

Razionale per l'utilizzo della gemcitabina nel trattamento del carcinoma mammario

Allo stato attuale esistono numerosi schemi terapeutici per il cancro della mammella. Tuttavia, la storia clinica delle forme metastatiche e localmente avanzate non è influenzata dai trattamenti convenzionali. Ne consegue che il rapporto fra benefici ed effetti collaterali deve essere attentamente valutato. Numerosi studi di fase I e II hanno dimostrato efficacia e tollerabilità di gemcitabina, da sola o in combinazione (vinorelbina, antracicline, cisplatino, taxani) in questa sottopopolazione. In conseguenza di questi primi risultati è auspicabile allestire studi di fase III, in cui gemcitabina sia paragonata ai trattamenti standard. Infine, la combinazione di questa molecola con nuovi chemioterapici o con bioterapici è fortemente auspicata.

Razionale for using gemcitabine in treating breast cancer

Summary

Many active cytotoxic drugs and several regimens currently exist for breast cancer therapy. However, these conventional treatments have not changed the clinical course in locally advanced and metastatic forms. As a consequence, the balance between chemotherapy-induced side effects and benefits attributable to cancer-related symptom relief needs careful consideration. Numerous Stage I and II clinical trials have confirmed the efficacy and tolerability of nucleoside analogue gemcitabine alone or combined with other drugs (i.e. vinorelbine, anthracyclines, cisplatin, taxanes) in this patient subset. Indeed, these results clear the way for Stage III trials of gemcitabine combinations vis-à-vis standard regimens. Lastly, synergistic combinations with biological therapies or new chemotherapeutic agents would be recommended.

Silvestris N, Di Cosimo S, Locopo N, et al. Rationale for the use of gemcitabine in treating breast cancer. *Trends Med* 2003; 3(2):163-173.

© 2003 Pharma Project Group srl

Nicola Silvestris¹, Serena Di Cosimo¹, N. Locopo², Modesto D'Aprile¹, Vito Lorusso³

¹Unità Operativa di Oncologia Medica, Centro Oncologico "Giorgio Porfiri" - Latina

²Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale "San Filippo Neri" - Roma

³Unità Operativa di Oncologia Medica, Istituto Oncologico - Bari

Key words:
breast cancer
gemcitabine

 **Vito Lorusso**

Unità Operativa di Oncologia Medica
Istituto Oncologico di Bari

Via Amendola, 209

70126 Bari

Tel: 080 5555257

E-mail: vitolorusso@inwind.it

Il carcinoma mammario rappresenta la seconda causa di morte per neoplasia nelle donne occidentali con 205.000 nuovi casi e 40.000 decessi attesi negli Stati Uniti nel 2002¹. Nelle pazienti con malattia localizzata, la chemioterapia e l'ormonoterapia consentono di ottenere un miglioramento della sopravvivenza². Al contrario, nelle forme recidivate o metastatiche o quelle che si manifestano in forma avanzata già alla diagnosi, i regimi polichemioterapici contenenti antracicline riescono ad ottenere una percentuale di risposte obiettive (RO) e complete (RC) rispettivamente del 50-60% e del 10-20%, pur in assenza di un impatto significativo sulla prognosi e sulla sopravvi-

venza che rimane di soli 18-24 mesi³.

L'identificazione di nuovi farmaci in grado di migliorare la durata e la qualità della vita delle donne con carcinoma mammario avanzato rappresenta attualmente uno degli scopi della ricerca clinica oncologica. La gemcitabina è un analogo nucleosidico (2',2'-difluoro-desossicitidina) progressivamente defosforilato a livello intracellulare ad opera dell'enzima desossicitidina chinasi con formazione di complessi di- e tri-fosfato ad attività citotossica. In particolare, la gemcitabina di-fosfato inibisce l'enzima ribonucleotide redattasi, necessario per la sintesi del DNA, mentre la forma tri-fosfato compete con la de-

sossicidina trifosfato nella sua fase di incorporazione nel DNA con conseguente arresto della sintesi dell'acido nucleico⁴. La gemcitabina ha dimostrato di essere ben tollerata ed attiva in una serie di neoplasie come il carcinoma polmonare, il carcinoma della vescica, il carcinoma del pancreas ed il carcinoma ovarico. L'efficacia e la tollerabilità della gemcitabina nel trattamento del carcinoma mammario sono state messe in evidenza in una serie di studi di fase I/II sia in monochemioterapia che in polichemioterapia. In questa review sono stati presi in considerazione i più importanti lavori scientifici che hanno impiegato la gemcitabina nel trattamento del carcinoma mammario allo scopo di offrire un quadro completo degli studi effettuati e definire il ruolo che il farmaco ha attualmente nel trattamento di questa neoplasia.

Gemcitabina in monochemioterapia

Studi di fase I

Nell'unico studio di fase I condotto da Abruzzese *et al.*⁵ nel carcinoma mammario, la dose massima tollerata (DMT), somministrando il farmaco in infusione di 30 minuti per 3 settimane consecutive ogni 28 giorni, è stata di 790 mg/m². La trombocitopenia e l'anemia sono state le principali tossicità dose limitante (TDL). È importante sottolineare che l'impiego dello stesso schema ma con una durata maggiore dell'infusione della gemcitabina (6 ore) ha comportato una significativa riduzione della DMT (250 mg/m²)⁶.

