

Az ifoszfamid szerepe az emlőrák kezelésében*

Dank Magdolna¹, Pádi Éva¹, Csepreghy Magdolna², Makó Ernő¹

¹Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

²Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Uzsoki Kórház, Budapest

Minden 7. nő megtapasztalja, mit is jelent az emlőrák. Külön kihívást jelent a magas rizikójú csoportba tartozók adjuváns, illetve a többszörösen előkezelt, áttétes nők palliatív kezelésének megtervezése. Az ifoszfamid hatásos tumorelleses szer, mely a magas rizikójú emlőrák adjuváns kezelésében, illetve a metasztatikus folyamat palliatív medikációjában egyaránt eredményes. A nagydózisú kemoterápiák kombinációjában is szerepel, és mint perifériás vér őssejt mobilizátort is egyre gyakrabban alkalmazzák, CD34⁺ mobilizáló képessége és együttes daganatgátló hatásossága kapcsán is. Kiemelendő, hogy az antraciklin és cyclophosphamid kezelése után is adható. *Magyar Onkológia 44:69–73, 2000.*

Breast cancer is the most frequent solid tumor in women. Predictive and prognostic factors play an important role in the treatment of this cancer. We focused on high risk and heavily pre-treated metastatic breast cancer patients, trying to find the best combination of cytotoxic drugs with high efficacy and low toxicity. Ifosfamide is chemically related to nitrogen mustard and is a synthetic analogue of cyclophosphamide. Ifosfamide has a wide range of antitumor activity. Since ifosfamide as monotherapy has introduced significant tumor reduction in 1st line chemotherapy for advanced breast cancer, some studies started with high-dose continuous infusion of ifosfamide, or combined with paclitaxel or vinorelbine. Patients with poor prognosis primary breast cancer treated with high-dose chemotherapy supported by peripheral blood progenitor cell (PBSC) transplantation have lower risk for local relapse and longer disease-free-survival. Ifosfamide working in the mobilization regimen has effective antitumor activity while mobilizing sufficient PBPCs in the majority of patients. In combination with other cytotoxics showed to be effective in high-dose protocols. *Dank M, Pádi É, Csepreghy M, Makó E. Role of Ifosfamide in the treatment of breast cancer. Hungarian Oncology 44:69–73, 2000.*



Bevezetés

Az emlőrákos beteg túlélése összefüggést mutat a betegség kiterjedtségével. 10 éves túlélés 65–80% azoknál, akiknél a folyamat az emlőre lokalizálódik (1,50,51), 35–65% azoknál, akiknek 1–3 nyirokcsomó-érintettségük van, 30–40% azoknál, akiknél 4–9 involvált lymphoglandula volt az axillában, és 15–30%, ha 10 vagy több nyirokcsomó-

móban alakult ki áttét (52–54). Áttétes emlőrákos nők átlagos túlélése körülbelül 2 év, és kezelése mellett 5 éves betegségmentes túlélésre 2–5 %-uk számíthat (55–58).

A prognosztikus tényezők és prediktív faktorok ismeretében jobban tudjuk tervezni a kezeléseket, ugyanakkor még mindig nagy kihívást jelent a magas rizikójú csoportba tartozók adjuváns, illetve a jó általános állapotú, de már számos kezelésen túlesett metasztatikus emlőrákban szenvedők palliatív kezelése.

A konvencionális kemoterápiák mellett az utóbbi időben intenzív kutatás alatt áll a nagy dózisú kemoterápia (HDKT) perifériás vérből vagy csontvelőből nyert őssejt-transzplantációval, a dózis-denz terápia, valamint dózisintenzifikálás (59).

* Az ASTA Medica Kft. által támogatott közlemény

Közlésre érkezett: 2000. március 1.

Elfogadva: 2000. március 28.

Levelezési cím: dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/a.

