Il trattamento del carcinoma mammario metastatico

Ann. Ital. Chir., LXX, 3, 1999

F. PUGLISI, A. SOBRERO

Università degli Studi di Udine
Dipartimento di Ricerche Mediche e Morfologiche, Cattedra di Oncologia Medica

Introduzione

Nei Paesi occidentali, il carcinoma della mammella (CM) rappresenta la neoplasia più frequente del sesso femminile (5, 13, 86). A partire dagli anni '60 è stato registrato un incremento nell'incidenza della malattia pari in media, al 1-2% per anno.
Tale crescita, soprattutto per quanto attiene agli ultimi 15-20 anni, viene parzialmente imputata all'introduzione delle campagne di screening sia in Europa che negli Stati Uniti. Peraltro, è interessante notare che, contrariamente all'incidenza, la mortalità è pressoché stabile e, a partire dagli anni '90, appare addirittura in diminuzione (83).
L'opposta tendenza tra incidenza e mortalità suggerisce che esiste un reale miglioramento nella prognosi del CM quale probabile conseguenza dei progressi ottenuti nella diagnosi (mammografia) e nella terapia (trattamento adiuvante) (59, 83).
Oggi, quindi, il CM viene per lo più diagnosticato nelle fasi in cui è potenzialmente guaribile, dal momento che gli stadi clinici I e II rendono conto rispettivamente del 42% e del 33% di tutte le presentazioni della malattia (40). Tuttavia, in una percentuale lievemente inferiore al 5% l'esordio clinico è caratterizzato dalla presenza di metastasi a distanza. Inoltre, a dispetto della chemioterapia e dell'ormoterapia eseguita con intento adiuvante nel CM in stadio precoce, circa il 50% delle donne trattate sperimenta una ricaduta (37, 143).
Sebbene l'introduzione di nuovi regimi di combinazione e di nuovi farmaci abbia apportato dei miglioramenti nei tassi di risposta, il carcinoma mammario metastatico (CMM) rimane per lo più una malattia inguaribile (90). Infatti, pur ottenendo delle risposte complete durature

Abstract

THE TREATMENT OF THE METASTATIC BREAST CANCER

In spite of major advances in early detection and adjuvant therapy, metastatic breast cancer remains a major clinical problem affecting a significant number of patients.
Metastatic disease is generally considered incurable and conventional therapy is used mainly with palliative intent. Therefore, the choice of appropriate therapeutic approach requires a reasoned evaluation of the likelihood of benefit from therapy balanced with the impact of therapy on the patient's quality of life. The estimated aggressiveness of the tumour and indicators of response to therapy (e.g. the status of hormonal receptors) are useful parameters to take into account before selecting a given treatment. Endocrine therapy is an important option in the management of stage IV disease, with tamoxifen the most widely used first-line drug in postmenopausal women. For progressing patients, the third generation of aromatase inhibitors (letrozole, anastrazole) are considered good second-line endocrine agents. The LH-RH agonists represent the initial choice in premenopausal patients candidate to receive hormonal therapy, with the use of tamoxifen as a valuable alternative.
Combination chemotherapy regimes (e.g. CMF or CAF) are usually used for first-line treatment of patients with aggressive, steroid receptor-negative disease. Recently, several relatively new agents have shown signifcant activity in metastatic breast cancer.
In particular, the taxanes (paclitaxel and docetaxel) are particularly promising as single agents but also in combination with other drugs, especially anthracyclines.
Finally, another class of agents, the biphosphonates, merits a particular mention because they represent an important new treatment modality in the management of metastatic

Riassunto

Malgrado i progressi ottenuti con la diagnosi precoce e la terapia adiuvante, il carcinoma mammario metastatico rimane un importante problema clinico che coinvolge un numero significativo di pazienti. Attualmente, la malattia metastatica è ancora considerata inguaribile e il trattamento viene effettuato con intento principalmente palliativo. Pertanto, la scelta dell'approccio terapeutico più appropriato richiede una valutazione attenta e ragionata dei potenziali benefici bilanciati con il reale impatto sulla qualità di vita del paziente. La stima dell'aggressività tumorale

insieme all'analisi di indicatori di risposta alla terapia (per es. lo stato dei recettori ormonali) costituiscono parametri fondamentali nella pianificazione del trattamento. L'endocrinoterapia è un'importante opzione terapeutica e il tamoxifene rappresenta il farmaco di prima scelta per le donne in postmenopausa. Per le pazienti che vanno incontro a progressione di malattia, gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (letrozolo, anastrazolo) rappresentano ottimi agenti ormonali di seconda linea. Per le pazienti in premenopausa candidate all'endocrinoterapia, gli agonisti LH-RH costituiscono gli agenti di prima scelta con il tamoxifene quale valida alternativa. Regimi di polichemioterapia (es. CMF o CAF) vengono usualmente impiegati per il trattamento di prima linea di pazienti con malattia aggressiva e negatività per i recettori estrogenici. Di recente, diversi agenti antiblastici sono stati studiati per il trattamento del carcinoma mammario metastatico. In particolare, i taxani (paclitaxel e docetaxel) si sono rivelati particolarmente attivi sia in monochemioterapia che in combinazione con altri farmaci (es. antracicline). Infine, i bifosfonati meritano una particolare menzione per l'importante ruolo rivestito da questa nuova classe di agenti nel trattamento delle metastasi ossee.

in una percentuale che va dal 10 al 20%, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sono scarsamente influenzate dalla terapia (33, 103, 134). Tuttavia, a causa dell'assenza di trial clinici randomizzati con un braccio di controllo osservazionale, le informazioni sull'efficacia del trattamento sono ricavate indirettamente. Soltanto il 15% delle pazienti con CMM è vivo a 5 anni dalla diagnosi, con una sopravvivenza mediana di circa 3 anni nella maggior parte delle serie riportate. Ne consegue che la terapia ha, ancora oggi, fra gli intenti primari, la palliazione e il miglioramento della qualità di vita (22, 61).

Considerazioni generali

Il CM è caratterizzato da una spiccata eterogeneità sia per comportamento biologico che per decorso clinico (61, 109). Pertanto, la decisione sulla terapia da effettuare dovrebbe essere sempre individualizzata, prendendo in considerazione le diverse peculiarità della paziente e del tumore in esame. Nella scelta fra le possibili opzioni terapeutiche vari fattori rivestono un'importanza fondamentale (tabella I). Fra i principali, il sito della metastasi, la positività tumorale per i recettori ormonali (RO), l'intervallo libero da malattia (dopo terapia adiuvante), il grado di risposta a trattamenti precedenti, la presenza di malattia a rischio di vita (disseminazione linfangitica polmonare, metastasi epatiche, tumore in qualunque sede a rapida crescita), il performance status e, punto non meno rilevante, le preferenze della paziente. Un'attenta valutazione pre-trattamento include la visita clinica, l'esecuzione di esami ematochimici, una scintigrafia ossea eventualmente seguita da radiografie mirate delle sedi

Tab. I – FATTORI CHE INFLUENZANO LE SCELTE TERAPEUTICHE NEL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

Fattori legati alla paziente
– età, stato menopausale
– performance status
– malattie concomitanti
– insufficienza d'organo
– fattori psicologici

Fattori legati alla patologia
– stato recettoriale
– sede e numero delle metastasi
– aggressività e crescita tumorale (intervallo libero da malattia)
– situazioni cliniche specifiche: compressione midollare, rischio di fratture ossee, ipercalcemia
– precedente terapia e grado di risposta

di captazione e una TAC toraco-addominale. La documentazione istologica delle metastasi, qualora indicata, è ottenuta mediante una biopsia della sede più accessibile e consente di effettuare l'analisi immunoistochimica dei recettori steroidei. A tal proposito, è importante enfatizzare che, nella valutazione dello stato recettoriale, non ci si può basare sui dati ottenuti dall'analisi del tumore primitivo. Infatti, il fenotipo metastatico è caratterizzato da una maggiore aggressività biologica e, circa nel 35% dei casi, perde la capacità di esprimere i RO (82).
Una corretta stadiazione oltre che allo scopo di ottimizzare il trattamento, viene eseguita per poter disporre di parametri oggettivi da utilizzare nella valutazione della risposta terapeutica e per prevenire complicazioni potenzialmente letali.
I principali siti di metastasi locoregionale sono rappresentati dalla cute, dai tessuti molli della parete toracica e dai linfonodi ascellari. Fra le metastasi a distanza, la presentazione ossea è la più frequente, seguita in ordine di incidenza dalle localizzazioni polmonare ed epatica. Lo sviluppo di metastasi viscerali è usualmente associato ad un intervallo libero da malattia e ad una sopravvivenza più brevi.
Viceversa, pazienti con malattia confinata alle ossa hanno frequentemente un decorso clinico indolente e possono sopravvivere, in media, 4 anni con la terapia (24, 102, 120).
Le metastasi possono rendersi sintomatiche anche in una fase relativamente tardiva rispetto alla loro insorgenza. Tuttavia, ad oggi, non è indicata l'esecuzione di un intenso follow-up allo scopo di diagnosticare il CMM in fase preclinica. Infatti, non vi é alcuna evidenza che la terapia instaurata precocemente aggiunga beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine (136).