Studi di fase II

In uno dei primi trial riportati in letteratura, Carmichael *et al.* hanno somministrato a 44 pa-

zienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico la gemcitabina alla dose di 800 mg/m² per 3 settimane consecutive ogni 4. Nei 40 casi valutabili la percentuale di RO è stata del 25% con 3 RC e 7 risposte parziali (RP) ed una sopravvivenza mediana (SM), nelle pazienti responsive, di 18,6 mesi. La tollerabilità di questo schema è stata buona con la neutropenia di grado 3 e 4 che si è manifestata nel 23,3% e 7% rispettivamente e 2 casi di tossicità non ematologica di grado 4 (infezione e nausea/vomito)⁷. Blackstein *et al.* hanno confermato l'attività antitumorale e la tollerabilità del farmaco alla dose di 1200 mg/m² nei giorni 1-8-15 ogni 4 settimane in uno studio condotto su 39 pazienti non sottoposte in precedenza a chemioterapia⁸. Nei 35 casi valutabili sono state osservate 2 RC e 11 RP con una percentuale di RO del 37,1%, una SM ed un tempo mediano alla progressione (TMP) rispettivamente di 21,1 e 5,1 mesi. Anche a questo dosaggio più elevato il farmaco è stato ben tollerato (tossicità di grado 4 in un solo caso di sepsi). Al contrario, Possinger *et al.* hanno somministrato la gemcitabina al dosaggio di 1000 mg/m² secondo lo schema mensile precedentemente riportato in 42 pazienti pretrattate ottenendo il 14,3% di RO con una SM di 23,5 mesi ed un TMP di 3,8 mesi⁹. Tossicità di grado 3 e 4 hanno compreso la neutropenia (14,6% e 4,9%), la trombocitopenia (4,8% e 0%), la nausea ed il vomito (12,2% e 2,4%) e la diarrea (2,4% e 0%). Nello studio condotto da Brodowicz *et al.* in 24 pazienti con malattia metastatica, la gemcitabina è stata utilizzata in II (6 pazienti) e III linea (18 pazienti) al dosaggio di 1250 mg/m² (giorni 1-8-15 ogni

4 settimane) ottenendo 1 RC (terapia di III linea) e 3 RP (2 nelle pazienti in trattamento di II linea) con una percentuale di RO del 16% ed una SM di 8,1 mesi¹⁰. Trombocitopenia di grado 4 è stata osservata in 4 pazienti. Spielmann *et al.* hanno utilizzato il farmaco al dosaggio di 1200 mg/m² per 3 settimane consecutive ogni 28 giorni quale terapia di II linea in 47 donne con carcinoma mammario metastatico¹¹. Nei 41 casi valutabili è stata osservata una percentuale di RO del 29% (4 RC e 8 RP) con una SM di 18,6 mesi ed una sola tossicità di grado 4 (neutropenia). L'efficacia della gemcitabina alla dose di 850 mg/m² per 3 settimane ogni 4 nel carcinoma mammario in progressione dopo chemioterapia palliativa con doxorubicina e paclitaxel è stata recentemente riportata da Rha *et al.* Nei 20 casi valutabili sono state osservate 1 RC e 5 RP con una percentuale di RO del 30%¹². Anche in questo caso le principali tossicità sono state ematologiche ed hanno compreso leucopenia e trombocitopenia di grado 3-4 rispettivamente in 4 e 3 pazienti.

In conclusione, i risultati di questi studi, riportati nella tabella 1, dimostrano come la gemcitabina sia attiva in donne con carcinoma mammario metastatico pretrattate o non pretrattate e permetta di ottenere percentuali di RO che vanno dal 12% al 38% con una buona tollerabilità.

Gemcitabina più vinorelbina

Studi di fase I-II

In 22 donne con carcinoma mammario metastatico pretrattato, Mariani *et al.*¹³ hanno somministrato gemcitabina e vinorelbina in prima ed ottava giornata ogni 3 settimane osservan-

Tabella 1. Gemcitabina in monochemioterapia: principali studi di fase II.

Autore	Dosaggio	N. paz. valutabili	RO (%) / RC (%)	TMP (mesi)	Tossicità di grado 3-4
Carmichael <i>et al.</i> ⁷	800 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	40	25/7,5	13,5	Grado 3: neutropenia (23,3%), nausea/vomito (25%) Grado 4: neutropenia (7%).
Blackstein <i>et al.</i> ⁸	1200 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	35	37,1/5,7	5,1	Grado 3: neutropenia (30,3%), leucopenia (12,1%), anemia (9,1%), trombocitopenia (6,3%), nausea/vomito (10,3%) Grado 4: dispnea (2,6%), infezione (2,6%).
Possinger <i>et al.</i> ⁹	1000 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	42	14,3/0	3,8	Grado 3: neutropenia (14,6%), trombocitopenia (4,8%), nausea/vomito (12,2%), diarrea (2,4%) Grado 4: neutropenia (4,9%), nausea/vomito (2,4%).
Brodowicz <i>et al.</i> ¹⁰	1250 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	24	16/4,1	3,6	Grado 3: leucopenia (16%), anemia (8%), trombocitopenia (4%) Grado 4: trombocitopenia (4%).
Spielmann <i>et al.</i> ¹¹	1200 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	41	28/9,7	8,1	Grado 3: neutropenia (30%), trombocitopenia (7%), anemia (2,3%), reazione allergica (2,3%) Grado 4: neutropenia (2,3%).
Rha <i>et al.</i> ¹²	850 mg/m ² gg 1-8-15 q 28	20	30/5	7	Grado 3-4: leucopenia (20%), trombocitopenia (15%), anemia (5%)

RO: risposta obiettiva; RC: risposta completa; TMP: tempo mediano alla progressione

do una dose massima tollerata (DMT) rispettivamente di 1200 mg/m² e 30 mg/m². La trombocitopenia è stata la TDL, mentre la neutropenia di grado 3 è stata evidenziata in 7 casi (32%). Nella fase II dello studio gli Autori hanno ottenuto, nei 27 casi valutabili, una percentuale di RO del 22% (2 RC e 4 RP) con una SM di 20 mesi. Le principali tossicità di grado 3 o 4 hanno compreso la neutropenia (55,5%) e la trombocitopenia (7,4%). In un altro studio di fase I-II, le DMT riportate da Morabito *et al.* sono state 800 mg/m² e 25 mg/m² rispettivamente per la gemcitabina e la vinorelbina (entrambi i farmaci venivano somministrati in prima e ottava giornata ogni

3 settimane). Nella fase II dello studio, condotto su 50 pazienti con malattia in progressione dopo antracicline e/o taxani, questo schema ha consentito di ottenere 4 RC (8%) e 17 RP (34%) con una percentuale di RO del 42%¹⁴. Neutropenia di grado 4 ed anemia di grado 3 sono state osservate rispettivamente in 3 (6%) e 4 (8%) pazienti.

