

Progresos en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico

P. Sánchez / A. Jaén / I. Porras / M. Dueñas / B. Medina / N. Moledano
M. Fernández / A. Lozano

En las últimas dos décadas se han producido avances significativos en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de mama metastásico de tal forma que en muchos casos, puede considerarse actualmente como una enfermedad crónica. Existe evidencia de la existencia de un porcentaje de pacientes, entre un 3 y un 25% que tras tratamiento pueden experimentar respuestas completas mantenidas y que permanecen libres de progresión durante 5 años o incluso más tiempo. Sin

embargo, a pesar de este pequeño porcentaje de pacientes que se mantiene libres de progresión durante mucho tiempo es difícil realmente hablar en términos de curación. En estas pacientes el uso secuencial en forma óptima de todas las modalidades de tratamiento podría considerarse la mejor opción disponible en donde los objetivos primarios serían conseguir una máxima paliación y alargar el tiempo a la progresión con la menor toxicidad posible (1, 2).

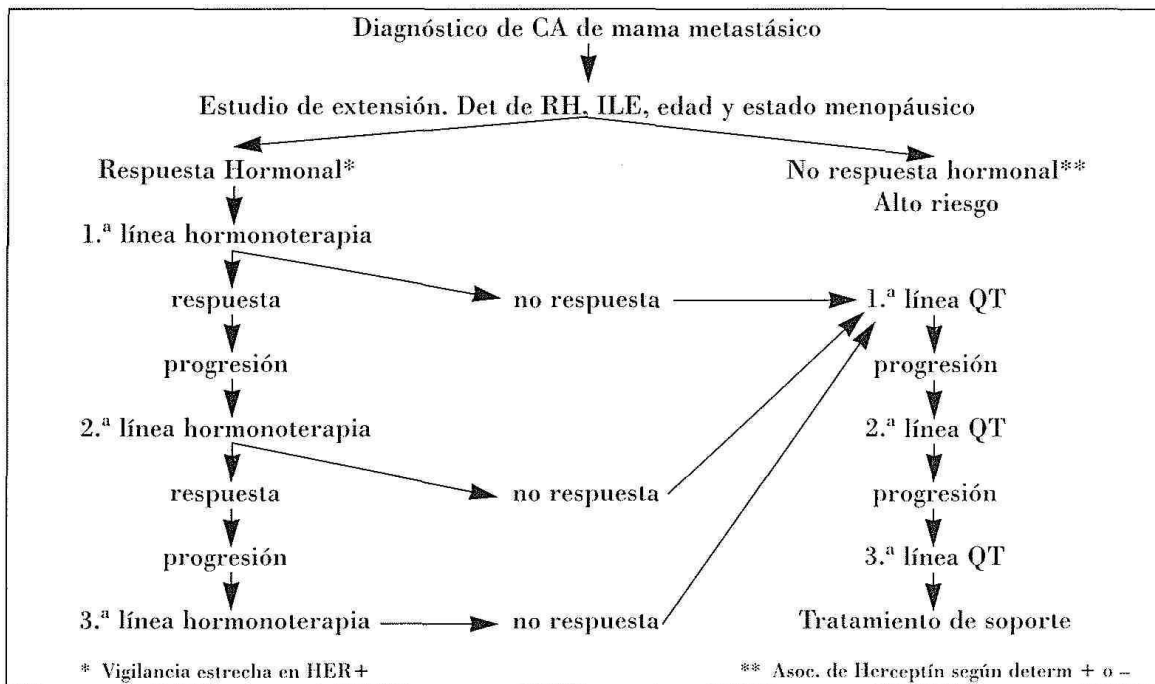


Figura 1.-Adaptado de Hortobai GN.

Palabras clave: Cáncer de mama avanzado. Progresos terapéuticos.

Fecha de recepción: Diciembre 2002.

Seminario Médico

Año 2002. Volumen 54, N.º 3. Págs. 85-92

Se han propuesto muchos modelos con la intención de estandarizar el tratamiento para estos pacientes y en la figura 1 se muestra uno de los más comúnmente aceptados.