Ormonoterapia

In pazienti con metastasi ossee e/o ai tessuti molli, scarsa sintomatologia, lungo intervallo libero da malattia e

in presenza di positività tumorale per i RO, l'ormonoterapia rappresenta la prima scelta (95).
Al trattamento endocrino rispondono circa il 60% delle pazienti il cui tumore esprime i RO. Viceversa, il tasso di risposta è inferiore al 10% nei casi con assenza dei RO e si attesta intorno al 30% in quelli in cui lo stato dei RO non è noto (2, 149).

Tamoxifene

Diversi trial clinici hanno indicato nel tamoxifene alle dosi di 20 mg/die il trattamento di prima linea per le donne in postmenopausa (15, 48, 69, 92, 107, 130). Il tamoxifene è un antiestrogeno di sintesi la cui attività antiproliferativa è determinata principalmente dalla sua competizione con gli estrogeni circolanti per il legame ai recettori steroidei (43). Tuttavia, meccanismi d'azione indipendenti dal legame recettoriale sono stati descritti (149).
Vi è un ampia variabilità individuale relativamente alle concentrazioni sieriche di equilibrio del tamoxifene e, in media, queste non vengono raggiunte prima di 4 settimane (43, 149). Pertanto, tale approccio terapeutico è riservato ai casi in cui l'effetto non deve essere raggiunto in tempi brevi. Inoltre, il trattamento non può essere considerato inefficace senza che sia passato un congruo intervallo di tempo dall'inizio della terapia. Il trattamento con tamoxifene è generalmente ben tollerato dalle pazienti. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da segni e sintomi simili a quelli della menopausa e da una nausea di grado lieve-moderato. Effetto avverso più serio, ma poco frequente, è la tromboflebite.

Analoghi LH-RH

Nelle donne in premenopausa con CMM l'ormonoterapia ablativa rappresenta il trattamento di scelta (132). L'ovariectomia radio-indotta non è più utilizzata nella terapia del CMM a causa del lungo periodo di tempo (3-5 mesi) necessario perché si abbiamo i primi effetti di soppressione estrogenica (41). Sebbene l'ablazione ovarica possa essere effettuata chirurgicamente (ooforectomia), oggi viene spesso preferito l'impiego degli LH-RH analoghi (135). Tali sostanze (leuprolide, goserelin, buserelin) agiscono determinando una desensibilizzazione dei recettori ipofisari per l'ormone stimolante il rilascio di LH (LHRH). Ciò causa un'acuta produzione di gonadotropine ipofisarie (FSH e LH), ma in seguito si verifica il blocco del loro rilascio con conseguente riduzione della sintesi ovarica di estrogeni e progesterone (118, 72). In tal modo si ottiene una soppressione ormonale ugualmente efficace senza il trauma psicologico della castrazione.
I trial clinici randomizzati che hanno confrontato il tamoxifene con la terapia ablativa per il trattamento del CMM nelle donne in premenopausa hanno riportato tassi di risposta simili fra i due bracci di trattamento (17, 70, 119, 132). Sulla base di tali risultati, la terapia con tamoxifene viene considerata un'accettabile alternativa all'ooforectomia come trattamento endocrino di prima linea del CMM in premenopausa. Tuttavia, una nota di cautela è necessaria dal momento che, nei suddetti trial, la paucità delle serie studiate non ha consentito di ottenere un adeguato potere statistico.
La probabilità di rispondere alla terapia ablativa dopo trattamento con tamoxifene è stata anche oggetto di studio. Una revisione dei lavori scientifici sull'argomento, effettuata da Sunderland e Osborne (132), ha indicato una probabilità di risposta alla soppressione estrogenica pari al 19% e al 13% in pazienti già trattate con tamoxifene e, rispettivamente, con malattia stabile o in progressione.
La terapia ablativa, invece, non andrebbe praticata alle donne in premenopausa con negatività tumorale per i RO e alle donne in postmenopausa. Infatti, in tali gruppi di pazienti sono state riportate percentuali di risposta inferiori o prossime al 10% (54, 77).

Il problema della seconda linea ormonoterapia

Circa il 40% delle pazienti con CMM che sperimentano una ricaduta sotto tamoxifene possono ottenere un'ulteriore risposta e un beneficio clinico con una terapia ormonale di seconda linea (115, 118). La sequenza ottimale di endocrinoterapia post-tamoxifene non è stata ancora stabilita e gli agenti di possibile impiego sono rappresentati dai progestinici e dagli inibitori dell'enzima aromatasi. Recenti evidenze, peraltro, sembrano indicare negli inibitori selettivi dell'aromatasi (vedi oltre) gli agenti di scelta quale seconda linea nel trattamento ormonale in postmenopausa (36, 55).

Progestinici

Fra i progestinici, il megestrolo acetato alle dosi di 160 mg/die è stato ampiamente studiato e, in realtà, in termini di efficacia terapeutica, si è anche rivelato equivalente al tamoxifene (93). Tuttavia, la maggiore incidenza di effetti collaterali del progestinico (aumento ponderale, ritenzione idrica, ipertensione) (118) ne ha limitato l'uso al trattamento di seconda o terza linea. In pazienti pretrattate sono state riportate percentuali di risposta che vanno dal 25% al 45% (52, 53, 101).

Inibitori dell'aromatasi

Il capostipite degli inibitori dell'aromatasi è rappresentato dall'aminoglutetimide il cui meccanismo d'azione con-

siste nell'inibire la produzione periferica di estrogeni a partenza dai precursori surrenalici (118). Di conseguenza, tale agente trova il suo razionale nel trattamento di donne in postmenopausa o in premenopausa ovariectomizzate in cui le ovaie hanno ceduto il posto al surrene quale fonte primaria di estrogeni (60, 97). Tuttavia, l'aminoglutetimide non è un inibitore enzimatico specifico e determina un blocco della conversione del colesterolo a d-5-pregnenolone. Per questo motivo, al fine di prevenire un'insufficienza surrenalica, 40 mg/die di idrocortisone vengono associati al trattamento con aminoglutetimide (27, 118). Tuttavia, alle dosi di 250 mg 2 volte al giorno, tale associazione non sembra necessaria, essendo ridotti gli effetti inibitori sulla biosintesi del colesterolo e raggiungendo percentuali di risposta simili con o senza l'uso dell'idrocortisone (27). Studi clinici controllati sull'aminoglutetimide hanno mostrato percentuali di risposta tra il 20% e il 40%, con una durata media di risposta di 11 mesi (16, 27, 60). Un recente studio di fase III (117) ha messo a confronto la somministrazione in sequenza con quella in combinazione di megestrolo acetato e aminoglutetimide quale terapia endocrina di seconda linea in donne in postmenopausa con positività tumorale per i RO. Il trial non ha evidenziato differenze significative della sopravvivenza globale fra i diversi bracci di trattamento. Di contro, una maggiore tossicità è stata riportata per i regimi contenenti l'inibitore dell'aromatasi.

Gli effetti collaterali dell'aminoglutetimide riportati nelle diverse serie includono in ordine di frequenza letargia, rash cutaneo, vertigini, nausea e vomito, atassia e ipertensione. Recentemente, allo scopo di superare i principali inconvenienti della terapia con aminoglutetimide, sono stati sviluppati inibitori maggiormente selettivi dell'enzima aromatasi (10, 20, 35, 36, 55, 74, 148). Questi vengono distinti principalmente in due classi, gli "steroidei" di cui il più noto rappresentante è il formestano (148) e gli "imidazolici" di cui fanno parte l'anastrazolo, il fadrazolo il vorozolo e il letrozolo.

Il formestano viene somministrato per via intramuscolare alle dosi di 250 mg ogni 2 settimane ed agisce legandosi all'enzima aromatasi determinandone un'inibizione irreversibile. Possiede una potenza circa 30-60 volte superiore a quella dell'aminoglutetimide ed è associato ad un più favorevole corteo di effetti collaterali (148). Uno studio randomizzato che ha confrontato il formestano con il megestrolo acetato come terapia di seconda linea del CMM in postmenopausa ha riportato tassi di risposta rispettivamente del 16% e del 20% nei due gruppi (113).

Fra gli imidazolici, l'anastrazolo al dosaggio di 1 e 10 mg/die è stato testato in due trial randomizzati nei confronti del megestrolo acetato (160 mg/die) nel trattamento del CM: in postmenopausa. I risultati dei due studi hanno mostrato tassi di risposta del 5-13% per l'anastrazolo e del 6-10% per il megestrolo acetato (19, 74).

Un altro interessante componente della famiglia degli imidazolici è il letrozolo per il quale è riportata una potenza in vivo circa 10.000 volte superiore a quella dell'aminoglutetimide (10). Un recente trial randomizzato, in doppio cieco, ha mostrato una percentuale più elevata di risposte obiettive con il letrozolo (24%) alle dosi di 2,5 mg/die rispetto al megestrolo acetato (16%) alle dosi di 160 mg/die nel trattamento di seconda linea di donne in postmenopausa con CMM (35). Lo studio ha inoltre riportato una tossicità significativamente minore nel braccio dell'inibitore dell'aromatasi.