Studi di fase II

Nicolaidis *et al.* hanno utilizzato la combinazione gemcitabina-vinorelbina (1000 mg/m² - 30 mg/m² giorni 1-8 ogni 3 settimane) in 31 donne con malattia metastatica in progressione dopo terapia di I linea con taxani¹⁵. La percentuale di RO è sta-

ta del 22% (1 RC e 5 RP) con una SM di 9,5 mesi. Le tossicità di grado 3 o 4 hanno compreso la neutropenia (48%), la trombocitopenia (3%), l'ileo paralitico (3%) ed il rush cutaneo (10%). Ventisei pazienti con malattia avanzata (6 non pretrattate) hanno ricevuto, nello studio condotto da Gokmen *et al.*, l'associazione gemcitabina-vinorelbina (1200 mg/m² - 30 mg/m² giorni 1-8 ogni 3 settimane). Nei 22 casi valutabili la percentuale di RO è stata del 45% (2 RC e 8 RP) con leucopenia e trombocitopenia di grado 3 o 4 rispettivamente nel 31% e 15%¹⁶. Uno schema differente di trattamento (gemcitabina 1000 mg/m² giorni 1-8-15 + vinorelbina 25 mg/m² giorni 1-8

ogni 4 settimane) è stato utilizzato da Valenza *et al.* in 29 pazienti con malattia metastatica, ottenendo una percentuale di RO del 48% con leucopenia e trombocitopenia di grado 3 rispettivamente nel 48% e nel 10% delle pazienti¹⁷. Uno schema bisettimanale (gemcitabina 1000 mg/m² + vinorelbina 25 mg/m² giorni 1-15 ogni 4 settimane) è stato utilizzato in 50 pazienti pretrattate con malattia avanzata da Stathopoulos *et al.*¹⁸. La percentuale di RO è stata del 54% (4 RC e 23 RP) con una SM di 11,5 mesi e nessuna tossicità di grado 3 o 4. Haider *et al.* hanno utilizzato i due farmaci in associazione a fattori di crescita granulocitari (G-CSF) in 60 donne con carcinoma mammario avanzato (45 non pretrattate) secondo il seguente schema: gemcitabina 1000 mg/m² giorni 1-15-21 + vinorelbina 40 mg/m² giorni 1-21 + G-CSF (5 µg/

kg/die) dal 2° al 6° giorno e dal 22° al 26° giorno di ogni ciclo ogni 35 giorni¹⁹. Le percentuali di RO nelle pazienti pretrattate e non pretrattate sono state rispettivamente del 40% e 55%. Neutropenia di grado 3 o 4 è stata riportata nel 18% dei casi nonostante l'utilizzo dei fattori di crescita.

In conclusione, l'associazione gemcitabina-vinorelbina quale terapia di II linea nel carcinoma mammario appare una valida opportunità terapeutica consentendo di ottenere percentuali di RO comprese tra il 22% ed il 60% ed un profilo di tossicità accettabile (tabella 2). Tra i vari schemi proposti, i più tollerati sono il classico schema con entrambi i farmaci somministrati nei giorni 1-8 ogni 21, oppure lo schema 1-14 che è certamente più tollerabile ma sulla cui efficacia si attendono ulteriori conferme.

E' da scartare, infine, la somministrazione nei giorni 1-8-15 per la sua tossicità.

Gemcitabina più antracicline

Studi di fase I

Luftuer *et al.* hanno somministrato questi due farmaci i giorni 1-8-15 ogni 4 settimane nel trattamento di I linea in pazienti con malattia metastatica (20). Mantenendo costante la posologia della gemcitabina (1000 mg/m²), la DMT per l'epirubicina è risultata pari a 20 mg/m². La neutropenia è stata la TDL. Rivera *et al.* hanno invece condotto uno studio di fase I nel quale 27 pazienti (21 pretrattate e 6 non pretrattate) con carcinoma mammario metastatico hanno ricevuto gemcitabina (giorni 1-8) in associazione a doxorubicina liposomiale (giorno 1) ogni 3 settimane²¹. Le

Tabella 2. Gemcitabina + vinorelbina: principali studi di fase II.

Autore	Dosaggio (gemcitabina + vinorelbina)	N. paz. valutabili	RO (%) / RC (%)	TMP (mesi)	Tossicità di grado 3-4
Nicolaides <i>et al.</i> ¹⁵	1200 mg/m ² + 30 mg/m ² gg 1-8 q 21	31	22/3,2	3,5	Grado 3-4: neutropenia (48%), trombocitopenia (3%), ileo paralitico (3%), rash cutaneo (10%).
Gokmen <i>et al.</i> ¹⁶	1200 mg/m ² + 30 mg/m ² gg 1-8 q 21	22	45/9	5,5	Grado 3-4: leucopenia (31%), trombocitopenia (15%) Grado 3: flebite (9%).
Valenza <i>et al.</i> ¹⁷	1000 mg/m ² gg 1-8-15 + 25 mg/m ² gg 1-8 q 28	29	48/10,3	6,8	Grado 3: leucopenia (48%), trombocitopenia (10%).
Stathopoulos <i>et al.</i> ¹⁸	1000 mg/m ² + 25 mg/m ² giorni 1-15 q 28	50	54/8	6	Nessuna
Haider <i>et al.</i> ¹⁹	1000 mg/m ² gg 1-15-21 + 40 mg/m ² gg 1-21 + G-CSF q 35	60	51,7/8,3	8,1	Grado 3-4: leucopenia (13%), neutropenia (18%), anemia (3%), nausea/vomito (5%), stipsi (3%)

RO: risposta obiettiva; RC: risposta completa; TMP: tempo mediano alla progressione

DMT per i due farmaci sono risultate rispettivamente 800 mg/m² e 24 mg/m². Le TDL sono state rappresentate dalla neutropenia e dalla trombocitopenia.