En este modelo, los pacientes con enfermedad metastásica, debida a carcinoma de mama, son inicialmente evaluadas en función del status hormonal, intervalo libre de enfermedad, carga tumoral, localización de metástasis, así como recientemente valoración de marcadores moleculares y clasificadas en grupos de bajo o alto riesgo.

Las pacientes de bajo riesgo y en las que no sean de esperar complicaciones vitales, iniciarían el tratamiento con hormonoterapia, mientras que las pacientes consideradas refractarias al tratamiento hormonal o de alto riesgo para una rápida progresión o complicación catastrófica para la vida, iniciarían tratamiento con quimioterapia.

Tratamiento hormonal

Recientemente el tratamiento con hormonoterapia del carcinoma de mama está sufriendo un importante cambio. Si bien en la década de los 90 se sigue utilizando el tamoxifeno como primera línea de tratamiento, la aparición de antiestrógenos puros, nuevos inhibidores de la aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol) así como moduladores selectivos de receptores estrogénicos (raloxifeno) han aumentado las opciones de tratamiento y el arsenal terapéutico disponible.

Los ensayos clínicos recientemente publicados con los nuevos inhibidores de aromatasas como anastrozol o letrozol, indican que pueden ser al menos tan efectivos o incluso superiores que los inhibidores de la aromatasas previos y progestágenos produciendo respuestas objetivas más prolongadas (3-6). Estudios fase III, en los que se enfrentan los inhibidores de la aromatasas frente a tamoxifeno (7), así como también existe ventaja significativa en cuanto al tiempo de la progresión y respuestas glo-

bales de exemestano frente a tamoxifeno (8). Estos datos junto a nuevos estudios confirmatorios actualmente en marcha justificarían el uso de éstos fármacos como primera línea en el tratamiento hormonal del carcinoma de mama.

El reciente desarrollo de receptores selectivos de estrógenos permite la administración de antiestrógenos con alta especificidad y una mayor limitación en cuanto a sus efectos adversos. Dentro de este grupo el raloxifeno, recientemente aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (9), actualmente se está enfrentando en un estudio fase III de quimioprevención frente al tamoxifeno.

Tratamiento quimioterápico

Nuevos fármacos

En los últimos años un número importante de nuevos agentes citotóxicos han sido incorporados al arsenal terapéutico para el tratamiento del carcinoma de mama metastásico, así como un número importante de agentes biológicos en fase de desarrollo clínico (Tabla 1).

Dentro de estos fármacos destacan el grupo de los taxanos con un papel bien definido ya en el tratamiento del carcinoma de mama. Existen algunos estudios fase III que comparan estas drogas frente a antraciclinas tanto en monoterapia como en combinación. Por lo que respecta al paclitaxel, destacar en primer lugar el estudio de Slamon y cols. (10) en el que se enfrenta el paclitaxel en monoterapia frente a adriamicina o bien, la combinación de ambas frente a cada una de las drogas en monoterapia. Si bien no es posible objetivar en este estudio un aumento en cuanto supervivencia, sí aparece una diferencia significativa en cuanto al número de respuestas en aquellas pacientes que fueron tratadas con la asociación de paclitaxel y adriamicina. Recientemente se han publicado otros dos estudios fase III en los cuales sí se objetivan diferencias en cuanto al tiempo a la progresión y supervivencia. En el estudio

Tabla 1. Nuevos agentes en desarrollo clínico

<i>Modulares del ciclo celular</i>	
	Flavopiridol (Aventis)
	Rapamycin (Weyth)
	RO-31-7453 (Roche)
<i>Antic. Monoclonales</i>	
	Trastuzumab (Roche)
	Cetuximab (Merck)
<i>Agentes antiangiogénicos</i>	
	Combretastatin (Oxigen)
	BMS 27592 (Bristol)
<i>Inhibidores de la TS</i>	
	Alimta (Lilly)
	ET 743 (Pharmamar)
<i>Productos marinos</i>	
	Criptophycina (Lilly)
	ET 743 (Pharmamar)
<i>Inh. Farnesyl transferasa</i>	
	R11577 (Jansen)
	SCH 6636 (Schering)
	L778m123 (MSD)
	BMS 214662 (Bristol)
<i>Inh. Receptores (TKI) EGF</i>	
	ZD 1839 (Astra Zeneca)
	CP 358774 (Pzifer)
	CGP 59326 (Novartis)
<i>PDGF</i>	
	STI-571 (Novartis)
<i>VEGF</i>	
	SU 5416 (Sugen)
	CPG 79787 (Novartis)
<i>Análogos: Taxanos, platinos...</i>	