Conclusioni

In generale, quindi, l'ormonoterapia rappresenta un valido supporto terapeutico nelle pazienti che rispondono ai criteri selettivi per questo tipo di trattamento. Una endocrinoterapia di combinazione non ha mostrato vantaggi rispetto alla terapia con agenti singoli e pertanto non è raccomandata (31, 70, 107, 114). Piuttosto, come sopraindicato, l'uso sequenziale di diversi ormoterapici è da perseguire, sebbene le probabilità di risposta si abbassino passando da un linea di trattamento alla successiva. Il tamoxifene e la terapia ablativa rappresentano la prima scelta nel trattamento del CMM rispettivamente in post- e in premenopausa La sequenza ottimale dopo il fallimento con la terapia di prima linea, pur non essendo ancora standardizzata, è rappresentata dagli inibitori dell'aromatasi eventualmente seguiti dai progestinici.

Chemioterapia

CMF o CAF?

La chemioterapia nel CMM è riservata ai casi refrattari al trattamento ormonale e, generalmente, viene proposta come prima linea in presenza di un tumore in rapida crescita, con metastasi viscerali o negatività tumorale per i RO. L'età avanzata della paziente non costituisce, in se, una controindicazione al trattamento citotossico. Tuttavia, quest'ultimo è precluso in presenza di una seria disfunzione d'organo.

Diversi agenti chemioterapici si sono dimostrati attivi nel trattamento del CMM (67). Inizialmente, l'approccio terapeutico è stato limitato all'impiego di un solo farmaco per volta (monochemioterapia), ottenendo percentuali di risposta nell'ordine del 20-30% con gli agenti più attivi (63). In seguito, intorno ai primi anni '60, Greenspan ha proposto per la prima volta l'uso di regimi di combinazione (polichemioterapia), riportando risultati superiori e maggiormente duraturi rispetto alla terapia con agenti singoli (51). Da questi primi tentativi, quindi, si è andato affermando l'uso di schemi a più farmaci. Lo schema composto da ciclofosfamide, metotrexate, 5-Fluorouracile, vincristina, e prednisone

(CMFVP), altrimenti noto come schema di Cooper rappresenta il capostipite dei regimi di combinazione (30). Diverse varianti, derivate dallo schema di Cooper, sono state in seguito proposte, ottenendo percentuali di risposta nell'ordine del 50-60% (58, 116). Intorno ai primi anni '70, un punto di svolta nel trattamento del carcinoma mammario si è avuto con l'introduzione nello scenario terapeutico delle antracicline (doxorubicina ed epirubicina). Nel trattamento del CMM, la doxorubicina, utilizzata come agente singolo, ha fornito tassi di risposta del 35-50% se impiegato come prima linea, e del 25-30% se impiegato come seconda linea (67). Inoltre, gli studi randomizzati che hanno messo a confronto la doxorubicina in monochemioterapia verso lo schema CMF non hanno riportato differenze significative in termini di sopravvivenza (14, 21, 64, 138). Tuttavia, una durata di risposta più breve è stata osservata fra le pazienti trattate con la doxorubicina. Sulla base dei buoni risultati ottenuti in monochemioterapia, le antracicline sono state inserite nei regimi di combinazione. Gli studi che hanno confrontato i regimi contenenti antracicline, come lo schema CAF (ciclofosfamide, doxorubicina, fluorouracile) o lo schema AC (doxorubicina, ciclofosfamide), con regimi Cooper-simili (1, 8, 18, 94, 128, 139) hanno mostrato un modesto ma significativo vantaggio a favore dei primi, sia in termini di percentuale di risposte che di sopravvivenza. Tuttavia, nelle diverse serie, la polichemioterapia con antracicline è risultata più tossica e l'impatto di tale tossicità sulla qualità di vita delle pazienti non è stato, ad oggi, opportunamente studiato. Per questo motivo, diversi autori preferiscono impiegare schemi CMF-simili come terapia iniziale e riservano le combinazioni contenenti antracicline ai casi con malattia più aggressiva e sintomatica (1, 94).

Il problema della tossicità cardiaca

Per le pazienti considerate a più alto rischio di tossicità da antracicline il mitoxantrone può rappresentare una valida alternativa (56, 131). La cardiotossicità è fra i più temibili effetti collaterali della doxorubicina. Tuttavia, diversi fattori predittivi possono essere valutati al fine di prevenire tale effetto indesiderato. Fra i più importanti, l'età avanzata, una precedente radioterapia sulla parete toracica, una precedente terapia con antracicline, la presenza di patologie cardiache, di diabete o di ipertensione. Recentemente, inoltre, trial clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia del dexrazoxano nel proteggere dalla cardiotossicità antraciclino-indotta (133, 87). L'importanza di tale agente è duplice: oltre a consentire la somministrazione di antracicline a pazienti per le quali il trattamento sarebbe altrimenti precluso, esso consente di somministrare maggiori dosi cumulative di tali agenti citotossici.
Dopo l'inserimento delle antracicline, diversi anni sono passati prima che nuovi farmaci si rivelassero di particolare efficacia nella terapia del carcinoma mammario (67). Piuttosto, per un lungo periodo, la scena è stata dominata da studi che hanno contribuito a sancire la più o meno definitiva esclusione di certi agenti dall'armamentario terapeutico utilizzato nel CMM. L'impiego del cisplatino è stato testato su piccole serie di pazienti. I risultati sono stati marginali e prevalentemente confinati a pazienti non trattate in precedenza (42, 125). È stata dimostrata, inoltre, l'inutilità dell'aggiunta della vincristina agli schemi di polichemioterapia (121). Una modesta attività è stata riportata per farmaci quali l'etoposide, la mitomicina, l'ifosfamide (63).
Infine, l'introduzione dei taxani (paclitaxel e docetaxel), avvenuta all'inizio degli anni '90, ha riaperto la partita, consegnando nelle mani dei ricercatori farmaci la cui attività appare molto promettente (26). Il progresso più evidente raggiunto con il trattamento basato su tali agenti è stato l'alta percentuale di risposte (complete e parziali) ottenute nel trattamento del CMM. Ciò è particolarmente vero per le combinazioni taxani-antracicline.

Taxolo

Il paclitaxel (taxolo) in monochemioterapia si è dimostrato particolarmente attivo nel CMM, sia in pazienti non trattate in precedenza che in pazienti che erano ricadute dopo terapie comprendenti le antracicline (26, 47, 48, 124). Inoltre, l'analisi preliminare di un recente trial randomizzato che ha studiato il paclitaxel come agente singolo nei confronti dello schema ciclofosfamide/metotrexate/5-fluorouracile/prednisone, ha mostrato la superiorità del taxano sia in termini di sopravvivenza mediana (17,3 mesi verso 1 1,3 mesi) che in termini di qualità di vita (11).
La dose ottimale e la modalità di somministrazione del paclitaxel non sono state ancora standardizzate. Tuttavia, i trial randomizzati disegnati per studiare tali aspetti hanno indicato che il paclitaxel alle dosi di 175 mg/m2 fornisce percentuali di risposta lievemente superiori (29% verso 22%) rispetto alle dosi di 135 mg/m2 (suggerendo una relazione dose-effetto), con una tossicità simile tra i due bracci di trattamento (26. 96).
Inoltre, mentre i primi studi prevedevano una durata di somministrazione di 24 ore, è adesso accertato che la somministrazione in 3 ore è ugualmente sicura (26, 38).
In generale, gli studi in cui il paclitaxel è stato impiegato in monochemioterapia hanno riportato percentuali di risposta del 32-56% fra le pazienti non trattate in precedenza e del 6-47% fra le pazienti precedentemente trattate con antracicline o con gli stessi taxani (26, 123, 124). Sono state, inoltre, riportate durate mediane di risposta di 6-9 mesi negli studi in cui il paclitaxel veniva somministrato come prima linea e di 4-7 mesi in quelli in cui il farmaco era utilizzato come seconda linea (26).