Studi di fase II

Campane *et al.* hanno somministrato la gemcitabina (1500 mg/m² giorni 1-8) in associazione all'epirubicina (90 mg/m² giorno 1) ogni 3 settimane in 20 pazienti con malattia avanzata²². Per l'elevata incidenza di neutropenia febbrile (90%), il dosaggio della gemcitabina è stato ridotto a 1250 mg/m² (giorni 1-4) ottenendo, nei 15 casi valutabili, una percentuale di RO del 60% con 9 RP. Tuttavia, nonostante questa riduzione di dosaggio, la neutropenia di grado 3 o 4 è stata osservata nel 64% dei casi. Perez-Manga *et al.* hanno somministrato la gemcitabina, al dosaggio di 800 mg/m² (34 pazienti) o 1000 mg/m² (6 pazienti) in associazione alla doxorubicina (25 mg/m²) i giorni 1-8-15 ogni 4 settimane, quale trattamento di I linea del carcinoma mammario²³. La percentuale di RO è stata del 55% (3 RC e 20 RP) con una SM di 27 mesi ed un TMP di 11,5 mesi. Le principali tossicità ematologiche di grado 3 e 4 hanno compreso la neutropenia (45,2% e 21,4%) e la trombocitopenia (14,3% e 2,4%). Sono stati inoltre riportati emorragia (2,4%), infezione (2,4%) e febbre (2,4%) di grado 4. Questi risultati hanno rappresentato il presupposto per l'impiego dell'associazione doxorubicina e gemcitabina quale terapia neoadiuvante della malattia localmente avanzata. In particolare, Gomez *et al.* hanno somministrato gemcitabina (1200 mg/m² giorni 1-8) in associazione a doxorubicina (60 mg/m² giorno 1) ogni 3 settimane, quale terapia neoadiuvante in 39 don-

ne con carcinoma mammario in stadio IIIb²⁴. La percentuale di RO è stata del 95% (7 RC e 30 RP) con il 71,8% di mastectomie. Anche in questo caso le tossicità di grado 3 o 4 sono state la neutropenia (28,2%), la leucopenia (18%), la trombocitopenia (1,7%) e l'anemia (1,7%).

Gemcitabina più cisplatino

Studi di fase II

Nagourney *et al.* hanno valutato la combinazione gemcitabina-cisplatino rispettivamente alla dose di 750 mg/m² e 30 mg/m² nei gg 1-8 ogni 3 settimane in associazione a G-CSF dal 9° al 14° giorno in 31 pazienti pretrattate²⁵. Nei 30 casi valutabili, la percentuale di RO è stata del 50% (3 RC e 12 RP) con neutropenia, trombocitopenia ed anemia di grado 3 o 4 osservate rispettivamente nel 10%, 31% e 4% dei cicli somministrati. Chaudhry *et al.* hanno utilizzato lo schema gemcitabina-cisplatino alla dose rispettivamente di 1000 mg/m² e 25 mg/m² giorni 1-8-15 ogni 4 settimane, quale terapia di III linea in 28 donne con malattia metastatica²⁶. La percentuale di RO è stata del 39,3% con una RC. Le tossicità di grado 4 hanno compreso la neutropenia (9%) e la trombocitopenia (11,8%). Utilizzando lo stesso schema, Burch *et al.* hanno ottenuto, in 21 donne con malattia metastatica, il 29% di RO. La tossicità ematologica è stata la più rilevante, con neutropenia e piastrinopenia di grado 3 e 4, rispettivamente del 38% e 43% e del 24% e 38%²⁷. Uno schema differente è stato utilizzato da Doroshov *et al.* in 55 pazienti 31 delle quali precedentemente pluritratte²⁸. In questo caso la gemcitabina (1000 mg/m²) è stata sommini-

strata i giorni 2-8 in associazione a cisplatino (25 mg/m² giorni 1-4) ogni 3 settimane. In questo studio gli Autori hanno suddiviso le pazienti in *molto* o *poco* pretrattate a seconda del numero delle linee chemioterapiche somministrate in precedenza. Nelle pazienti *molto* pretrattate la percentuale di RO è stata del 26% (2 RC e 4 RP) mentre in quelle *poco* pretrattate del 43% (2 RC e 7 RP). La tossicità di grado 3 o 4, piuttosto rilevante in entrambi i gruppi, ha compreso la neutropenia (78%), la trombocitopenia (70%) e l'anemia (45%). Lo studio condotto da Ruiz *et al.* è l'unico nel quale la combinazione gemcitabina (1200 mg/m² giorni 1-8) -cisplatino (75 mg/m² giorno 1) ogni 3 settimane è stata valutata nel trattamento di I linea in 31 donne con malattia metastatica²⁹. La percentuale di RO è stata del 80% con 4 RC e neutropenia di grado 3 o 4 nel 20% dei cicli somministrati.

In conclusione, l'associazione gemcitabina-cisplatino, pur avendo dimostrato un certo grado di attività nel trattamento di II linea delle pazienti affette da carcinoma mammario avanzato, risulta gravato da notevole tossicità a livello ematologico ed è pertanto un trattamento da utilizzare solo in casi selezionati. Al contrario, la buona efficacia e la limitata tossicità dimostrate in I linea potrebbero suggerirne l'impiego più frequente quale trattamento alternativo ai regimi con antracicline.