de Pluzanska y cols., en el brazo que incluye paclitaxel el tiempo a la progresión se sitúa en 8,3 meses vs 6,2 en el brazo de adriamicina/ciclofosfamida, objetivándose también diferencias significativas en los datos de supervivencia, 23 frente a 18,2 meses (11). No obstante estas diferencias no es posible objetivarlas en otros dos estudios comparativos (12, 13).

Por lo que respecta al docetaxel, en el estudio Nabholtz, la combinación de adriamicina-docetaxel se muestra superior a la

combinación de adriamicina-ciclofosfamida en cuanto a respuestas globales, 60 vs 47%, así como en cuanto en el tiempo a la progresión, 9,3 meses vs 8 meses, si bien este impacto aunque significativo sigue siendo modesto (14).

Otro fármaco que ha mostrado también actividad en este grupo de pacientes es la vinorelbina y que además presenta un buen perfil de toxicidad. Se encuentra en marcha también estudios en fase III en los cuales se enfrenta la combinación de vinorelbina con 5-Fluoruracilo frente a combinaciones que incluyen antraciclinas e incluso frente a taxanos (15).

Otro grupo importante de fármacos lo constituyen los antimetabolitos. Entre éstos la gemcitabina, un análogo de las purinas con un excelente perfil de toxicidad, ha mostrado actividad en monoterapia tanto en combinación para el carcinoma de mama y actualmente se encuentran en marcha múltiples estudios fase II que combinan esta droga junto a antraciclinas, taxanos y vinorelbina (16-18). La capecitabina ha mostrado también actividad en estas pacientes y recientes datos publicados objetivan un 20% de respuestas objetivas en pacientes previamente tratados con varias líneas, en carcinoma de mama metastásico. Pequeños estudios fase II randomizados frente a CMF y paclitaxel han confirmado su actividad y actualmente se están llevando a estudio fase II en combinación con otros fármacos (19, 20). Igualmente existen estudios en marcha que tratan de comprobar qué resultados se obtienen con la utilización de fármacos como los inhibidores de la topoisomerasa o el oxaliplatino si bien se encuentra todavía en fases más preliminares de evaluación (21-23) (Tabla II).

Importancia de la dosis en tratamiento quimioterápico

Es este uno de los aspectos más controvertidos en el tratamiento del carcinoma de mama, y son muchos los ensayos publicados al respecto. La importancia de la dosis en el

Tabla II. Nuevos agentes con actividad en CMM

Agente	Autor	Dosis Mg/m. ²	N	QT previa	Or %	TOX
Antrac Caelix	Ranson	45-60 C 3-4 s	64	CMF	31	S mano Pie. Mucositis
Idarrubicin	Campos	45 vo d1-3 C4s	120	Ady	37	Náusea
Losoxantrone	Calvert	50 C 3s	183	Sí/No	35	Neutropenia
Topotecan	Chang	1,5 d 1-5 C 3 s	14	0/1 reg	36	Neutropenia
Irinotecan	Taguchi	100 sem	65	Sí	23	Gastrointesti
Oxaliplatino	Piccart	130 C 3 s	14	Antrac	21	Neuropatía

tratamiento citotóxico se basa en las primeras hipótesis de Hryniuk y Bush en las que la intensidad de la dosis es un factor determinante de la actividad antitumoral (24). Desde entonces se han realizado estudios en los que se ha intentado aumentar la intensidad de la dosis bien usando dosis altas de quimioterapia con o sin soporte medular, a través de la administración de agentes únicos a la máxima dosis tolerada en forma secuencial, o bien disminuyendo los intervalos de administración de los fármacos (aumentando la densidad de dosis). Por lo que respecta a la utilización de intensidad de dosis mieloablativas con soporte de autotrasplante para el tratamiento del carcinoma de mama metastásico, si bien los primeros datos en cuanto a estudios no controlados fase II fueron esperanzadores, posteriores estudios fase III publicados en ASCO del pasado año, no han objetivado que esta estrategia sea superior al tratamiento estándar (25-27).