Az ifoszfamid farmakológiája

A cyclophosphamidot már több, mint 30 éve alkalmazták a klinikai gyakorlatban, számos kombináció tagjaként. Derivátumát, az ifoszfamidot (ifo), a 60-as évek közepén szintetizálták. Mindkét vegyület alkilező szer, mely a mustárnitrogén-analógok csoportjába tartozik. Az ifo a cyclophosphamidtól abban tér el, hogy a két diklóretil-csoport különböző N atomokhoz kapcsolódik. A DNS-molekulában létrejövő keresztkötések térbeli elhelyezkedése megváltozik, ami megmagyarázza a keresztrezisztencia részleges hiányát. A metabolizmus során képződik a hatásos metabolit, az N-mustár-izofoszfamid, és az urotoxicitásért felelős akrolein. Mesna együttes alkalmazása azonban uroprotektívot jelent. Az ifo és mesna együtt nagymértékben csökkenti a sejtekben a cisztein-, homocisztein- és glutation-koncentrációt, aminek következményeként az -SH csoportokhoz kötött rezisztencia károsodik. Ez a mechanizmus szerepet játszik nemcsak az alkilező szerekből, hanem az antraciklin-származékokból képződő szabadgyökök semlegesítésében is. A vegyület szöveti koncentrációját vizsgálva patkányban a máj, a vékonybél, a vesék tartalmazzák a legmagasabb koncentrációban, ezt követi a tüdő, a lép, a daganat, a vastagbél, a bőr, az agy és a csont. Az ifo metabolizmusát az 1. ábra mutatja be.

A vizsgálatok számos kombinációban alkalmazták, de optimális dózisa még nem egyértelműen meghatározott.

Ifoszfamid-tartalmú kombinációk hatása a humán daganatsejt-vonalakon

Mind az in vitro, mind pedig az in vivo vizsgálatok számos koncepcióval és metodikával próbálják megadni a leghatásosabb gyógyszerkombinációkat. A dózis-válasz görbék és a túlélés fontos kérdései a vizsgálatoknak. Steel és Peckham alkalmazta az *izobologramot* a kombinációk hatássosságának vizsgálatára. A módszer lényege, hogy szemilogaritmikus skálán tüntetik fel a 4-hydroxyperoxid ifoszfamid és a vizsgált másik vegyület dózis-válasz görbéit. Mint a 2. ábrán látható, a satírozott terület adja az additivitás, azaz hatásösszegződés sávját, mely alatt a szupra-additi-

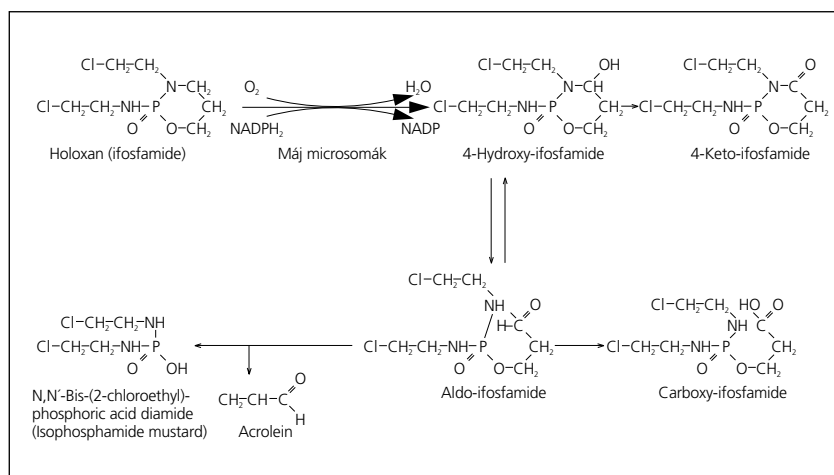
vitás, felett a szub-additivitás területe látható. Mind az ordinátán, mind pedig az abszcisszán az 1,0-hez rendelik azt a koncentrációt, mely 50%-os tumornövekedés-gátlást eredményez. Az ezen felüli terület képviseli a protektív hatást. Más-képpen fogalmazva a szupra-additív terület jelenti a szinergizmust, a szub-additív pedig azt, hogy az együttes hatásban negatív interakció is van, de minden esetben a mellékhatás-profil jobb, vagy megegyezik a monoterápia mellékhatásával. A protektív hatásnál a kombináció hatékonysága elmarad a monoterápiával szemben. A szub-additív és protektív interakciókat antagonizmusként is definiálhatjuk. Az MG-63 osteosarcoma és MOLT-3 T-sejtes leukémia sejtvonalakon a 4-hydroperoxid-ifoszfamid additívnak bizonyult bleomycin, cisplatin, cytarabin, doxorubicin, etopozid, 5-fluorouracil és mitomycin-C együttes adásával, de antagonista hatást fejtett ki, ha methotrexáttal kombinálták. Ez utóbbi megfigyelés alapján a klinikumban is kerülendő ezen két szer szimultán adása. Az izobologram alapján tehát elmondható, hogy a kombinációk eredményesebbek voltak, mint a monoterápia. Állatkísérletekben is szinergizmus igazolódott ifo, valamint cisplatin, cytarabin, 5-fluorouracil és vincristin kombinációjával (2,3,49).