Taxolo in combinazione

Il paclitaxel è stato studiato anche in diverse combinazioni con altri farmaci. Le antracicline, il 5-fluorouracile e il cisplatino sono i farmaci più frequentemente associati al taxano negli studi di fase II (26). Tre studi indipendenti (3, 34, 46) hanno mostrato percentuali di risposte obiettive particolarmente elevate (tasso di risposta: 79-94%, durata di risposta: 8-11 mesi) con l'uso combinato di paclitaxel (in infusione di 3 ore) e doxorubicina (in bolo). Attualmente uno studio multicentrico randomizzato è in corso negli Stati Uniti con il proposito di confrontare la doxorubicina da sola (60 mg/m2) verso il paclitaxel da solo (175 mg/m2) verso la combinazione doxorubicina (50 mg/m2) paclitaxel (150 mg/m2). La combinazione del paclitaxel con l'epirubicina (29, 88) è stata studiata soprattutto per ovviare al problema della cardiotossicità riscontrata in alcuni studi che utilizzavano la doxorubicina alle dosi di 60 mg/m2 (34, 45 46). L'associazione paclitaxel/epirubicina ha mostrato una cardiotossicità sostanzialmente inferiore rispetto ai regimi con doxorubicina mantenendo una buona attività antitumorale (29, 88).
Sempre con l'intento di ottenere un indice terapeutico più favorevole, sono stati disegnati trial che prevedevano la somministrazione sequenziale di taxani e antracicline. I dati ricavati da tali studi hanno mostrato una minore tossicità quando le antracicline erano somministrate prima del paclitaxel (3, 62). In generale, quindi, i regimi di combinazione paclitaxel/antracicline hanno fornito percentuali di risposte superiori (44-100% verso 6-56%) e risposte di più lunga durata (8-11 mesi verso 4-9 mesi) rispetto alla monochemioterapia con il solo taxano (26). Tuttavia, tali dati devono essere confermati in studi randomizzati che valutino anche la resa in termini di qualità di vita.
Un'altra associazione molto interessante sembra quella tra paclitaxel e 5-fluorouracile più o meno leucovorin. Per di più, tale combinazione è di importanza fondamentale dal momento che potrebbe essere favorevolmente impiegata nel caso di pazienti che ricadono dopo una terapia adiuvante effettuata con schemi contenenti antracicline. I risultati ottenuti somministrando il 5-fluorouracile in infusione continua (79) o in bolo (98) più leucovorin in associazione con il paclitaxel somministrato in 3 ore ogni 3 o 4 settimane sono stati particolarmente incoraggianti e hanno posto le basi per uno schema di prima linea a tre farmaci con il cisplatino quale terzo agente (80). Con tale combinazione, il 25% delle pazienti ha ottenuto una risposta completa e il 57% una risposta parziale. Tuttavia, lo studio ha pubblicato soltanto i dati preliminari e non erano pertanto riportate la durata di risposta e la sopravvivenza.
Nuovi spunti di ricerca sul paclitaxel sono inoltre arrivati dallo studio del meccanismo d'azione di tale farmaco. Infatti, accanto alla nota attività sui microtubuli dove il paclitaxel agisce mediante l'induzione di una polimerizzazione permanente (110), è stata dimostrata anche una attività di tipo antiangiogenetico (81).

Taxotere

L'altro membro della famiglia dei taxani, il docetaxel (Taxotere), è stato anch'esso ampiamente studiato (26, 106). I diversi trial hanno riportato percentuali di risposta del 54-67% fra le pazienti minimamente pretrattate e del 19-57% fra le pazienti pretrattate anche con antracicline (26, 140). L'importante attività del docetaxel nei tumori antraciclino-resistenti suggerisce il disegno di protocolli sequenziali (antracicline seguite da docetaxel). Il docetaxel ha inoltre fornito una risposta nell'11% di pazienti pretrattate con paclitaxel (144). Un dato molto interessante a favore del docetaxel è la sua provata attività in pazienti a prognosi peggiore. In particolare, il farmaco si è rivelato efficace in presenza di metastasi viscerali (fegato) e di siti multipli di malattia (144). Gli studi che hanno valutato il docetaxel in combinazione con altri agenti (26) hanno riportato percentuali di risposta superiori al 75% in pazienti che avevano ricevuto soltanto una terapia con intento adiuvante.
Altri agenti insieme ai taxani, altri "nuovi" agenti, da soli o in combinazione, sono oggetto di sperimentazione in diversi trial clinici (25). Tra questi agenti meritano di essere segnalati la vinorelbina (73), gli antrapirazoli (losoxantrone, teloxantrone etc.) (76), la gemcitabina (23), gli inibitori della topoisomerasi (topotecan, irinotecan) (126), le antracicline incapsulate nei liposomi (142) e i nuovi inibitori della timidilato sintetasi (129).

Durata della terapia

Un aspetto non ancora del tutto chiarito riguarda la durata del trattamento antiblastico del CMM. Un atteggiamento molto diffuso consiste nel somministrare la terapia fino al raggiungimento del "punto di massima risposta tumorale" dopo il quale viene elargito un ulteriore ciclo di "stabilizzazione". La chemioterapia viene poi riutilizzata in presenza di malattia in progressione. La validità di questo approccio è stata anche confermata da studi clinici randomizzati (91).

Conclusioni

In conclusione, quindi, i dati sui taxani appaiono molto interessanti ma meritano di essere confermati ulteriormente in trial clinici randomizzati. Gold standard del trattamento di prima linea del CMM rimangono ancora i regimi di combinazione che impiegano i seguenti farmaci: ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile (schema CMF) (38), oppure, ciclofosfamide, doxorubicina, fluo-

rouracile (schema CAF) (128) o, ancora, ciclofosfamide e doxorubucina (schema CA) (141). Come prima linea di trattamento, questi regimi offrono percentuali di risposta che variano dal 40 al 65% con tassi di risposta completa dell'ordine del 10-15% e durata mediana di risposta di circa 10 mesi (39). Tuttavia, merita di essere sottolineato che il credo generale della superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monochemioterapia è basato su vecchi studi (127). Pertanto, una corretta interpretazione dei risultati deve tenere conto del fatto che sono stati utilizzati agenti singoli a dosaggi che, secondo gli standard attuali, sono da considerare subottimali. Di contro, farmaci come la doxorubicina, il paclitaxel, il docetaxel e la vinorelbina, somministrati alla massima dose tollerata, hanno fornito tassi di risposta paragonabili alle migliori terapie di combinazione (62. 68, 75, 122). In generale, quindi, il raggiungimento della dose piena dei regimi convenzionali è fortemente raccomandato (7, 57).
La terapia di seconda linea nei casi refrattari o resistenti ai regimi contenti antracicline si basa sull'impiego di regimi che contengono i taxani (26, 111, 144) o la vinorelbina (44, 146). Il fluorouracile in infusione continua rappresenta una valida alternativa (112). Infine, è importante segnalare che, di recente, la ricerca sta muovendo verso nuovi approcci che indagano sui rapporti fino ad oggi poco esplorati tra dosaggio del chemioterapico, relativo schema di trattamento, modulazioni biochimiche ed effetto antitumorale (32, 89, 99).

Alte dosi

La chemioterapia ad alte dosi con salvataggio mediante cellule midollari autologhe è stata proposta nel trattamento del carcinoma mammario avanzato.
I dati ad oggi disponibili sono ricavati da studi effettuati non soltanto su pazienti con CMM ma anche con patologia in stadio II-III. Tali trial hanno valutato l'uso di una dose standard quale regime citoriduttivo di induzione seguito da alte dosi di chemioterapia e trapianto di midollo autologo o trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico (4, 9, 50, 78, 104, 105). Il razionale di operare tale sequenza sta nel fatto che con l'induzione viene ridotta la massa tumorale prima che avvenga il prelievo delle cellule staminali, riducendo così il rischio di contaminazione da parte di cellule del tumore mammario. Inoltre, in tal modo, la terapia ad alte dosi ha più probabilità di essere efficace dal momento che, dopo la chemioterapia, i tumori sensibili presentano il minimo di malattia residua.
Diversi studi di fase II hanno valutato l'uso di fattori predittivi di risposta ai regimi ad alte dosi (151). Da un'analisi multivariata condotta su 62 pazienti, è emerso che la presenza di un singolo sito di metastasi e il raggiungimento di una risposta completa dopo la terapia di induzione sono indicativi di un più prolungato intervallo libero da progressione (4).
I primi risultati ottenuti con i regimi ad alte dosi avevano fatto ben sperare essendo associati con alte percentuali di risposta, seppur di non lunga durata (4, 78, 104). L'uso di controlli storici dei primi studi sulle alte dosi ha, tuttavia, determinato l'inaffidabilità nell'interpretazione dei dati ottenuti.
Inoltre, sebbene il primo trial randomizzato che confrontava le alte dosi con la chemioterapia standard in pazienti con CMM avesse mostrato un vantaggio in termini di durata di risposta e di sopravvivenza, lo studio si è rivelato carente a causa di una mediana di follow-up di sole 72 settimane, di un campione poco numeroso e di una chemioterapia standard a dosi sub-ottimali (9). Pertanto, oggi, gran parte dell'entusiasmo iniziale nei confronti della terapia con l'impiego di alte dosi per il CMM è stato smorzato e i dati riguardo all'efficacia di tale terapia non sono ancora conclusivi (6, 151).