El segundo aspecto a considerar sería el testar la densidad de dosis con agentes sencillos en los cuales se intenta dar de forma secuencial cada uno de los agentes a la máxima dosis tolerada. En ese sentido también están en marcha varios estudios y la ventaja de esta combinación queda todavía

por determinar (28). Igualmente un tercer aspecto en cuanto a la intensidad de dosis sería la utilización de dosis estándar o moderadamente elevada de quimioterapia administrados con intervalos más cortos de tiempo (29-32). Este avance también se encuentra bajo investigación y necesita ser comprobada en estudios controlados.

De los datos disponibles hasta la actualidad se deduce que si bien es posible aumentar el índice de respuestas objetivas con el uso de pautas en las que la intensidad o la densidad de dosis es aumentada, esto no se traduce en un incremento significativo en cuanto a la supervivencia. Este aspecto, en sí mismo podría no ser determinante, pero sí podría ser importante para conseguir una importante citoreducción en situaciones de neoadyuvancia o si una vez alcanzada la máxima respuesta es posible añadir agentes biológicos que permitan un aumento del tiempo a la progresión y estabilización mantenidas de la enfermedad.

Individualización del tratamiento sistémico. Tratamientos biológicos

Tras la evaluación inicial del paciente con enfermedad metastásica que debe incluir el status hormonal, intervalo libre de enfermedad, carga tumoral y localización de las

metástasis, la valoración de marcadores moleculares puede constituir un factor predictivo de respuesta y determinar la resistencia o sensibilidad a un tratamiento particular.

Entre estos marcadores la determinación de c-erbB2, sobreexpresado en un 20 ó 25% de pacientes con carcinoma de mama (33), adquiere actualmente un creciente interés. Varios estudios efectuados en este sentido (si bien tan sólo dos adquieren un nivel II de evidencia acorde con los criterios de la Sociedad Americana de Oncología Médica, Tabla III) sugieren que podría existir cierto grado de hormonoresistencia en pacientes con c-erbB2 positivo (34-37). Este hecho tiene su correlación en pacientes con elevación de c-erbB2 circulante los cuales parecen tener menor posibilidades de respuesta al tratamiento hormonal (38, 39).

La inexistencia de estudios con nivel I de evidencia sin embargo nos debe hacer interpretar todavía con cautela estos resultados. De la misma forma los datos obtenidos en cuanto al valor predictivo de respuesta al tratamiento citotóxico en enfermedad metastásica, sólo dos estudios parecen relacionar ErbB2 positivo con mejor respuestas a CMF y taxanos (40, 41). Por otra parte, hay que señalar también que estos resultados difieren de lo objetivado en estudios en adyuvancia, en donde la expresión de Her2 podría indicar una

mayor sensibilidad al tratamiento con antraciclinas (42, 43).

Terapia con anticuerpos monoclonales

En el apartado del uso terapéutico del anticuerpo monoclonal anti-erbB2 (herceptín), este anticuerpo ha mostrado eficacia en estudios fase II con valores que oscilan desde un 11 a un 16% de respuestas globales en monoterapia y con una mediana de duración de la respuestas en torno a los 9 meses (44, 45). Quizá en este sentido es importante reseñar el estudio de Slamon y cols. En el cual se comprueba cómo la asociación del herceptín a una pauta de adriamicina/ciclofosfamida mejora los resultados en cuanto a respuestas globales y tiempo a la progresión, así como en su asociación con Taxanos mejorando también significativamente el índice de respuestas como el tiempo a la progresión (46).