Gemcitabina più docetaxel

Studi di fase I

Nello studio condotto da Rischin *et al.* le DMT osservate con questa combinazione di farmaci sono risultate rispettivamente

te 1200 mg/m² per la gemcitabina (giorni 1-8) e 100 mg/m² per il docetaxel (giorno 8) ogni 3 settimane³⁰. In considerazione dell'elevata incidenza di neutropenia di grado 4 riportata, pari al 64%, i dosaggi consigliati dagli Autori per studi di fase II sono stati di 85 mg/m² e 1200 mg/m² rispettivamente per docetaxel e gemcitabina. Denes *et al.* hanno valutato due differenti schemi di somministrazione bisettimanale³¹. Nel primo, i due farmaci sono stati somministrati in sequenza mentre nel secondo la gemcitabina è stata infusa 24 ore dopo il docetaxel. Le dosi raccomandate per docetaxel e gemcitabina per studi di fase II sono state, nel primo caso 100 mg/m² e 3000 mg/m² il giorno 1 ogni 2 settimane e, nel secondo, 75 mg/m² il giorno 1 e 1000 mg/m² il giorno 2 ogni 2 settimane. Le TDL, nel primo e secondo gruppo di pazienti, sono state rispettivamente l'astenia e la neutropenia. Uno schema settimanale (gemcitabina + docetaxel giorni 1-8-15 ogni 4 settimane) è stato valutato da Brugnatelli *et al.* in 18 pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani³². Le dosi raccomandate per studi di fase II sono state rispettivamente 800 mg/m² e 35 mg/m². Le TDL hanno compreso l'astenia, la stomatite e la leucopenia.

Studi di fase II

Numerosi studi di fase II hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di questa associazione in pazienti con carcinoma mammario in progressione dopo trattamento di I linea con antracicline e/o taxani. Mavroudis *et al.* hanno somministrato in 52 donne docetaxel (100 mg/m² giorno 8) e gemcitabina (900 mg/m² giorni 1-8) ogni 3 settimane, in associazione a tratta-

mento profilattico con G-CSF dal 9° al 15° giorno³³. La percentuale di RO è stata del 54% (7 RC e 21 RP) con neutropenia di grado 3 e 4 rispettivamente in 10 e 5 casi. Fountzilias *et al.* hanno utilizzato in 39 pazienti la gemcitabina (1000 mg/m² giorni 1-8) in associazione al docetaxel (75 mg/m² giorno 1) ogni 3 settimane³⁴. Sono state osservate 3 RC (7,6%) e 11 RP (28%), con una percentuale di RO del 36%. La SM ed il TMP sono risultati rispettivamente 12,7 e 7 mesi con neutropenia di grado 3 o 4 in circa la metà delle pazienti. Nello studio condotto da Laufman *et al.* in 39 donne docetaxel è stato somministrato al dosaggio di 100 mg/m² il giorno 1 in associazione a gemcitabina (800 mg/m² giorni 1-8-15) ogni 4 settimane³⁵. Nei 37 casi valutabili sono state osservate 2 RC e 29 RP con una percentuale di RO del 79% ed una SM di 24,5 mesi. Neutropenia di grado 4 è insorta in tutte le pazienti. Ad oggi un solo studio, condotto da Pellegrini *et al.*, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di questi due farmaci nel trattamento di I linea di donne con carcinoma mammario metastatico³⁶. In 49 casi, docetaxel (65 mg/m²) e gemcitabina (2500 mg/m²) sono stati somministrati il giorno 1 ogni 2 settimane. Nei 32 casi valutabili per efficacia, la percentuale di RO è stata del 65,6% (4 RC e 16 RP). Due (5,7%) delle 35 pazienti valutabili per tossicità hanno presentato neutropenia febbrile. In definitiva, l'associazione docetaxel più gemcitabina appare dotata di buona efficacia in II linea e di promettente attività in I linea. Gli effetti collaterali più frequenti di questa associazione sono la leucopenia e l'astenia, per cui la possibilità di un

ulteriore sviluppo futuro di questa combinazione sembra legata ad una migliore definizione del dosaggio dei singoli farmaci e ad una più precisa codifica dello schema di trattamento.

Gemcitabina più paclitaxel

Studi di fase I

Nello studio condotto da Fleming *et al.* in 18 pazienti con neoplasie solide non pretrattate le DMT per gemcitabina e paclitaxel sono risultate rispettivamente 900 mg/m² (giorni 1-8) e 150 mg/m² (giorno 1) ogni 3 settimane³⁷. La neutropenia è stata la TDL.

Studi di fase II

Sauchez *et al.* hanno somministrato paclitaxel (135 mg/m²) seguito da gemcitabina (2500 mg/m²) i giorni 1-15 ogni 4 settimane in 53 pazienti in progressione dopo terapia con antracicline³⁸. Nei 52 casi valutabili la percentuale di RO è stata del 40,3% (5 RC e 16 RP) con una SM ed un TMP rispettivamente di 12,5 e 7,8 mesi. In 29 pazienti pretrattate con malattia metastatica, Murad *et al.* hanno valutato il seguente schema: gemcitabina (1000 mg/m² giorni 1-8) + paclitaxel (175 mg/m² giorno 1) ogni 3 settimane³⁹. La percentuale di RO è stata del 55% (5 RC e 11 RP) con una SM di 12 mesi, mentre la percentuale di cicli con neutropenia di grado 3 o 4 è stata del 9%. Vici *et al.* hanno somministrato paclitaxel (150 mg/m²) seguito da gemcitabina (1500 mg/m²) i giorni 1-15 ogni 4 settimane in associazione a G-CSF (dal 7° al 9° e dal 20° al 22° giorno), quale trattamento di salvataggio in 27 pazienti con carcinoma mammario metastatico⁴⁰. Nei 20 casi

valutabili la percentuale di RO è stata del 45% con 2 RC (10%). Neutropenia di grado 3 o 4 è stata osservata nel 11% delle pazienti. Questi due farmaci sono stati anche valutati nel trattamento di I linea del carcinoma mammario. Genot *et al.* hanno utilizzato paclitaxel (175 mg/m² giorno 1) seguito da gemcitabina (1200 mg/m² giorni 1-8) ogni 3 settimane in 36 pazienti valutabili osservando una percentuale di RO del 41,6% (2 RC e 13 RP)⁴¹. In 24 (66%) casi è stata documentata una neutropenia di grado 4. Delfino *et al.* hanno utilizzato lo stesso schema e gli stessi dosaggi dello studio precedente in