Ifoszfamid-kezelés emlőrákban

Az ifo hatásának vizsgálata emlőrákban 1975-ben kezdődött. Először Schnitker és mtsa-i (4) számoltak be a szer hatásáról. 45 előzetes kemoterápiában részesült nőnél 68%-os válaszrátát találtak. Hofer-Janker (5) 12 CR-t talált 56 betege között. Később Leone és csapata (6) vinorelbinnel kombinálva első vonalbeli kezelésként 58%-os remissziós rátát írt le, Kiraz és társai (7) pedig ifo + etopozid kombinációval 23%-os objektív válaszrátát találtak. Az ifo-ról bizonyítást nyert, hogy önmagában adva megfelelő tumorcsökkenést eredményez elsővonalbeli kemoterápiaként előrehaladott emlőrákban (8-11). Bisagni és mtsai fázis II vizsgálatában az ifo hatásosnak bizonyult előkezelt – mind antracyklinnel, mind pedig cyclophosphamiddal – metasztatikus emlőrákban. A tanulmányban bólus kezelést követő folyamatos ifo-terápiát adtak, azon eredményeket figyelembe véve, hogy a frakcionált, avagy elnyújtott idejű kezelés effektívebb, mint az egyszeri infúziós medikáció. A CMF-előkezelést kapott, és ifo-ra objektív választ adó esetek alátámasztják, hogy a szernek nincs egyértelmű keresztrezisztenciája cyclophosphamiddal. A monoterápiaként adott ifo-nak nincs meghatározott dózisa, és a kombinációban való adása sem egyértelmű. Az elnyújtott hatóidő két okból is jelentős: egyfelől csökken a toxicitás, másfelől pedig a lassabban növekedő tumornál is hatásos lesz. Mindezek alapján az ifo egy közepesen magas dózisban hatásos áttétes emlőrákban (48).

A GETLAC fázis III vizsgálatban ifo + methotrexat és ifo + paclitaxel kombinációt vizsgálták áttétes emlőrákban. Az ORR 38% volt a methotrexat karon 10% CR-rel, és 48% a paclitaxel karon:

1. ábra. Az ifoszfamid metabolizmusa



itt 19% volt a CR (Cervellino és mtsai). Az ifo+vinorelbín hasonlóan effektív: előkezelt metasztatizáló emlőrákban 41%-os RR-ről és 27 hetes TTP-ről számoltak be Lobo és mtsai (12).

1989 és 1995 között Észak-Amerikában 5886 emlőrákos nőbeteg történt összejt-transzplantáció. Kezdetben a lokális kiterjedtség alig képezte a beavatkozás indikációját, de 1995-re már az esetek 50%-át ezen okból végezték el. Csökkent a diagnózis és transzplantáció közötti időintervallum is. 14%-ról 70%-ra nőtt a perifériás összejt alkalmazása a csontvelővel szemben. A kondicionáló protokollok minden esetben tartalmaztak ifo-t vagy cyclophosphamidot.