Ruolo dei bifosfonati nella terapia delle metastasi ossee

Circa il 50-70% delle pazienti con CMM si presenta con metastasi ossee e nel 20-25% dei casi la localizzazione ossea è l'unica sede di malattia metastatica (28). Le conseguenze cliniche del coinvolgimento scheletrico includono il dolore osseo, le fratture patologiche, la compressione del midollo spinale, la perdita di mobilità, l'insufficienza midollare, e l'ipercalcemia. Tutte queste condizioni hanno un impatto rilevante sulla qualità di vita delle pazienti e sono spesso responsabili della perdita di autosufficienza.
La chemioterapia e l'ormonoterapia sono state da tempo utilizzate per trattare il carcinoma metastatico alle ossa con risposte obiettive radiografiche fino al 30% (147) e riduzione della sintomatologia dolorosa. La radioterapia palliativa è indicata nei casi in cui il dolore non è adeguatamente controllato dalla terapia medica o quando vi è un rischio immediato di frattura patologica o di danno spinale (108, 137).
A partire dai primi anni '80 il trattamento delle metastasi ossee si è giovato dell'introduzione di nuovi agenti: i bifosfonati (85). Tali sostanze, comprendenti il clodronato e il pamidronato, sono degli analoghi del pirofosfato endogeno e agiscono inibendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti (12).
Il pamidronato è un aminobifosfonato di seconda generazione che rispetto al clodronato (1° generazione) presenta una potenza maggiore senza interferire sulla mineralizzazione ossea. Due recenti trial prospettici randomizzati hanno studiato l'impiego del pamidronato in pazienti con CMM con localizzazioni ossee (65, 66, 84). Uno studio ha valutato l'uso del pamidronato in pazienti trattate con chemioterapia (65, 66), un altro in pazienti trattate con ormonoterapia (84). In entrambi i trial le pazienti avevano almeno una lesione osteolitica non trattata di almeno 1 cm di diametro. Il pamidronato alle dosi di 90 mg in infusione di 2 ore ogni 4 settimane

per 2 anni è stato confrontato in doppio cieco con il placebo. L'analisi congiunta dei due trial, per un totale di 751 pazienti, ha mostrato una riduzione delle complicazioni scheletriche, dell'uso della radioterapia, della sintomatologia dolorosa e del ricorso agli analgesici nel gruppo trattato con pamidronato rispetto ai controlli (85). Inoltre, le pazienti trattate con pamidronato hanno sperimentato una complicazione ossea dopo un intervallo di tempo significativamente superiore rispetto ai controlli (tempo mediano alla complicazione 12,5 mesi per le pazienti trattate rispetto ai 7 mesi per il gruppo di controllo).

Bibliografia

1) A'Hern R.P., Smith I.E., Ebbs S.R.: *Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens.* Br J Cancer, 67:801-5, 1993.

2) Allegra J.C., Lippman M.E., Thompson E.B., Simon R., Barlock A., Green L., Huff K.K., Do H.M., Aitken S.C., Warren R.: *Estrogen recptor status: an important variable in predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer.* Eur J Cancer, 16:323-31, 1980.

3) Amadori D., Frassineti G.L., Zoli W., Tienghi A., Ravaioli A., Casadei Giunchi D., Gentile A., Salzano E.: *A phase I/II study of paclitaxel and doxorubicin in the treatment of advanced breast cancer.* Semin Oncol, 23(suppl 1):19-23, 1996.

4) Ayash L.J., Wheeler C., Fairclough D., Schwartz G., Reich E., Warren D., Schnipper L., Antman K., Frei E. 3RD, Elias A.: *Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 13 2043-49, 1995.

5) Baanders A.N., De Waard F.: *Cancer statistic in Europe: the importance of factors, operating at an early age.* Eur J Cancer Prev, 1:285-291 1992.

6) Basade M.M., Gulati S.C.: *High-dose chemotherapy in metastatic breast cancer.* Lancet, 351:386-7, 1998.

7) Bastholt L., Dalmark M., Gjedde S.B., Pfeiffer P., Pedersen D., Sandberg E., Kjaer M., Mouridsen H.T., Rose C., Nielsen O.S. Jakobsen P., Bentzen S.M.: *Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer. A randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast cancer Cooperative Group.* J Clin Oncol, 14:1146-55, 1996.

8) Bezwoda W.R., De Moor N.G., Derman D., Lange M., Saner R., Dando R.: *Combination chemotherapy of metastatic breast cancer: a randomized trial comparing the use of adriamycin to that of Vinblastine.* Cancer, 44:392-397, 1979.

9) Bezwoda W.R., Seymour L., Dansey R.D.: *High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomised trial.* J Clin Oncol, 13:2483-89, 1995.

10) Bhatnagar A.S., Hausler A., Schieweck K.: *Inhibition of aromatase in vitro and in vivo by aromatase inhibitors.* J Enzyme Inhib, 4:179-186, 1990.

11) Bishop J.F., Dewar J., Toner G., Tattersall M.H., Ackland S., Kennedy I., Goldstein D., Gurney H., Walpole E., Levi J., Stephenson J., On Behalf of the Taxol Investigational Trials GROUP, Australia/New Zealand: *A randomized study of paclitaxel versus cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil/prednisone in previously untreated patients with advanced breast cancer: preliminary results.* Semin Oncol, 24(suppl. 17):5-9, 1997.

12) Boonekamp P.M., Van Der Wee-Pals L.J., Van Wijk-Van Lennep M.M., Thesing C.W., Bijvoet O.L.: *Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix.* Bone Miner, 1:27-39, 1986.

13) Boring C.C., Squires T.S., Tong T.: *Cancer statistics,* 1993. CA Cancer J Clin, 43:7-26, 1993.

14) Brambilla C., De Lena M., Rossi A., Valagussa P., Bonadonna G.: *Response and survival in advanced breast cancer after two non-cross-resistant combinations.* Br Med J, 1:801-804, 1976.

15) Bratherton D.G., Brown C.H., Buchanan R., Hall V., Kin Sley Pillers E.M., Weieeler T.K., Williams C.J.: *A comparison of two doses of tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausa women with advanced breast cancer: 10 mg bd. versus 20 mg bd.* Br J Cancer, 50:199-205, 1984.

16) Brufman G., Biran S.: *Second line hormonal therapy with amino glutethimide in metastatic breast cancer.* Acta Oncol, 29:717-20, 1990.

17) Buchanan R.B., Blamey R.W., Durrant K.R., Howell A., Paterson A.G., Preece P.E., Smith D.C., Williams C.J., Wilson R.G.: *A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 4:1326-30 1986.

18) Bull J.M., Tormey D.C., LI S.H., Carbone P.P., Falkson G., Blom J., Perlin E., Simon R.: *A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy.* Cancer, 41:1649-57, 1978.

19) Buzdar A.U., Jones S.E., Vogel C.L., Wolter J., Plourde P., Webster A.: *A phase III trial comparing anastrazole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrole acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma.* Cancer, 79:730-739, 1997.

20) Buzdar A.U., Smith R., Vogel C., Bonomi P., Keller A.M., Favis G., Mulagha M., Cooper J.: *(CGS 16949A) versus megestrol acetate in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Results of two randomized double blind controlled multiinstitutional trials.* Cancer, 77:2503-9513, 1996.

21) Carbone P.P., Bauer M., Band P., Tormey D.: *Chemotherapy of disseminated breast cancer.* Cancer, 39:2916-22, 1977.

22) Carlson R.W.: *Quality of life issues in the treatment of metastatic breast cancer.* Oncology, 12 (suppl. 3):27-31, 1998.

23) Carmichael J., Possinger K., Phillip P., Beykirch M., Kerr H., Alling J., Harris A.L.: *Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine.* J Clin Oneol, 13:2731-36, 1995.

24) Chiedozi L.C.: *Prognostic significance of exclusive skeletal metastases in stage IV primary carcinoma of the breast.* Surg Gynecol Obstet, 167:303-6, 1988.

25) Clemons M., Leahy M., Valle J., Jayson G., Ranson M., Hayis S., Howell A.: *Review of recent trials of chemptherapy for advanced breast cancer: studies excluding taxanes.* Eur J Caneer, 33:2171-82, 1997.

26) Clemons M., Leahy M., Valle J., Jayson G., Ranson M., Howell A.: *Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the taxanes.* Eur J Cancer, 33:2183-93, 1997.

27) Cocconi G., Bisagni G., Ceci G., Bacchi M., Boni C., Brugia M., Carpi A., Di Costanzo F., Franciosi V., Gori S., Indelli M., Passalacqua R.: *Low-dose aminoglutethimide with and without hydrocortisone replacement as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: a prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for clinical research.* J Clin Oncol, 10:984-989, 1992.

28) Coleman R.E., Rubens R.D.: *Bone metastases and breast cancer.* Cancer Treat Rev, 12:251-7, 1985.

29) Conte P.F., Baldini E., Gennari A., Michelotti A., Salvadori B., Tibaldi C., Danesi R., Innocenti F., Gentile A., Dell'Anna R., Biadi O., Mariani M., Del Tacca M.: *Dose finding study and pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel over 3 hours: A regimen with high activity and low cardiotoxicity in advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 15:2510-17, 1997.

30) Cooper R.G.: *Combination chemotherapy in hormone-resistant breast cancer.* Proc Am Assoc Cancer Res, 10:15, 1969.

31) Corkery J., Leonard R.C., Henderson I.C., Gelman R.S., Hourihan J., Ascoli D.M., Salhanick H.A.: *Tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer.* Cancer Res, 42(Suppl.8):3409S-3414S, 1982.

32) Crown J.: *Optimising treatment outcomes: a review of current management strategies in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer.* Eur J Cancer 33(suppl.7):15-19, 1997.

33) Dhodapkar M.V., Ingle J.N., Cha S.S., Mailliard J.A., Wieand H.S.: *Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials.* Cancer, 77:683-690, 1996.

34) Dombernowsky P., Gehl J., Boesgaard M., Jensen T.P., Jensen B.V.: *Paclitaxel and doxorubicin, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer.* Semin Oncol, 23(suppl 1):13-18, 1996.

35) Dombernowsky P., Smith I., Falkson G., Leonard R., Panasci L., Bellmunt J., Bezwoda W., Gardin G., Gudgeon A., Morgan M., Fornasiero A., Hoffmann W., Michel J., Hatschek T., Tjabbes T., Chaudri H.A., Hornberger U., Trunet P.F.: *Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: a double-blind randomized trial showing dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate.* J Clin Oncol, 16:453-461, 1998.

