience	1	1				

la prokázána výhodnost podání paklitaxelu s antracyklíny oproti kombinacím AC nebo EC (doxorubicin nebo epirubicin s cyclofosfamidem) (35,36). Na základě těchto údajů by tedy v 1. linii měly být indikovány kombinace s antracyklíny a/nebo taxány, s výjimkou kontrolovaných klinických studií. Po selhání těchto režimů již není situace tak jednoznačná. V těchto indikacích bylo testováno několik cytostatik či jejich kombinací.

Vinorelbin byl u předléčených pacientů zkoumán v několika studiích fáze II, kde bylo dosaženo celkového procenta odpovědí mezi 15-25% (37-39). U HER2/neu pozitivních pacientů v kombinaci s Herceptinem byl dosaženo procenta odpovědí okolo 70%! Gemcitabin u monoterapii u pacientů předléčených antracyklíny dosahoval objektivní odpovědi v 29-46% (23, 24). Nejnovějším cytostatikem, perorálním kapecitabinu, byla udělena registrace FDA (Food and Drug Administration, USA) na základě několika studií fáze II, kde bylo u pacientek po selhání antracyklínů nebo taxánů a antracyklínů dosaženo objektivní odpovědi u 36% a 20% pacientů (20, 22).

První zkušenosti s kombinací ifosfamidu, karboplatiny a etoposidu (ICE) byly publikovány v roce 1994. Tehdy bylo ICE zkoušeno u různých malignit (karcinom prsu, NHL, melanom, maligní lymfogramulom atd.). U 93 pacientek s refrakterním metastazujícím karcinomem prsu bylo dosaženo 20% celkových odpovědí. Hlavní dávkou limitující toxicita byla myelosuprese (30). ICE bylo dále zkoumáno v různých dávkových intenzitách i jako součást submyeloablačních režimů. Ve studii, která byla publikována v roce 1995, byla zkoumána závislost účinnosti na dávkové intenzitě u karcinomu prsu refrakterního na antracyklíny. U pacientů léčených vysokodávkovaným ICE s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk nebyla zjištěna tendence k lepším výsledkům léčby oproti skupině léčené „nízkodávkovaným“ ICE (miniICE) (31). V roce 1997 byla na výročním zasedání ASCO zveřejněna studie fáze II, kde byla použita kombinace miniICE u předléčených pacientek s karcinomem prsu s poměrně rozsáhlým postižením (29). Z 23 pacientek bylo

21 hodnotitelných, kde u 9 byla zjištěna progresse, u 2 stabilizace a u 10 (50%) parciální odpověď. Medián trvání odpovědi byl 4,5 měsíce s mediánem přežití okolo 10 měsíců. Poměrně závažným problémem byla hematologická toxicita, která dosáhla stupně 4 u 47% pacientek. Oproti našim výsledkům byla poměrně běžná i gastrointestinální toxicita (17%). Výsledky této studie byly aktualizovány v roce 1999 (28). Nedávno byla též prezentována italská studie, ve které bylo ICE zkoušeno ve své vysokodávkované formě v adjuvantním podání (40). Zde se vycházelo z předpokladu, že ICE není zkríženě rezistentní s antracyklíny a bylo indikováno u pacientek, kde nebylo dosaženo patologické kompletní odpovědi na neoadjuvantní léčbu. Výsledky je zatím vzhledem ke krátké době sledování předčasně hodnotit, ale na stejném pracovišti je již plánována studie fáze III, která porovná vysokodávkované ICE s konvenční adjuvantní chemoterapií.

Závěr

Výsledky studie prokazují, že režim miniICE je efektivní u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu po selhání antracyklínů a/nebo taxánů. Účinnost podávané kombinace klesala s větším rozsahem onemocnění. Více odpovědí bylo zaznamenáno u pacientek s negativitou HER2/neu onkogenu a negativitou hormonálních receptorů, ale výsledky nebyly statisticky signifikantní.

Lepší efektivita byla pozorována ve skupině pacientek mladších 50 let, kterým se též podařilo podat více cyklů chemoterapie. Z toxicity byla nejzávažnější myelosuprese, která byla zvládnutelná za pomoci rekombinantních hemopoetických růstových faktorů a jiné podpůrné léčby. Nepozorovali jsme žádné toxické úmrtí.

Tato kombinace je při vysoké účinnosti, ale vyšší toxicitě, volbou především pro mladší pacientky v dobrém stavu výkonosti.

Poděkování: Podpořeno Výzkumným záměrem Ministerstva školství České republiky, CEZ J13/98 111100004.