Actualmente se están llevando a cabo estudios fase II y fase III de pautas de administración semanal de taxanos y otros fármacos en asociación con herceptín (47) cuyo bajo perfil de toxicidad permite el planteamiento de pautas prolongadas en el tiempo con el objetivo de mejorar el tiempo a la progresión.

Inhibidores de receptores tirosin-quinasa

Además del uso de anticuerpos antiHer2, otras dianas han sido identificadas dentro

Tabla III. Niveles de evidencia en estudios de marcadores predictivos

Nivel evidencia	Fuente	Tamaño	End point	Análisis estadístico
I	Ens. Prospectivo con det Valor predictivo de marcador como objetivo	Poder > 80%	OR o S (> 5 a. Seguimi desde rand)	Multivariante
II	Con valor predictivo de Marcador como 2.º objetivo	>200 pac por brazo de tto	OR o S (>3 a. Seguimi desde rand)	Multivariante
III	Con valor predictivo de Marcador como 2.º objetivo	<200	OR o S (<3 a. Seguimi desde rand)	Multivariante
IV	Con valor predictivo de Marcador como 2.º objetivo	Indefinido	OR o S (datos control)	Univariante
V	Indefinido	Indefinido	Indefinido	Indefinido

de la familia de los receptores tirosinquinasa. Entre éstos, aquellos fármacos dirigidos a la inhibición de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son quizás los que se encuentran en una fase de desarrollo más avanzado. El ZD 1839, un quinozolona de bajo peso molecular ha demostrado en estudios *in vitro* potente efecto inhibidor sobre la autofosforilación del receptor de tirosina quinasa y si bien se han completado los ensayos fase II principalmente en pacientes con carcinoma colorrectal, actualmente también se encuentran en su inicio estudios fase III en carcinoma de mama (48).

Inhibidores de la angiogénesis

El conocimiento de la necesidad de la neoangiogénesis para el desarrollo tumoral a dado lugar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a la inhibición de la neoangiogénesis. El desarrollo de nuevos fármacos en este campo se ha dirigido a los distintos pasos implicados en la angiogénesis bien sea inhibiendo células endoteliales, bloqueando a los activadores de la angiogénesis o actuando a través de la inhibición de metaloproteasas, entre otros. En pacientes con carcinoma de mama, si bien se han iniciado estudios fase I-II con SU 5416, una pequeña molécula que inhibe al receptor del VEGF Flk-1/KDR (49), y anticuerpos anti-VEGF, sólo se encuentran en fase III ensayos de asociación del ma-

rimastat y AG3340 con fármacos citotóxicos, ambos con efecto inhibitorio a nivel de las metaloproteasas (50, 51).

Otros agentes

Numerosos agentes entre los que se incluyen inhibidores de farnesil transferasa, inmunoterapia con vacunas antitumorales o células dendríticas, oligonucleótidos antisentido o incluso inhibidores de factores de transcripción se encuentran en distintas fases de desarrollo. Comentar por su peculiar mecanismo de acción el DPPE un antagonista del receptor intracelular de histamina y del que actualmente se ha iniciado un estudio fase III en asociación a adriamicina en pacientes con carcinoma de mama metastásico (52).

Para finalizar, el desarrollo de nuevos agentes biológicos junto a la optimización del tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama avanzado en el que los criterios de eficacia de los esquemas clásicos de quimioterapia (Tabla IV) se verían sustituidos por nuevos enfoques en los que predominaría el objetivo de prolongar el tiempo a la progresión a base de terapias mantenidas en el tiempo. ◀

P. Sánchez Rovira, A. Jaén, I. Porras, M.R. Dueñas, B. Medina, N. Mohedano, M. Fernández, A. Lozano. *Servicio Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén.*

Tabla IV. Propiedades de citotóxicos y agentes biológicos de relevancia clínica para CMMM

Propiedades	Citotóxicos	Agentes biológicos
Efecto antitumoral	Regresión regresión	Estabilización
Tiempo a respuesta	Corto	Corto/largo
Duración de respuesta	Corto	Largo
Esquema	Intermitente	Exposición continua
Monoterapia	Sí, si agente eficaz	Sí terapia mantenimiento
Administración	IV (oral)	Oral > sc > iv
Terapia combinada	Usada	Para investigar
Toxicidad	Alta	Moderada