Az áttétes emlőrákos betegeknél, akik nagy dózisú kemoterápiát kapnak perifériás-vér összejt (PBSC) transzplantációval, fontos, hogy a mobilizáló kezelés megfelelő tumorelles hatással – ami legalább a stabil állapot megtartását jelenti – is rendelkezzen. A dózis-intenzív kemoterápia és autológ csontvelő- vagy PBSC-transzplantáció intenzív vizsgálódás tárgya. A kezelés igazi értékét a PFS (6) adja meg. Az ifo-ról bebizonyosodott, hogy szerepe van a PBSC mobilizálásában (13–19), és összevetve a cyclophosphamiddal, preklinikai vizsgálatok alapján több sejtvonalon hatásosabb tumorelles hatással bír (20, 21), emellett klinikai vizsgálatokból ismert az előrehaladott emlőrákban való hatékonysága (22–26).

Prince és mtsai (47) bebizonyították, hogy az ifo+doxorubicin, illetve ifo+paclitaxel kombinációk a többszörösen előkezelt, metasztatizáló, illetve lokálisan kiterjedt emlőrákban megfelelő CD34⁺ sejtet mobilizáltak a perifériás vérbe. A betegek 57%-ánál kaptak ORR-t és 19%-nál SD-t, miután nagy dózisú ifo+thiotepa+paclitaxel kezelést alkalmaztak PBSC szupportációval.

Az MTD-t meghatározó ifo toxicitás: renális tubuláris acidózis, encephalopathia, enterocolitis és mucositis, thiotepa toxicitás: mucositis, interstitialis pneumonitis, bőrkiütések voltak, demencia-szerű szindróma azonban nem jelentkezett. További vizsgálatra javasolt a 10g/m² ifo, 350mg/m² thiotepa és 175mg/m² paclitaxel kombináció (60).

A neoadjuváns kemoterápia esetén a patológiai CR a legjobb prediktor faktor a túlélést tekintve. Amennyiben a sebészi beavatkozás után perzisztáló tumor, avagy nyirokcsomó-pozitivitás áll fenn, ez elsődleges vagy másodlagos kemorezisztenciát jelenthet. Ezen esetekben a nem keresztrezisztens nagy dózisú kemoterápia lehet a választandó kezelési mód. Úgy tűnik, hogy a hagyományos kemoterápiával szemben az ifo kombinálva doxorubicinnel avagy paclitaxellel egyaránt hatásos, mint perifériás vér összejt mobilizátor, és daganatellenes terápia áttétes emlőtumor esetében. A mobilizációt követő HD-ICE és PBSC reinfúzió kedvezőbb eredményeket ad (27). Egy-egy után adott nagy dózisú ifo+epirubicin+carboplatin kezelés PBSC támogatással hatásos kezelés a magas rizikójú betegek adjuváns kezelésében.

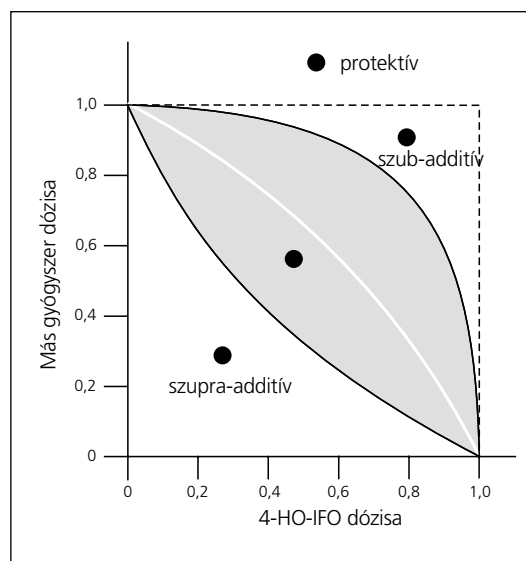
A 10, vagy annál több pozitív nyirokcsomó-érintettség esetén a konvencionális adjuváns ke-

zelés mellett nagy az esélye a terápia hatástalanságának. Mivel azonban az emlőrák kemoszintitívnek mondható, a dózisintenzitás növelésével – főleg mikrometasztázisok esetén, és a rezisztencia kialakulása előtt – eredményesebbek lehetünk (28–29). Peters számolt be először 85 rossz prognózisú betegéről, akiket 4 ciklus cyclophosphamid, doxorubicin, methotrexate terápiával kezelt, majd autológ csontvelő-transzplantációt alkalmazott a nagy dózisú cyclophosphamid+ cisplatin+carmustin kezelés mellé. A DFS 2,5 év volt, ez 72%: összevetve a történelmi kontroll 38 ill. 52%-ával, igen figyelemreméltó eredménynek mondható. A myeloablatív nagy dózisú monoterápia helyett a dóziseszkalált intenzifikáló kezelés csökkenti a kezelés okozta toxicitást. Az egynél több nagy dózisú terápia alkalmazását segíti a PBPC-mobilizáció, citokinnel támogatott kemoterápia után nyerve (30–33).