Literatura

1. Bishop JF, Dewar J, Toner G, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2355-2364.
2. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2000;26:151-168.
3. Sledge GW Jr. Role of paclitaxel in the treatment of breast cancer: the American Cooperative Group Experience. *Semin Oncol.* 1996;23(Suppl 1):10-12.
4. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol.* 1995;13:2688-2699.
5. Sparano JA. Compilation of phase I and II trial data of docetaxel and doxorubicin in the treatment of advanced breast cancer and other malignancies. *Semin Oncol.* 1998;25(Suppl 13):10-15.
6. Amadori D, Frassinetti GL, Zoli W, et al. A phase I/II study of sequential doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(Suppl 11):16-22.
7. Luck HJ, Thomssen C, du Bois A, et al. Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1997;24(Suppl 17):S17-35-S17-39.
8. Crown J. Docetaxel monotherapy. Program and abstracts of the 2nd International Breast Cancer International Research Group (BCIRG) Conference. June 26-28, 2000; Toronto, Ontario, Canada.
9. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:2341-2354.
10. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, et al. A phase III trial comparing doxorubicin (A) and docetaxel (T) (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first-line chemotherapy for MBC. *Proc Amer Soc Clin Oncol.* 1999;18:485.
11. Holmes FA, Walters R, Thierault RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, an active agent in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:1797-1805.
12. Trudeau ME, Eisenhauer EA, Higgins PB, et al. Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:422-482.
13. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin + paclitaxel (A + T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): An Intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997;16:1a.
14. Paridaens R, Bruning P, Klijn JCM, et al. Paclitaxel (T) versus doxorubicin (D) as first-line chemotherapy (CT) in advanced breast cancer (ABC): an EORTC randomized study with crossover. *Eur J Cancer.* 1997;33:145.
15. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, 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;18:724-733.
16. Seidman AD. Single-agent paclitaxel in the treatment of breast cancer: phase I and II development. *Semin Oncol.* 1999;26(Suppl 8):14-20.
17. Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Herceptin Multinational Investigator Study Group.* *Semin Oncol.* 1999;26(Suppl 12):71-77.
18. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of Herceptin® (humanized anti-HER antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational, controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:98A.
19. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D. 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; 17:2639-48.
20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU. Multicentre phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(2):485-493.
21. O'Shaughnessy J, Moiseyenko V, Bell D. A randomized phase II study of Xeloda® (capecitabine) vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in women aged 55 years. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998; 17:398.

22. O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC. A Randomized phase II study of Xeloda® vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:627.
23. Blackstein M. A phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996; #135.
24. Spielmann M. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracycline-containing regimens. *Ann Oncol* 1996; Vol. 7, Suppl. 5; abstract 99P.
25. Terenziani M, Demicheli R, Brambilla C. Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer. Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39(3): 285-91.
26. Gasparini G, Caffo O, Barni S. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994 Oct; 12(10):2094-101.
27. Nistico C, Garufi C, Milella M. Weekly schedule of vinorelbine in pretreated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Feb; 59(3):223-9.
28. Chang AY, Hui L, Asbury R. Ifosfamide, carboplatin and etoposid (ICE) in metastatic and refractory breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44 Suppl: S 26-8
29. Hui LF, Asbury RF, Boros L. Phase II trial of ifosfamide, carboplatin and etoposid (ICE) in metastatic and refractory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; #607.
30. Fields KK, Zorsky PE, Hiemenz JW. Ifosfamide, carboplatin and etoposid: a new regimen with broad spectrum of activity. *J Clin Oncol* 1994, Mar; 12(3):544-52.
31. Perkins JB, Fields KK, Elfenbein GJ. Ifosfamide/carboplatin/etoposide chemotherapy for metastatic breast cancer with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation: evaluation of dose-response relationships. *Semin Oncol* 1995 Jun;22(3 Suppl 7):5-8
32. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
33. Pluzanska A, Pienkowski T, Jelic SI. Phase III multicenter trial comparing Taxol® Doxorubicin (AT vs. 5-fluorouracil/doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) as a first line treatment for patients with metastatic breast cancer. Program and abstracts of the 22nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 1999; San Antonio, Texas. Abstract 21
34. Nabholz JM. Docetaxel polychemotherapy. Program and abstracts of the 2nd International Breast Cancer International Research Group (BCIRG) Conference. June 26-28, 2000; Toronto, Ontario, Canada.
35. Luck HJ, Thomssen C, Untch M. Multicentric Phase III Study in First Line Treatment of Advanced Metastatic Breast Cancer. Epirubicin/Paclitaxel Vs Epirubicin/Cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; #280.
36. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P. Doxorubicin/Taxol Versus Doxorubicin/Cyclophosphamide as First Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Phase III Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; #280.
37. Jones S, Winer E, Vogel C. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 Oct; 13(10):2567-74.
38. Degardin M, Bonnetterre, Hecquet B. Vinorelbine (navelbine) as salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994 May; 5(5): 423-6.
39. Livingston RB, Ellis GK, Gralow JR. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997 Apr; 15(4):1395-400.
40. Cocorocchio E, Ciniere S, Ferrucci PF. Non-Cross Resistant Regimen Using High-Dose (HD) Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) in Adjuvant Setting for Anthracycline Resistant Patients with High-Risk Breast Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; #498.