42 pazienti ottenendo una percentuale di RO del 55% (6 RC e 18 RP)⁴². Leucopenia e piastrinopenia di grado 3 o 4 sono state documentate in 6 pazienti. Anche l'associazione gemcitabina-paclitaxel appare dotata di buona efficacia nel trattamento di II linea delle pazienti affette da carcinoma mammario avanzato e, confrontata con l'associazione gemcitabina-docetaxel, sembra anche produrre una inferiore incidenza di leucopenia. In conclusione, da questi studi si deduce che l'efficacia dell'associazione gemcitabina-taxani è molto elevata in pazienti con malattia resistente alle antracicline ed ai taxani (tabelle 3 e 4)

ed apre nuove possibilità per il suo impiego nel trattamento di I linea soprattutto in considerazione dell'assenza di cardio-tossicità.

Gemcitabina più pemetrexate disodico

Il pemetrexate disodico è un nuovo antimetabolita i cui target cellulari sono rappresentati da 3 enzimi coinvolti nella sintesi delle purine e delle pirimidine⁴³. Il primo è la timidilato sintetasi, la cui inibizione determina una riduzione delle mitosi necessarie per la sintesi del DNA. Le altre due molecole sono la diidrofolato redattasi e

Tabella 3. Gemcitabina più docetaxel: principali studi di fase II.

Autore	Dosaggio (gemcitabina + docetaxel)	N. paz. valutabili	RO (%) / RC (%)	TMP (mesi)	Tossicità di grado 3-4
Mavroudis <i>et al.</i> ³³	900 mg/m ² gg 1-8 + 100 mg/m ² g 8 q 21 + G-CSF	52	54/13,4	8	Grado 3: neutropenia (19%), trombocitopenia (17%), anemia (6%), nausea/vomito (1,9%), mucosite (1,9%), neurotossicità (1,9%) Grado 4: neutropenia (10%), trombocitopenia (4%).
Fountzelas <i>et al.</i> ³⁴	1000 mg/m ² gg 1-8 + 75 mg/m ² g 1 q 21	39	36/7,6	7	Grado 3: neutropenia (18%), trombocitopenia (2,5%), anemia (10%) Grado 4: neutropenia (31%), trombocitopenia (2,5%).
Laufman <i>et al.</i> ³⁵	800 mg/m ² gg 1-8-15 + 100 mg/m ² g 1 q 28	37	79/5,4	-	Grado 3: anemia (5,4%), infezioni (8,1%), astenia (35,1%) Grado 4: neutropenia (100%) Grado 3-4: trombocitopenia (5,4%), mucosità (5,4%).
Pellegrini <i>et al.</i> ³⁶	2500 mg/m ² + 65 mg/m ² g 1 q 14	32	65,6/12,5	ND	Grado 3-4 (35 pazienti valutabili per tossicità): neutropenia (45,8%), anemia (5,7%), astenia (12%), epatotossicità (5,7%)

RO: risposta obiettiva; RC: risposta completa; TMP: tempo mediano alla progressione

Tabella 4. Gemcitabina più paclitaxel: principali studi di fase II.

Autore	Dosaggio (gemcitabina + paclitaxel)	N. paz. valutabili	RO (%)/ RC (%)	TMP (mesi)	Tossicità di grado 3-4
Sauche <i>et al.</i> ³⁸	2500 mg/m ² + 135 mg/m ² gg 1-15 q 28	52	40,3/9,6	7,8	Grado 3 (percentuale di cicli eseguiti): neutropenia (8,4%), trombocitopenia (0,4%), anemia (0,4%), nausea/vomito (3,6%), mucosite (0,4%), mialgia (2%), neuropatia periferica (0,8%) Grado 4 (percentuale di cicli eseguiti): neutropenia (3,6%)
Murad <i>et al.</i> ³⁹	1000 mg/m ² gg 1-8 + 175 mg/m ² g 1 q 21	29	55/17,2	8	Grado 3-4 (percentuale di cicli eseguiti): neutropenia (9%), trombocitopenia (8%), anemia (6%), nausea/vomito (6%), infezioni (6%)
Vici <i>et al.</i> ⁴⁰	1500 mg/m ² + 150 mg/m ² gg 1-15 q 28 + G-CSF	20	45/10	8	Grado 3-4: neutropenia (11%), anemia (4%)
Genot <i>et al.</i> ⁴¹	1200 mg/m ² gg 1-8 + 175 mg/m ² g 1 q 21	36	41,6/5,5	7,5	Non riportata
Delfino <i>et al.</i> ⁴²	1200 mg/m ² gg 1- 8+ 175 mg/m ² g 1 q 21	42	55/14,3	9	Grado 3-4: leucopenia (14,2%), trombocitopenia (14,2%), mucosità (16,6%)

RO: risposta obiettiva; RC: risposta completa; TMP: tempo mediano alla progressione

la glicinamide ribonucleotide formil transferasi. In uno studio di fase I, Adjei *et al.* hanno utilizzato la gemcitabina in associazione al pemetrexate in 55 pazienti, riportando 13 RO una delle quali in una paziente con carcinoma mammario pluritratato⁴⁴. Lo schema di trattamento consigliato dagli Autori per studi di fase II è stato il seguente: gemcitabina 1250 mg/m² giorni 1-8 più pemetrexate 500 mg/m² il giorno 1 (90 minuti dopo l'infusione della gemcitabina) ogni 3 settimane. E' attualmente in corso uno studio di fase II condotto dal *North Central Cancer Treatment Group* in donne pretrattate con antracicline e/o taxani.