Referencias bibliográficas

1. GREENBERG, P.A.; HORTOBAGYI, G.N.; SMITH, T.L. et al.: «Long term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer». *J Clin Oncol*, 1996; 14: 2197-205.
2. HORTOBAGYI, G.N.: «Treatment of breast cancer». *N Engl J Med*, 1998; 339: 974-84.
3. JONAT, W.; BUZDAR, A.; HOWELL, A. et al.: «Significantly improved survival with anastrozole compared with megestrol acetate in postmenopausal with advanced breast cancer: Updated results of two randomized trials». *Eur J Cancer*, 1997; 33 (8): S 145.
4. DOMBERNOWSKY, P.; SMITH, L.; FALKSON, G. et al.: «Letrozole, a new aromatase inhibitor for advanced breast cancer. Double blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate». *J Clin Oncol*, 1998; 16 (2): 453-61.
5. GERSHANOVIJCH, M.; CHAUDRI, H.A.; CAMPOS, D. et al.: «Letrozole a new oral aromatase inhibitor: Randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer». *Ann Oncol*, 1998; 9: 639-45.
6. KVINNSLAND, S.; ANKLER, G.; DIRIX, L. y et al.: «Antitumor efficacy of exemestane, a novel, irreversible, oral aromatase inhibitor in postmenopausal patients with metastatic breast cancer failing tamoxifen». *Br Cancer Res Treat*, 1997; 46: 55 (abstr).
7. NABOLTHZ, J.M.; BONNETERRE, J.; BUZDAR, A.U. et al.: «Preliminary results of two multicenter trials comparing the efficacy and tolerability of anastrozole and tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer». *Br Cancer Res Treat*, 1999; 57 (1): 27 (abstr).
8. PARIDAENS, R.; DIRIX, L.Y.; BEEEX, L. et al.: «Exemestane is active and well tolerated as first-line hormonal therapy of metastatic breast cancer patients. Results of a randomized phase II trial». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000; 19: 316 a.
9. DELMAS, P.D.; BJAMASON, N.H.; MITLAK, B.H. et al.: «Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women». *N Eng J Med*, 1997; 337:1641-7.
10. SLEDGE, G.W.; NEUBERG, D.; INGLE, J. et al.: «Phase III trial of doxorubicin versus paclitaxel versus doxorubicin + paclitaxel as first line therapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 2 a.
11. PLUZANSKA, A.; PIENKOWSKI, T.; JELIC, S. et al.: «Phase III multicenter trial comparing paclitaxel-doxorubicin vs 5FU-doxorubicin and cyclophosphamide as a first line treatment for patients with metastatic breast cancer». *Br Cancer Res Treat*, 1999; 57 (1): 21 (abstr).
12. LUCK, H.J.; THOMSEN, C.; UNTCH, M. et al.: «Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer. Epirubicin/paclitaxel vs epirubicin/cyclophosphamide. A study of the AGO Breast Cancer Group». *Proc Am Soc Oncol*, 2000; 19: 280 a.