36) Dowsett M.: *Aromatase inhibitors come of age.* Ann Oncol, 8:631-2, 1997.

37) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or Immune therapy. 133 Randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women.* Lancet, 339:71-86, 1992.

38) Eisenhauer E.A., Ten Bokkel Huinink W.W., Swenerton K.D., Gianni L., Myles J., Vander Burg M.E., Kerr I., Vermorken J.B., Buser K., Colombo N., Bacon N., Santabrbara P., Onetto N., Winograd B., Canetta R.: *European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusions.* J Clin Oncol, 12:2654-66, 1994.

39) Falkson G., Tormey D.C., Carey P., Witte R., Falkson H.C.: *Long-term survival of patients treated with combination chemotherapy for metastatic breast cancer.* Eur J Cancer, 27:973-77, 1991.

40) Fields K.K., Goldstein S.C., Clark R.A., Sullivan D.M.: *Breast J Cancer.* In Djiulbegovics (ed) *Decision Making in Oncology.*

41) Fitzpatrick P.J., Garret P.G.: *Metastatic breast cancer: ovarian ablation with lower body irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 7:1523-6, 1981.

42) Forastiere A.A., Hakes T.B., Wittes J.T., Wittes R.E.: *Cisplatin in the treatment of metastatic breast carcinoma: a prospective randomized trial of two dosages schedules.* Am J Clin Oncol, 5:243-7, 1982.

43) Furr B.J., Jordan V.C.: *The pharmacology and clinical uses of tamoxifen.* Pharlnacol Ther, 25:127-205, 1984.

44) Gasparini G., Caffo O., Barni S., Frontini L., Testolin A., Guglielmi R.B., Ambrosini G.: *Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study.* J Clin Oncol, 12:2094-2101, 1994.

45) Gehl P., Boesgaard N., Paaske L., Vittrup Jensen B., Do Bernowsky P.: *Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic.* Ann Oncol, 7:687-693, 1996.

46) Gianni L., Munzone E., Capri G., Fulfaro F., Tarenzi E., Villani F., Spreafico C., Laffranchi A., Caraceni A., Martini C., Steifanelli M., Valagussa P., Bonadonna G.: *Paclitaxel by a 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreat metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study.* J Clin Oncol, 13:2688-99, 1995.

47) Gianni L., Munzone E., Capri G., Villani F., spreafico C., Tarenzi E., Fulfaro F., Caraceni A., Martini C., Laffranchi A., Val Agussa P., Bonadonna G.: *Paclitaxel in metastatic breast cancer: A trial of two t loses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines.* J Natl Cancer Inst, 87:1169-75, 1995.

48) Gianni L.: *Future directions of paclitaxel-based therapy of breast cancer.* Semin Oncol, 24(suppl.17):91-96, 1997.

49) Goldhirsch A., Joss R.A., Leuenberger U., Cavalli F., Ryssel H.J., Brunner K.W.: *An evaluation of tamoxifen dose escalation in advanced breast cancer.* Am J Clin Oncol, 5:501-503, 1982.

50) Gradishar W.J., Tallman M.S., Abrams J.S.: *High-dose chemotherapy for breast cancer.* Ann Intern Med, 125:599-604, 1996.

51) Greenspan E.M.: *Combination cytotoxic chemotherapy in advanced disseminated breast carcinoma.* J Mt Sinai Hosp NY, 32: 1-27, 1965.

52) Gregory E.J., Cohen S.C., Oines D.W., Mims C.H.: *Megestrole acetate therapy for advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 3:155-60, 1985.

53) Haller D.G., Glick J.H.: *Progestational agents in advanced breast cancer: an overview.* Semin Oncol, 13:2-8, 1986.

54) Harris A.L., Carmichael J., Cantwell B.M.J., Dowsett M..: *Zoladex: endocrine and therapeutic effects in post-menopausal breast cancer.* Br J Cancer, 59:97-99, 1989.

55) Harvey H.A.: *Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer.* Oncology, 12(suppl.5):32-35, 1998.

56) Henderson I.C., Allegra J.C., Woodcock T., Wolff S., Bryan S., Cartwright K., Dukart G., Henry D.: *Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorbicin in previously treated patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 7:560-71, 1989.

57) Henderson I.C., Hayes D.F., Gelman R.: *Dose-response in the treatment of breast cancer: a critical review.* J Clin Oncol, 6:1501-15, 1988.

58) Henderson I.C.: *Chemotherapy for metastatic disease.* In: Harris J.R., Hellman S., Henderson I.C. et al (eds): *Breast disease,* Lippincott Philadelphia. PA. 1991, pp 604-665.

59) Hermon C., Berall V.: *Breast cancer mortality rates are levelling off or beginning to decline in many western countries: analysis of time trends age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries.* Br J Cancer, 73:955-960, 1996.

60) Hoffken K.: *Experience with aromatase inhibitors in the treatment of advanced breast cancer.* Cancer Treat Rev, 19(suppl.B):37-44, 1993.

61) Holli K., Hakama M.: *Treatment of the terminal stages of breast cancer.* Br Med J, 298:13-14, 1989.

62) Holmes F.: *Update The M.D. Anderson Cancer Center experience with paclitaxel in the management of breast carcinoma.* Semin Oncol, 22:9-15, 1995.

63) Honig S.F.: *Treatment of metastatic disease.* In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Helmann S. (eds) *Diseases of the breast.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphla, 1996, pp.669-734.

64) Hoogstraten B., George S.L., Samal B., Rivkin S.E., Co Tanzi J.J., Bonnet J.D., Thigpen T., Braine H.: *Combination chemotherapy and Adriamycin in patients with advanced breast cancer.* Cancer, 38:13-20, 1 976.

65) Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J.F., Seaman J. J., Knight R.D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D.J. For The Protocol 19 Aredia BREAST CANCER STUDY GROUP. *Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate.* J Clin Oncol, 16:2038-2044, 1998.

66) Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L., Blayney D., Lipton A., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J.F., Seaman J., Knight R.D.: *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases.* Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med, 335:1785-1791, 1996.

67) Hortobagyi G.N.: *Chemotherapy of breast cancer: a historical perspective.* Semii Oncol, 24(suppl.17):1-4, 1997.

68) Etudis C.A., Seidman A.D., Crown J.P., Balmaceda C., Fre Lich R., Gilewski T.A., Hakes T.B., Currie V., Lebwohl D.E., Baselga J., Raptis G., Gollub M., Robles M., Bruno R., Norton L.: *Phase II and pharmacologic study of docetaxel as miha1 chemotherapy for metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 14:58-65 1996.

69) Ingle J.N., Ahmann D.L., Green S.J., Edmonson J.H., Bisel H.F., Kvols L.K., Nichols W.C., Creagan E.T., Hahn R.G., Rubin J., Frytak S.: *Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer.* N Engl J Med, 304:16-21, 1981.

70) Ingle J.N., Green S.J., Ahmann D.L., Long H.J., Edmonson J.H., Rubin J., Chang M.N., Creagan E.T.: *Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 4:958-64, 1986.

71) Ingle J.N., Krook J.E., Green S.J., Kubista T.P., Everson L.K., Ahmann D.L., Chang M.N., Bisel H.F., Windschitl H.E., Twito D.I., Pfleifle D.M.: *Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 4:178-85, 1986.

72) Jackson I.M., Matthews M.J., Diver J.M.J.: *LHRH analogues in the treatment of cancer.* Cancer Treat Rev, 16:161-175, 1989.

73) Johnson S.A., Harper P., Hortobagyi G.N., Pouillart P.: *Vinorelbine: An overview.* Cancer Treat Rev, 22: 127-42 1996.

74) Jonat W., Howell A., Blomqvist C., Eiermann W., Winblad G., Tyrrell C., Mauriac L., Roche H., Lundgren S., Hellmund R., Azab M.: *A randomized trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arirnidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer.* Eur J Cancer, 32A:404-412, 1996.

75) Jones R.B., Holland J.F., Bhardwaj S., Norton L., Wilfinger C., Strashun A.: *A phase I-II of intensive-dose Adriamycin for adva riced breast cancer.* J Clin Oncol, 5:172-177, 1987.

76) Judson I.R.: *The anthrapyzoles: A new class of compounds with clinical activity in breast cancer.* Semin Oncol, 19:687-694, 1992.

77) Kaufmann M., Jonat W., Kleeberg U., Eiermann W., Janicke F., Hilfrich J., Kreienberg R., Albrecht M., Weitzel H.K., Schmid H., Strunz P., Schachner-Wunschmann E., Bastert G., Niaass H. For The German Zoladex Trial Group: *Goserelin, a depot gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer.* German Zoladex Trial Group. J Clin Onc, 7:1113-19, 1989.

78) Kennedy M.J., Beveridge R.A., Rowley S.D., Gordon G.B., Abeloff M.D., Davidson N.E.: *High-dose chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose-intense induction as initial therapy for metastatic breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 83:920-6, 1991.