Gemcitabina in schemi di trattamento con 3 farmaci

Gemcitabina più paclitaxel più trastuzumab

Miller *et al.*⁴⁵ hanno condotto uno studio di fase II nel quale è stata valutata l'associazione gemcitabina-paclitaxel-trastuzumab, quale terapia di I linea in 27 pazienti con carcinoma mammario HER2⁺. Lo schema utilizzato è stato il seguente: paclitaxel 175 mg/m² giorno 1 più gemcitabina 1200 mg/m² giorni 1-8 più trastuzumab 4 mg/kg giorno 1 e successivi 2 mg/kg settimanali ogni 3 settimane. Nelle 18 pazienti valutabili per efficacia, sono state os-

servate 12 RP mentre nei 23 casi valutabili per tossicità sono state documentate solo 2 neutropenie di grado 4.

Gemcitabina più paclitaxel più epirubicina

Conte *et al.* hanno condotto uno studio di fase II utilizzando, nel trattamento di I linea in 36 donne con carcinoma mammario, il seguente schema: gemcitabina 1000 mg/m² giorni 1 e 4 + epirubicina 90 mg/m² giorno 1 + paclitaxel 175 mg/m² giorno 1 ogni 3 settimane⁴⁶. La percentuale di RO è stata del 92% con il 31% di RC. Dopo 6 cicli le pazienti di età inferiore a 60 anni con RC o RP (25 casi) sono state sottoposte a trattamento

chemioterapico ad alte dosi di mantenimento. Le percentuali finali di RO ed RC sono risultate rispettivamente del 97% e 47% con neutropenia di grado 4 nel 64% dei casi. Al fine di migliorare la tollerabilità di questa associazione, Garrone *et al.* hanno utilizzato lo stesso schema riducendo la posologia dei farmaci (epirubicina 75 mg/m² giorno 1 più gemcitabina 800 mg/m² giorni 1 e 8 più paclitaxel 160 mg/m² giorno 8 ogni 21 giorni) ottenendo, nei 14 casi valutabili, una percentuale di RO del 85,7% (1 RC e 11 RP). Con questo schema terapeutico non è stata osservata nessuna tossicità di grado 4⁷.

Gemcitabina più paclitaxel più doxorubicina

Sanchez-Rovira *et al.* hanno utilizzato l'associazione doxorubicina (30 mg/m² giorno 1) - paclitaxel (135 mg/m² giorno 2)

gemcitabina (2500 mg/m² giorno 2 dopo il paclitaxel) ogni 2 settimane quale trattamento di I linea in 41 pazienti con carcinoma mammario⁴⁸. La percentuale di RO è stata del 82,9% (18 RC e 16 RP) con neutropenia e trombocitopenia di grado 3 o 4 in 18 (44%) e 3 (7%) pazienti, rispettivamente.

Conclusioni

In conclusione la gemcitabina, nel trattamento del carcinoma mammario avanzato, ha dimostrato una buona efficacia come farmaco singolo e complessivamente una bassa tossicità. Quest'ultima caratteristica fa sì che la gemcitabina possa essere associata in combinazioni a due farmaci come la vinorelbina, le antracicline ed i taxani. Anche regimi di combinazione a tre farmaci (ad es., gemcitabina-epirubicina-paclitaxel) hanno dimostrato notevole efficacia, ma anche tossi-

cità non trascurabile. Inoltre, le associazioni della gemcitabina con farmaci biologici (Herceptin) sembrano estremamente promettenti. Pertanto è auspicabile che la gemcitabina, in associazione alle antracicline, venga sempre più utilizzata in futuro nella terapia di I linea del carcinoma mammario avanzato. In effetti questa combinazione ha mostrato sostanzialmente una uguale efficacia rispetto ai regimi con i taxani ed una minore tossicità neurologica. Inoltre, i dati oggi a disposizione sembrano suggerire un ruolo per la gemcitabina in associazione ai taxani nelle terapie di salvataggio o addirittura in I linea nelle pazienti a rischio di cardiotoxicità da antracicline. Infine, la buona efficacia e la scarsa tossicità dell'associazione con vinorelbina potrebbero indurci a impiegare nelle pazienti anziane (>70 anni) nelle quali l'utilizzo delle antracicline non sembra consigliato. **TiM**

Bibliografia

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal therapy, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 399:423-424.
3. Rahmann ZO, Frye DK, Smith TL, *et al.* Results and long term follow up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin containing chemotherapy. *Cancer* 1999; 85:104-111.
4. Huang I, Chubb S, Hertel LW, *et al.* Mechanism of action of 2',2'-deoxycytidine triphosphate on DNA synthesis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1990; 31:426.
5. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, *et al.* A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991; 12:1535-1540.
6. Akrivakis K, Schmid P, Flath B, *et al.* Prolonged infusion of gemcitabine in stage IV breast cancer: a phase I study. *Anticancer Drugs* 1999; 10:525-531.
7. Carmichael J, Possinger K, Philip P, *et al.* Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13:2731-2736.
8. Blackstein M, Vogel C, Ambinder R, *et al.* Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:A135.
9. Possinger K, Kaufmann M, Coleman R, *et al.* Phase II study of gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1999; 10:155-162.
10. Brodowicz T, Moslinger R, Hersovici V, *et al.* Second and third line treatment of metastatic breast cancer with gemcitabine. *Eur J Cancer* 1998; 34 (Suppl 5):180.
11. Spielmann M, Llombart-Cusac A, Kalla S, *et al.* Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 60:303-307.
12. Rha SY, Jeung H, Kim Y, *et al.* Efficacy of gemcitabine as a salvage treatment in breast cancer patients refractory to anthracycline and paclitaxel based regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A2038.
13. Mariani G, Tagliabue P, Zucchinelli P, *et al.* Phase I/II study of gemcitabine in association with vinorelbine for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70:163-169.
14. Morabito A, Filippelli G, Palmieri S, *et al.* Phase I-II study of