Az alkilálók, mint az ifo és cyclophosphamid hatásos konvencionális dózisban, és alkalmas dóziseszkalációra. Az antraciklinek szintén hatásosak, noha kardiotoxicitásuk figyelembe veendő (34). A carboplatin elsőrendű jelöltje a HD protokolloknak, dózislimitáló myelotoxikussága kivédhető a hemopoetikus összejt bejuttatásával (35). Bonadonna (61) szerint a CMF és DOX szekvenciális kemoterápia a konvencionális kezelés magas rizikójú emlőrák adjuváns kezelésében, 29%-os RFS-t eredményezve 10 év alatt. A jelen tanulmány alapján a DFS 77%, szemben a Bonadonna-vizsgálat 50%-ával. Természetesen hosszabb idejű követés szükséges a végleges eredmények megkapásához.

Korai myeloablatív adjuváns kemoterápia magas rizikójú emlőrák kezelésében

A posztoperatív dózisdependens kemoterápia eredményességéről vannak adataink (36). A dózisintenzifikáció áttétes emlőrákban megemelte a PR és CR arányát, de nem volt hatása a túlélésre (37–40). Ugyanakkor a dózisintenzifikációnak gátat szab a csontvelői toxicitás. Ennek kivédésére alkalmas a posztkemoterápiás perifériás vér vagy



2. ábra. Izoblogram

csontvelői őssejt-transzplantáció. Pilot vizsgálatok bizonyították, hogy a 10-nél több metasztatikus nyirokcsomó esetében a HD kemoterápia és őssejt transzplantáció az esemény-mentes túlélést megnöveli a történelmi kontrollhoz képest (41–44). Nem elhanyagolható szempont a betegkiválasztás. A HD kemoterápiát kapók fiatalabbnak és általános állapotuk is jobb, mint a standard kemoterápiával kezelték (45). Kérdés a korai kemoterápia intenzitása, és a nem keresztrezisztens kombinációk kiválasztása.

A sok pozitív nyirokcsomó a diagnózis felállításakor nem jelent kedvező prognózist. Csupán a betegek 20–30%-a betegségmentes 5–10 év után. Mindezen adatokból adódik a dózisintenzifikációs vizsgálatok szükségessége. Metasztatikus emlőrákban a konvencionális gyógyszer dózisintenzifikált alkalmazása 1,5–3-szorosára emelheti a CR arányát, de nem mutat szignifikáns hatást a túlélésre (37–40). Vannak azonban olyan fázis II vizsgálatok, melyek alacsony relapszus rátát találtak 2–5 évvel a kezeléseket befejezte után (41–44). A jelenlegi standard kemoterápiák lecserélése a HD kezelésekre még várat magára, hiszen lezárandó vizsgálatok futnak egyelőre (46).