13. BIGANZOLJ, L.; CUFER, T.; BRUNING, P. et al.: «Doxorubicin/Taxol versus doxorubicin/cyclophosphamide as first line chemotherapy in metastatic breast cancer. A phase III study». *Proc Am Soc Oncol*, 2000; 19: 282 a.
14. NABHOLTZ, J.M.; FALKSON, C.; CAMPOS, D. et al.: «Doxorubicin and docetaxel is superior to estándar doxorubicin and ciclophosphamide as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Randomized Phase III trial». *Br Cancer Res Treat*, 1999; 57 (1): 330 a.
15. MONNIER, A.; BONNETERRE, J.; ROCHE, H. et al.: «Phase III study: Taxotere versus 5-fluoruracil + vinorelbine in patients with metastatic breast cancer as second line of chemotherapy (preliminary results)». *Ann Oncol*, 1998; 9 (4): 580 a.
16. COLOMER, R.; LLOMBART, A.; LLEUCH, A. et al.: «Paclitaxel and gemcitabine administered every two weeks in advanced breast cancer: Preliminary results of a phase II trial». *Semin Oncol*, 2000; 27 (2): 20-4.
17. SÁNCHEZ-ROVIRA, P.; JAÉN, A.; GONZÁLEZ, E. et al.: «Biweekly gemcitabine-adriamycin-paclitaxel combination in metastatic breast cancer patients: Results from a Phase II study». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000; 19: 423 a.
18. MAVROUDIS, D.; MALAMOS, N.; ALEXOPOULOS, A. et al.: «Salvage chemotherapy in anthracycline pre-treated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: A multicenter phase II trial». *Ann Oncol*, 1999; 10: 211-5.
19. O. SHAUGHNESSY, J.; MOJSEYENCO, V.; BELL, D. et al.: «A randomized phase II study of capecitabine vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in women aged > 55 years». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 398 a.
20. MOJSEYENCO, V.O.; REILLY, S.M.; TALBOT, D.C. et al.: «A randomized phase II study of capecitabine vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy». *Ann Oncol*, 1998; 9 (4): 620.
21. GOLDSCHMIDT, E.; BONNETERRE, J.; FUMOLEAU, P. et al.: «A phase II study of topotecan as second line single agent therapy in patients with advanced breast cancer». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; 16: 598 a.
22. TAGUCHI, T.; TOMMAGA, T.; OGAWA, A. et al.: *A late phase II study of CPT - 11 in advanced breast cancer*. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21: 1017-24.
23. PICCART, M.J.; RAYMOND, E.; AAPRO, M. et al.: «Cytotoxic agents with activity in breast cancer patients previously exposed to anthracyclines: Current status and future perspectives». *Eur J Cancer*, 1995; 31 (7): 1-10.
24. HRYNIUK, W.M.; BUSH, H.: «The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer». *J Clin Oncol*, 1984; 2: 1281-8.
25. PETERS, W.P.; JONES, R.B.; VREDENBURG, J. et al.: «A large prospective, randomized trial of high dose combination alkylating agent (CPB) with autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin based induc-