- gemcitabine and vinorelbine as second line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A2064.
15. **Nicolaides C, Dimopoulos MA, Samantas E, et al.** Gemcitabine and vinorelbine as second-line treatment in patients with metastatic breast cancer progressing after first-line taxane-based chemotherapy: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2000; 11:873-875.
 16. **Gokmen E, Karabulut B, Sezgin C, et al.** A phase II study of gemcitabine and vinorelbine in patients with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A110.
 17. **Valenza R, Leonardi V, Gebbia V, et al.** Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 2000; 11:495-496.
 18. **Stathopoulos GP, Rigatos SK, Pergantas N, et al.** Phase II trial of biweekly administration of vinorelbine and gemcitabine in pretreated advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:37-41.
 19. **Haider K, Kornek GV, Kwasny W, et al.** Treatment of advanced breast cancer with gemcitabine and vinorelbine plus human granulocyte-colony stimulating factor. *Breast Cancer Treat* 1999; 55:203-211.
 20. **Luftner D, Grunewald R, Flaith B, et al.** Gemcitabine with dose-escalated epirubicin in advanced breast cancer: results of a phase I study. *Invest New Drugs* 1998; 16:141-146.
 21. **Rivera E, Valero V, Syrewicz L, et al.** Phase I study of stealth liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in the treatment of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1716-1722.
 22. **Campone M, Viens P, Dieras V, et al.** Gemzar and epirubicin in patients with metastatic breast cancer: results of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:A1940.
 23. **Perez-Manga G, Lluch A, Alba A, et al.** Gemcitabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer: final results of a phase II pharmacokinetic trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:2545-2552.
 24. **Gomez H, Kahatt C, Falcon S, et al.** A phase II study of neoadjuvant gemcitabine plus doxorubicin in stage IIIb breast cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001; 28 (3 Suppl 10):57-61.
 25. **Nagourney RA, Link JJ, Blitzer J, et al.** Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:2245-2249.
 26. **Chaudhry S, Abdel-Rahman H, Patil R, et al.** Prospective phase II study of weekly cisplatin-gemcitabine in refractory metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A430.
 27. **Burch PA, Mailliard JA, Hillman DW, et al.** Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic breast cancer and failure on prior chemotherapy: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64:81.
 28. **Doroshov J, Tetaf M, Margolin K, et al.** Significant activity of gemcitabine and cisplatin in both heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer patients: a California Cancer Consortium/Loyola University Chicago Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 19:A609.
 29. **Ruiz GC, de la Pena HF, Meza FA, et al.** A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:A1988.
 30. **Rischin D, Boyer M, Smith J, et al.** A phase I trial of docetaxel and gemcitabine in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2000; 11:421-426.
 31. **Denes AE, Needles BM, Schmidt A, et al.** A comparison of two schedules of docetaxel in combination with gemcitabine given every other week. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A828.
 32. **Brugnatelli S, Danova M, De Bella M, et al.** Weekly administration of gemcitabine plus docetaxel in patients with advanced breast cancer: a phase I study. *Oncology* 2002; 62:33-38.
 33. **Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, et al.** Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 1999; 10:211-215.
 34. **Fountzilas G, Nicolaides C, Bafaloukos D, et al.** Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Cancer Invest* 2000; 18:503-509.
 35. **Laufman LR, Spiridonis CH, Carman L, et al.** Second-line chemotherapy with weekly gemcitabine and monthly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A408.
 36. **Pelegri A, Calvo L, Mayordomo JI, et al.** Gemcitabine and docetaxel given every 2 weeks as first line therapy for metastatic breast cancer: results of a GEICAM phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A1950.
 37. **Fleming DR, Glisson SD, Bhupalam L, et al.** Phase I study of paclitaxel and day 1/8 gemcitabine in patients with solid malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 349-352.
 38. **Sanchez-Rovira P, Gonzales E, Medina B, et al.** Results from a phase II study of gemcitabine in combination with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:87.
 39. **Murad AM, Guimaraes RC, Aragao B, et al.** Gemcitabine and paclitaxel as salvage therapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (2 Suppl 3):25-27.
 40. **Vici P, Foggi P, Capomolla E, et al.** Biweekly paclitaxel/gemcitabine as salvage treatment in breast cancer patients: preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A2054.
 41. **Genot JY, Tubiana-Hulin M, Tubiana-Mathieu N, et al.** Gemcitabine and paclitaxel in metastatic breast cancer: a phase II study in the first line setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A2002.
 42. **Delfino C, Caccia GM, Gonzales LR, et al.** Gemcitabine plus

- paclitaxel administered as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:A2025.
43. **Shil C, Gosset L, Gates S, et al.** LY231514 and its polyglutamates exhibit potent inhibition against both human dihydrofolate reductase and thymidylate synthase: multiple folate enzyme inhibition. *Cancer Res* 1993; 57:1116-1123.
44. **Adjei AA, Erlichman E, Sloan JA, et al.** A phase I and pharmacologic study of sequences of gemcitabine and the multitargeted antifolate agent in patients with advanced solid tumor. *J Clin Oncol* 2000; 18:1748-1757.
45. **Miller KD, Sisk J, Ansari R, et al.** Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (Suppl):38-40.
46. **Conte P, Salvadori B, Donati S, et al.** The gemcitabine/epirubicin/paclitaxel trias in advanced breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (Suppl):41-43.
47. **Garrone O, Principe E, Occhelli M, et al.** Epirubicin, gemcitabine and paclitaxel as first line chemotherapy in advanced breast cancer: activity and safety of a kinetic administration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:1957.
48. **Sanchez-Rovira P, Jaen A, Gonzalez E, et al.** Biweekly gemcitabine, doxorubicin, and paclitaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer: final results from a phase II trial. *Oncology* 2001; 15 (2 Suppl 3):44-47.