79) Klaassen U., Wilke H., Harstrick A., Philippou Pari C., Strumberg D., Neumann K., Eberhardt W., Achterratu W., Lenaz L., Seeber S.: *Paclitaxel in combination with weekly 24-hour infusional 5-fluorouracil plus leucovorin in the second-line treatment of metastatic breast cancer: results of a phase II study.* Ann Oncol, 9:45-50, 1998.

80) Klaassen U., Wilke H., Muller C., Borquez D., Harstrick A., Seeber S.: *Infusional 5-fluorouracilAeucovorin plus paclitaxel and cisplatin in the first-line treatment of metastatic breast cancer: results of a phase II study.* Semin Oncol, 24(Suppl 17):58-60, 1997.

81) Klauber N., Parangi S., Flynn E., Hamel E., D'Amato R.J.: *Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestràdiol and taxol.* Cancer Res, 57:81-86, 1997.

82) Kuukasjarvi T., Kononen J., Helin H., Holli K., Isola J.: *Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy.* J Clin Oncol, 14:2584-2589, 1996.

83) Levi F., La Vecchia C., Lucchini F., Negri E.: *Cancer mortality in Europe, 1990-1992.* Eur J Cancer Prev, 4:389-417, 1995.

84) Lipton A., Theriault R.L., Leff R., Gluck S., Stewart J., Costello S. et al.: *Long-term reduction of skeletal complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hor - mone therapy by monthly 90 mg pamidronate (Aredia) infusions.* Proc ASCO, 16:absS31, 1997.

85) Lipton A.: *Bisphosphonates and breast-carcinoma.* Cancer, 80(suppl.8): 1668-1673, 1997.

86) Lipworth L.: *Epidemiology of breast cancer.* Eur J Cancer Prev, 4:7-30, 1995.

87) Lopez M., Vici P., Di Lauro K., Conti F., Paoletti G., Ferraironi A., Sciuto R., Giannarelli D., Maini C.L.: *Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas.* J Clin Oncol, 16:86-92, 1998.

88) Luck H.J., Thomssen C., Du Bois A., Lisboa B.W., Untch M., Kuhnle H., Janicke F., Meerpohl H.G., Lindner C., Konecny G., Hecker D., Diergarten K.: *Preliminary results of a phase II study of epirubic and paclitaxel as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer.* Semin Oncol, 24(suppl 3):13-16, 1997.

89) Margolin K.A., Doroshow J.H., Akman S.A., Leong L.A., Morgan R.J., Raschko J.W., Somlo G., Blevins C.: *Effective ini - tial therapy of advanced breast cancer with fluorouracil and high-dose, continuous infusion calcium leucovorin.* J Clin Oncol, 10:1278-83, 1992.

90) Mouridsen H.: *Systemic therapy of advanced disease.* Drugs, 44(suppl4) 17-28, 1992.

91) Muss H.B., Case L.D., Richards F., White D.R., Cooper M.R., Cruz J.M., Powell B.L., Spurr C.L., Capizzi R.L.: *Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with meta - static breast cancer.* N Engl J Med, 325:1 342-8, 1991.

92) Muss H.B., Case L.D., Atkins J.N., Bearden J.D. 3RD, Cooper M.R., Cruz J.M., Jackson D.V. JR, Otrourke M.A., Pavy M.D., Powell B.L., Richards II F., Spurr C.L., Eagle K., White D.: *Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study.* J Clin Oncol, 12:1630-38, 1994.

93) Muss H.B., Paschold E.H., Black W.R.: *Megestrol acetate ver - sus tamoxifen in advanced breast cancer: a phase III trial of the Piedmont Oncology Association (POA).* Semin Oncol, 12(sup-pl.1):55-61, 1985.

94) Muss H.B., white D.R., Richards F., Cooper M.R., Stuart J.J., Jackson D.V., Rhyne L., Spurr C.L.: *Adriamycin versus metho - trexate in five-drug combination chemotherapy for advanced breast cancer: a randomized trial.* Cancer, 42:2141-48, 1978.

95) Muss H.B.: *Endocrme therapy for advanced breast cancer: a review.* Breast Cancer Res Treat, 21: 15-26, 1992.

96) Nabholtz J.M., Gelmon K., Bontenbal M., Spielmann M., Catimel G., Conte P., Klaassen U., Namer M., Bonneterre J., Fumoleau P., Winograd B.: *Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 14:1858-67, 1996.

97) Nemoto T., Rosner D., Patel J.K.: *Aminoglutethimide in patients with metastatic breast cancer.* Cancer, 63: 1673-75, 1989.

98) Nicholson B., Paul D., Shyr Y., Garrett M., Hande K.R., Johnson D.H.: *Paclitaxel/5-fluorouracil/leucovorin in metastatic breast cancer: a Vanderbilt Cancer Center phase II trial.* Semin Oncol, 24(Suppl 11):20-23, 1997.

99) Norton L.: *Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer.* Semin Oncol, 24(suppl.10):3-10, 1997.

100) Paridaens R., Roy J.A., Nooij M., Klijn J., Houston S.J., Beex L.V: Vinholes J., Tomiak E., Van Vreckem A., Langenaeken C., Van Glabbeke M., Piccart M.J.: *Vorozole (Rizovir): an active and well tolerated new aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer patients with prior tamoxifen exposure. Investigational drug branch of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Breast Cancer Coo Serative Group.* Anticancer Drugs, 9:29-35, 1998.

101) Parnes H.L., Abrams J.S., Tchekmedjian N.S., Tait N., Aisner J..: *A phase I/II study of high-dose megestrole acetate in the treatment of metastatic breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 18:171-77, 1991.

102) Perez J.E., Machiavelli M., Leone B.A., Romero A., Rabinovich M.G., Vallejo C.T., Bianco A., Rodriguez R., Cuevas M.A., Alvarez L.A.: *Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients.* Am J Clin Oncol, 13:294-98, 1990.

103) Perry M.C., Kardinal C.G., Korzun A.H., Ginsberg S.J., Raich P.C., Holland J.F., Ellison R.R., Kopel S., Schilling A., Aisner J.: *Chemohormonal therapy m advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leubemia Group B protocol 8081.* J Clin Oncol, 5:1534-1545, 1987.

104) Peters W.P., Berry D., Vredenburgh J.J., Hussein A., Rubin P., Elkordy M., Ross M., Henderson I.C., Budman D., Norton L.: *Five year follow-up of high dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CF for primary breast cancer involvvni > 10 axillary lymph nodes (Duke/CALGB 8782).* Proc Am Soc Clin Oncol, 14:A933, 1995.

105) Peters W.P., Jones R.B., Vredenburgh J.J., Shpall E.J., Hussein A., Elkordy M., Rubin P., Ross M., Berry D.: *A large, prospective, randomised trial of high-dose combination alkyating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consoli - dation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM).* Proc Am Soc Clin Oncol, 15:A149, 1996.

106) Piccart M.J., Di Leo A.: *Future perspective of docetaxel (TAxotere) in front-line therapy.* Semin Oncol, 24(suppl.10):27-33, 1997.

107) Powles T.J., Ashley S., Ford H.T., Gazet J.C., Nash A.G., Neville A.M., Coombes R.C.: *Treatment of disseminated breast cancer with tamoxifen, aminoglutethimide, hydrocortisone, and dana - zol, used in combination or sequentially.* Lancet, 1:1369-73, 1984.

108) Price P., Hoskin P.J., Easton D., Austin D., Palmer S.G., Yarnold J.R.: *Prospective randomised trial of single and multifrac - tion radiotherapy schedules in the treatment of painful bony meta - stases.* Radiother Oncol, 6: 47-255, 1986.

109) Puglisi F., Beltrami C.A.: *Storia naturale del carcinoma mam - mario.* In Bresaldola F., Anania G. (eds) *La mammella operata per carcinoma: aspetti muldisciplinari.* Guido Gnocchi editore, Napoli, 1998, pp. 7-17.

110) Rao S., Horwitz S.B., Ringel I.: *Direct photoaffinity label - ling of tubulin with Taxol.* J Natl Cancer Inst, 84:785-8, 1992.

111) Ravdin P.M., Burris H.A., Cook G., Eisenberg P., Kane M., Bierman W.A., Mortimer J., Genevois E., Bellet R.E.: *Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer.* J Clin Oncol, 13:2879-2885, 1995.

112) Regazzoni S., Pesce G., Regazzoni S., Pesce G., Marini G., Cavalli F., Goldhirsch A.: *Low-dose continuous infusion of 5-fluorouracil for metastatic breast cancer.* Ann Oncol, 7:807-813, 1996.

113) Rose C., Freue M., Kiaer M., Boni C., Janicke F., Coombes C., Willemse P.H.B., Van Belle S., Perez Carrion R., jolivet J., Ibarra De Palacios P.: *An open, comparative randomized trial comparing formestane vs oral megestrol acetate as a second-line therapy in postmenopausal advanced breast cancer patients.* Eur J Cancer, 32A (suppl.2):49, 1996.

114) Rose C., Kamby C., Mouridsen H.T., Bastholt L., Brincker H., Skovgaard-Poulsen H., Andersen A.P., Loft H., Dombernowsky P., Andersen K.W.: *Combined endocrine treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer.* Breast Cancer Res Treat. 7:45-50, 1986.