Irodalom

- Fischer B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 312:665-673, 1985.
- Goldin A. Ifosfamide in experimental tumor systems. *Semin Oncol* 9:14-23, 1982
- Schabel FM, Trader MW, Laster WR, et al. Cis-dichloro-diammineplatinum(II): Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 63:1459-73, 1979
- Schnitker JN, Brock N, Burkert H, Fichtner E. Ifosfamide bei malignen Tumoren. *Arzneimittelforschung*, 26:1783-1793, 1976
- Hofer-Janker H, Sheef W, Guenther U. Erfahrungen mit der fraktionierten Ifosfamid Stosstherapie bei generalisierten malignen Tumoren. *Med Welt* 20:972-979, 1975
- Leone BA, Vallejo CT, Romero AO, et al. Ifosfamide and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:2993-2999, 1996
- Kiraz S, Baltali E, Guler N, et al. Ifosfamide and etoposide in previously treated patients with advanced breast cancer. *Tumori* 83:604-607, 1997
- Ahmann DL, Biseil HF, Hahn RG. Phase II clinical trial of isophosphamide(NSC-109724) in patients with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Rep* 6:861-865, 1974
- Brema F, Porcile GF, Parodi GC. Clinical Evaluation of isophosphamide in solid epithelial advanced tumor. *IRCS Med Sci Clin Pharmacol Ther* 5:122, 1997
- Goldin A. Ifosfamide in experimental tumor systems. *Semin Oncol* 4:14-23, 1982
- Sanchiz F, Milla A. High dose ifosfamide and mesna in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 26:S91-S92, 1990
- Oncology communication 3:3-4, 1999
- Brugger W, Bross KJ, Glatt M, et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 83:636-640, 1994
- Brugger W, Bross K, Frisch J, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by sequential administration of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following polychemotherapy with etoposide, ifosfamide and cisplatin. *Blood* 79:1193-2000, 1992
- Brugger W, Birken R, Bertz H, et al. Peripheral blood progenitor cells mobilized by chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor accelerate both neutrophil and platelet recovery after high-dose VP16, ifosfamide and cisplatin. *Br J Haematol* 84:402-407, 1993
- Socinski A, Elias A, Schipper L, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haemopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* ii:1194-1198, 1998
- Haas R, Schmid H, Hahn U, et al. Tandem high dose therapy with ifosfamide, epirubicin, carboplatin and peripheral blood stem cell support is an effective adjuvant treatment for high-risk primary breast cancer. *Eur J Cancer* 33:372-378, 1997
- Schulze R, Schulze M, Wischnik A, et al. Tumor cell contamination of peripheral stem cell transplants and bone marrow in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 19:1223-1228, 1997
- McQuacker IG, Haynes AP, Stainer C, et al. Stem cell mobilization in resistant or relapsed lymphoma: superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosfamide, etoposide and epirubicin compared to intermediate-dose cyclophosphamide. *Br J Haematol* 98:228-233, 1997
- Goldin A. Ifosfamide in experimental tumor systems. *Semin Oncol* 9(Suppl.1):14-23, 1982
- Berger DP, Fiebig HH, Winterhalter BR, et al. Preclinical phase II study of ifosfamide in human tumour xenografts in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 26:S7-S11, 1990
- Hortobagyi GN. Activity of ifosfamide in breast cancer. *Semin Oncol* 6(Suppl.12):36-42, 1992
- Millward M, Lind M, Gumbrell L, et al. Results of chemotherapy using ifosfamide with doxorubicin in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 29:271-277, 1994
- Lind M, Gumbrell L, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to deliver four cycles of ifosfamide and epirubicin every 14 days in women with advanced or metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 71:610-613, 1995
- Paridaens R, Focan C, Michel J, et al. Experience of the Belgian society of medical oncology with single administration 5g/m² ifosfamide with mesna as second- or third-line therapy in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 26(Suppl):S63-S65, 1990
- Overmeyer BA. Ifosfamide in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 23(Suppl.6):38-41, 1996
- Cocorocchio E, et al. Non-cross resistant regimens using high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide in adjuvant setting for anthracyclin resistant patients with high-risk breast cancer. *ASCO* 1999.
- Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2:1281-1288, 1984
- Harris AL, Hochhauser D. Mechanisms of multidrug resistance in cancer treatment. *Acta Oncol* 31:205-213, 1993
- Haas R, Möhle R, Frühauf S, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 83:3787-3794, 1994
- Shea TC, Mason JR, Storniolo AM, et al. Sequential cycles of high-dose carboplatin administered with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and repeated infusion of autologous peripheral blood progenitor cells: a novel and effective method for delivering multiple courses of dose-intensive therapy. *J Clin Oncol* 10:464-473, 1992
- Pettengell R, Woll PJ, Thatcher N, et al. Multicyclic, dose-intensive chemotherapy supported by sequential reinfusion of hematopoietic progenitors in whole blood. *J Clin Oncol* 13:148-156, 1995
- Broun ER, Sridhara R, Sledge SW, et al. Tandem autotransplantation for the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2050-2055, 1995