- tion therapy». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996; 15: 149 a.
26. STADTMAUER, E.A.; O. NEILL, A.; GOLDSTEIN, U. et al.: «Phase III randomized trial of high dose chemotherapy and stem cell support Shows no difference in overall survival or severe toxicity compared to maintenance chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluoruracil for women with metastatic breast cancer who are responding to conventional chemotherapy. The Philadelphia Inter-group study». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999; 18: 1 a.
 27. LOTZ, J.P.; CURE, H.; JANVIER, M. et al.: «High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer: results of the French protocol PEGASE 04». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1999; 18: 43 a.
 28. HUDIS, C.; SEIDMAN, A.; BASELGA, J. et al.: «Sequential dose dense doxorubicin-paclitaxel and cyclophosphamide for preselectable high risk breast cancer: Feasibility and efficacy». *J Clin Oncol*, 1999; 17: 93-100.
 29. BONADONNA, G.; PANNUTI, F.; ROBUSTELLI DELLA CUNA, G. et al.: «Phase III study comparing standard dose FNC (fluoruracile-mitoxantrone-cyclophosphamide) vs dose intensive FNF + G-CSF vs time intensive FNF + G-CSF in advanced breast cancer patients: Preliminary results of the CSF-001 study». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; 16: 149.
 30. FOUNTZILAS, G.; ATHANASSIADES, A.; GIANNAKAKIS, T. et al.: «A randomized study of epirubicin monotherapy every four every two weeks in advanced breast cancer, A Hellenic Cooperative Oncology Study Group». *Ann Oncol*, 1997; 8: 1213-20.
 31. SEIDMAN, A.D.; HUDIS, C.A.; MCCAFFREY, J. et al.: «Dose dense therapy with paclitaxel via weekly 1-hour infusion: Preliminary experience in the treatment of metastatic breast cancer». *Semin Oncol*, 1997; 24 (17): 17-76.
 32. LOFFTLER, T.M.; FREUND, W.; DROGE, C. et al.: «Activity of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 435 a.
 33. STAMON, D.J.; GODOLPHIN, W.; JONES, L.A. et al.: «Studies of the HER-2/ neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer». *Science*, 1989. Science 244: 707-12.
 34. LEITZEL, K.; TERAMOTO, Y.; KONRAD, K. et al.: «Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer». *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1129-35.
 35. ELLEDGE, R.M.; GREEN, S.; CIOCCA, D. et al.: «Her-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor positive breast cancer: A Southwest Oncology Group study. Clin Cancer Res, 1998; 4: 7-12.
 36. GIAL, M.; ROACNA, R.; Ponzole, R. et al.: «Prognostic and predictive relevance of c-erb-B2 and ras expression in node positive and node negative breast cancer. Anticancer Res, 1994; 14: 1441-50.
 37. CARLOMAGNO, C.; PERRONE, F.; GALLO, C. et al.: «C-erb-B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary Lymph node metastases.» *J Clin Oncol*, 1996; 14: 2702-8.
 38. LEITZEL, K.; TERAMOTO, Y.; KONRAD, K. et al.: «Elevated serum c-erb- B2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer». *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1129-35.
 39. YAMAUCHI, H.; O. NEILL, A.; GELMAN, R. et al.: «Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein». *J Clin Oncol*, 1997; 15: 2518-25.
 40. BERNS, E.M.; FOEKENS, J.A.; VAN STAVEREN, I.L. et al.: «Oncogene amplification and prognosis in breast cancer. Relationship with systemic treatment». *Gene*, 1995; 159: 11-8.
 41. BASELGA, J.; SEIDMAN, A.D.; ROSEN, P.P. et al.: «Her2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer. Therapeutic implications». *Oncology*, 1997; 11: 43-8.
 42. THOR, A.D.; BERRY, D.A.; BUDMAN, D.R. et al.: «ErbB2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer». *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1346-60.
 43. PAIK, S.; BRYANT, J.; PARK, C. et al.: «ErbB2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer». *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1361-70.
 44. BASELGA, J.; TRIPATHY, D.; MENDELSON, J. et al.: «Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti185HER2 monoclonal antibody in patients with Her2/neu overexpressing metastatic breast cancer». *J Clin Oncol*, 1996; 14: 737-44.
 45. COBLEIGH, M.A.; VOGEL, C.L.; TRIPATHY, D. et al.: «Efficacy and safety of Herceptin as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 376 a.
 46. SLAMON, D.; LEYLAND-JONES, B.; SHAK, S. et al.: «Addition of Herceptin to first line chemotherapy for Her2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 377 a.
 47. FORNIER, M.; SEIDMAN, A.D.; ESTEVA, F.J. et al.: «Weekly Herceptin + 1 hour Taxol. Phase II study in Her2 overexpressing and non overexpressing metastatic breast cancer». *Proc Am Clin Soc Oncol*, 1999; 17: 126 a.
 48. STRAWN, L.M.; SHAWVER, L.K.: «Tyrosine Kinase in disease: overview of kinase inhibitors as therapeutic agents and current drugs in clinical». *Expert Opin Invest Drugs*, 1998; 7: 553-73.
 49. ROSEN, L.; MULAY, M.; MAYERS, A. et al.: «Phase I dose escalating trial of SU 5416 a novel angiogenesis inhibitor in patients with advanced malignances». *J Clin Oncol*, 1999; 18: 161 a.
 50. STEWARD, W.P.: «Marimastat. Current status of development». *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999; 43: S 56-60.
 51. D. OLIMPIO, J.; HANDE, K.; COLLIER, M. et al.: «Phase I study of the matrix metalloprotease inhibitor AG3340 in combination with paclitaxel and carboplatin for the treatment of patients with advanced solid tumors». *J Clin Oncol*, 1999; 18: 160 a.
 52. KHOO, K.; BRANDES, L.J.; REYNO, L. et al.: «Phase II trial of DPPE and doxorubicin chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. A NCIC study». *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17: 152 a.