115) Rose C., Mouridsen H.T.: *Endocrine therapy of advanced breast cancer.* Acta Oncol, 27:721-28, 1988.

116) Ross M.B., Buzdar A.U., Smith T.L., Eckles N., Hortobagyi G.N., Blumenschein G.R., Freireich E.J., Gehan E.A.: *Improved survival of patients with metastatic breast cancer receiving combination chemotherapy.* Cancer, 55:341-6, 1985.

117) Russell C.A., Green S.J., O'Sullivan J., Hynes H.E., Budd G.T., Congdon J.E., Martino S., Osborne C.K.: *Megestrol acetate and amidenoghydrocortisone in sequence or in combination as second-line endocrine therapy of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III trial.* J Clin Oncol, 15:2494-2501, 1997.

118) Santen R.J., Manni A., Harvey H., Redmond C.: *Endocrine treatment of breast cancer in women.* Endocr Rev, 11:221-265, 1990.

119) Sawka C.A., Pritchard K.I., Shelley W., Deboer G., Paterson A.H., Meakin J.W., Sutherland D.J.: *A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1.* Breast Cancer Res Treat, 44:211-5, 1997.

120) Scheid V., Buzdar A.U., Smith T.L., Hortobagyi G.N.: *Clinical course of breast cancer patients with osseous metastases treated with combination chemotherapy.* Cancer, 58:2589-93, 1986.

121) Segaloff A., Hankey B.F., Carter A.C., Escher G.C., Ansfield F.J., Talley R.W.: *An evaluation of the effect of vincristine added to cyclophosphamide, 5-fluorouracil, methotrexate, and prednisone in advanced breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 5:311-19, 1985.

122) Seidman A.D., Hudis C.A., Fennelly D., Raptis G., Baselga J., Norton L.: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience with paclitaxel in the treatment of breast cancer: from advanced disease to adjuvant therapy.* Semin Oncol, 22:108-116, 1995.

123) Seidman A.D., Hochhauser D., Gollub M., Edelman B., Yao T.J., Hudis C.A., Francis P., Fennelly D., Gilewski T.A., Moynahan M.E., Currie V., Baselga J., Tong W., O'Donaghue M., Salvaggio R., Aguste L., Spriggs D., Norton L.: *Ninety-six-hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure: a phase IT pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 14:1877-84, 1996.

124) Seidman A.D., Reichman B.S., Crown J.P., Yao T.J., Currie V., Hakes T.B., Hudis C.A., Gilewski T.A., Baselga J., Forsythe P., Lepore J., Marks L., Fain K., Souhrada M., Onetto N., Arbuck S., Norion L.: *Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response.* J Clin Oncol, 13:1152-59, 1995.

125) Sledge G.W. JR, Loehrer P.J. SR, Roth B.J., Einhorn L.H.: *Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 6:1811-14, 1988.

126) Slichenmyer W.J., Rowinsky E.K., Donehower R.C., Kaufmann S.H.: *The current status of camptothecin analogues as antitumor agents.* J Natl Cancer Inst, 82:271-91, 1993.

127) Smalley R.V., Murphy S., Huguley C.M. JR, Bartolucci A.A.: *Combination versus sequential five drug chemotherapy carcinoma of the breast.* Cancer Res, 36:3911-16, 1976.

128) Smalley R.V., Lefante J., Bartolucci A., Carpenter J., Vogel C., Krauss S.: *A comparison of cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-fluorquracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine and prednisone (CMFVP) in patients with advanced breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group project.* Breast Cancer Res Treat, 3:209-220, 1983.

129) Smith I., Jones A. Spielman M., Namer M., Green M.D., Bonneterre J., Wander H.E., Hatschek T., Wilking N., Zalcberg J., Spiers J., Seymour L.: *A phase II study in advanced breast cancer: ZD1694 ("Tomudex") a novel direct and specific thymidylate synthase inhibitor.* Br J Cancer, 74:479-81, l996

130) Smith I.E., Harris A.L., Morgan M., Ford H.T., Gazet J.C., Harmer C.L., White H., Parsons C.A., Villardo A., Walsh G., Mckinna J.A.: *Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma: a randomized cross-over trial.* Br Med J, 283:1432-34, 1981.

131) Stein M., Borovik R., Robinson E.: *Mitoxantrone as second-line single agent in metastatic breast cancer.* Oncology, 48:265-69, 1991.

132) Sunderland M.C., Osborne C.K.: *Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review.* J Clin Oncol, 9:1283-97, 1991.

133) Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchine J.R., Gams R.A.: *Cardioprotection with dexrazoxane for doxotubicin-containing therapy in advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 15:1318-32, 1997.

134) Tannock I.F.: *Treating the patient, not just the cancer.* N Engl J Med, 317:1534-1535, 1987.

135) Taylor C.W., Green S., Dalton W.S., Martino S., Rector D., Ingle J.N., Robert N.J., Budd G.T., Paradelo J.C., Natale R.B., Bearden J.D., Mailliard J.A., Osborne C.K.: *Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study.* J Clin Oncol, 16:994-999, 1998.

136) Tomin R., Donegan W.L.: *Screening for recurrent breast cancer: its effectiveness and prognostic value.* J Clin Oncol, 5:62-67, 1987.

137) Tong D., Gillick L., Hendrickson F.R.: *The palliation of symplomatic osseous metastases: final results of the study by the*

Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 50:893-899, 1982.

138) Tormey D.C., Gelman R., Band P.R., Sears M., Rosenthal S.N., Dewys W., Perlia C., Rice M.A.: *Comparison of induction chemotherapies metastatic breast cancer an Eastern Cooperative Oncology Group trial.* Cancer, 50:1235-44, 1982.

139) Tormey D.C., Weinberg V.E., Leone L.A., Glidewell O.J., Perloff M., Kennedy B.J., Cortes E., Silver R.T., Weiss R.B., Aisner J.: *A comparison of intermittent versus continuous and of Adriamycin versus metotrexate five-drug chemotherapy for advanced breast cancer. A Cancer and Leukemia Group B study.* Am J Clin Oncol, 7:231-9, 1984.

140) Trandafir L., Chahine A., Spielman M., Cuvier C., Bourgeois H., Raymond E., Macovei C., Hauteville D., Tubiana-Hulin M., mahjoubi M., Hagipantelli R., Cvitkovic E., Misset J.L.: *Efficacy of taxotere in advanced breast cancer patients not ele - gible for further anthracyclines.* Proc Am Soe Clin Oneol, 15:A86, 1996.

141) Tranum B.L., Mcdonald B., Thigpen T., Vaughn C., Wilson H., Maloney T., Costanzi J., Bickers J., El Mawli N.G., Palmer R., Hoogstraten B., Heilburn L., Rasmusen S.: *Adriamycin com - binations in advanced breast cancer: a Southwest Oncology Group study.* Cancer, 49:835-9, 1982.

142) Uziely B., Jeffers S., Isaacson R., Kutsch K., Wei-Tsao D., Yehi Dshua Z., Libson E., Muggia F.M., Gabizon A.: *Liposomal doxoruchiein antitumour aetivity and unique toxicities during 2 com - plementary phase I studies.* J Clin Oncol, 13:1777-85, 1995.

143) Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U.: *Patterns of rela - pse and survival following radical mastectomy.* Cancer, 41:1170-78, 1978.

144) Valero V., Burris H., Jones S.E., Booser D.J., Ravdin P., Mennel R., Schottstaedt M., Esparza-Guerra L., Kwiecinski C., Earhart R., Von Hoff D., Hortobagyi G.N.: *Multicentre pilot study of taxotere in Taxol.resistant metastatic breast cancer.* Proc Am Soc Clin Oncol, 15:A95, 1996.

145) Valero V., Holmes F.A., Walters R.S., Theriault R.L., Esparza L., Fraschini G., Fonseca G.A., Bellet R.E., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N.: *Phase II trial of docetaxel: a new highly effecti - ve antindoplastic agent in the management of patients with anth - racycline resistant metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 13: 2886-2894, 1995.

146) Weber B.L., Vogel C., Jones S., Harvey H., Hutchins L., Bigley J., Hohneker J.: *Intravenous vinorelbine as first line and second line therapy in advanced breast cancer.* J Clin Oncol, 13:2722-2730, 1995.

147) Whitehouse J.M.A.: *Site-dependent response to chemotherapy for carcinoma of the breast.* J R Soc Med, 78(suppl.9): 18-22, 1985.

148) Wiseman L.R., Mctavisch D.: *Formestane: a review of its pharmacodinamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of breast and prostatic cancer.* Drugs, 45:66-84, 1993.

149) Wittliff J.L.: *Steroid-hormone receptors in breast cancer.* Cancer, 53:630-43, 1984.

150) Yeatman T.J.: *The natural history of locally advanced primary breast carcirioma and metastatic disease.* Surg Oncol Clin N Am, 4:569-89, 1995.

151) Zujewski J., Nelson A., Abrams J.: *Much ado about not...enough data: high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer.* J Natl Cancer Inst, 90:200-209, 1998.

Autore corrispondente:

Dott. Fabio PUGLISI
Università di Udine
Dipartimento di Ricerche Mediche e Morfologiche
Clinica Oncologica
P.zzale S. Maria Misericordia
33100 UDINE