34. Jain KK, Casper ES, Geller NL. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 3:818-826, 1985
35. Elias AD, Ayash LJ, Eder JP, et al. A phase I study of high-dose ifosfamide and escalating doses of carboplatin with autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 9:320-327, 1991
36. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483-1496, 1990
37. Tannock IF, Boyd NF, Deboer G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 6:1377-1387, 1988
38. Hoogstraten B, George SL, Samal B, et al. Combination chemotherapy and adriamycin in patients with advanced breast cancer. *Cancer* 38:13-20, 1976.
39. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, et al. A comparison of two doses of adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 56:471-473, 1987
40. Focan C, Andrien J, Closon M, et al. Dose-response relationship of epirubicin-based first-line chemotherapy for advanced breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 11:1253-1263, 1993
41. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Growth factor-supported high-dose sequential (HDS) adjuvant chemotherapy in breast cancer with >10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:68a, 1992
42. De Graaf H, Willemse PHB, de Vries EGE, et al: Intensive chemotherapy with autologous bone marrow transfusion as primary treatment in women with breast cancer and more than five involved axillary lymph nodes. *Eur J Cancer* (30a):150-153, 1994
43. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1132-1143, 1993
44. Somlo G, Doroshow JH, Forman SJ, et al. High-dose cisplatin, etoposide and cyclophosphamide with autologous stem cell reinfusion in patients with responsive metastatic or high-risk primary breast cancer. *Cancer* 73:125-134, 1994
45. Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU, et al. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 15:3171-3177, 1997
46. Wörmann B, Meden H, Riggert J, et al: Early intensive and myeloablative adjuvant chemotherapy in women with high-risk breast cancer. *Anticancer Res* 18:2237-2242, 1998
47. Prince HM, Gardyn J, Millward MJ, et al. Ifosfamide in combination with paclitaxel or doxorubicin: regimens which effectively mobilize peripheral blood progenitor cells while demonstrating anti-tumor activity in patients with metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplantation* 23:427-435, 1999
48. Bisagni G, Boni C, Manenti AL, et al. Ifosfamide bolus followed by five days continuous infusion in extensively pretreated patients with advanced breast cancer: a phase II study. *Tumori* 84:659-661, 1998
49. Yazawa Y, Takagi T, Asakura S, et al. Effects of 4-hydroperoxy ifosfamide in combination with other anticancer agents on human cancer cell lines. *J Orthop Sci* 4:231-237, 1999
50. Fischer B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year result of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320:822-828, 1989
51. Veronesi U, Saccozi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 305:6-11, 1981
52. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170-1178, 1978
53. Fischer E, Sass R, Fischer B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant project for breast cancers (protocol no.4). *Cancer* 53:712-723, 1984
54. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 45:2917-2924, 1980
55. Clark G, Sledge GW, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: Relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 5:55-61, 1987
56. Mick R, Begg CB, Antman K, et al. Diverse prognosis in metastatic breast cancer. Who should be offered alternative initial therapies? *Breast Cancer Res Treat* 13:33-38, 1989
57. Henderson IC. Chemotherapy for advanced disease, in Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al. (eds): *Breast Diseases*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1987, pp 428-479
58. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Bodey GP, et al. High-dose induction chemotherapy of metastatic breast cancer in protected environment: A prospective randomized study. *J Clin Oncol* 5:178-184, 1987
59. Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 15:1870-1879, 1997
60. Prince HM, Millward MJ, Rischin D, et al. Repetitive high-dose therapy with ifosfamide, thiotepa and paclitaxel with peripheral blood progenitor cell and filgrastim support for metastatic and locally advanced breast cancer: Result of a phase I study. *Ann Oncol* 10:479-481, 1999
61. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 273:542-547, 1995

Rövidítések:

CR = komplett remisszió; ORR = objektív válaszáta; RFS = relapszusmentes túlélés; RR = válaszáta; TTP = progresszióig eltelt időtartam; PFS = progressziómentes túlélés; MTD = maximális tolerálható dózis; HD = nagy dózisz; HD-ICE = nagy dózisz ifoszfamid + carboplatin + etopozid; SD = stabil betegség; DFS = betegségmentes túlélés