

HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH HÓA TRỊ KẾT HỢP DOXORUBICIN VÀ PACLITAXEL TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

Nguyễn Văn Cầu¹, Phùng Phương¹ Hồ Xuân Dũng¹,
Nguyễn Thị Hồng Chuyên¹, Nguyễn Trần Thúc Huan¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và độc tính của hóa trị phối hợp doxorubicin và paclitaxel với nghi nhận nguy cơ gây độc tim của phối hợp này.

Đối tượng phương pháp: Mẫu nghiên cứu gồm 36 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến xa (IIIB-IV) hóa trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Đại học Y Dược Huế giai đoạn từ 6.2007 đến 4. 2013.

Kết quả: Độc tính huyết học mức độ IV gồm: giảm bạch cầu hạt (6%). Không có bệnh nhân sốt giảm bạch cầu. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ IV chỉ giới hạn ở rụng tóc (5,5%) và viêm miệng (2,8%). Các độc tính độ III bao gồm: giảm bạch cầu hạt (44%), giảm tiểu cầu (8%), thiếu máu (6%), rụng tóc 77%, bệnh thần kinh ngoại vi (2,8%), viêm miệng (12%), buồn nôn và nôn (2,8%), đau cơ/khớp (5,5%). Không xảy ra độc tim độ III, IV. Có 4 bệnh nhân độc tim độ II với phân suất tổng máu thất trái giảm trên 20% nhưng hồi phục trong vòng 3 tuần.

Có 35 bệnh nhân đánh giá đáp ứng, 4 bệnh nhân (12%) đáp ứng hoàn toàn, 22 bệnh nhân (62%) đáp ứng một phần, 8 bệnh nhân (23%) bệnh không thay đổi và 1 bệnh nhân (3%) bệnh tiến triển. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị là 74% (95% CI, 62-88). Thời gian sống thêm khác nhau có ý nghĩa giữa 2 nhóm có và không có hóa trị hỗ trợ anthracycline trước khi nhận hóa trị phác đồ doxorubicin-paclitaxel ($p < 0,01$).

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu xác nhận sự kết hợp hóa trị doxorubicin và paclitaxel trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn IIIB-IV là một phối hợp có hiệu quả và dung nạp độc tính ở mức chấp nhận được. Tuy nhiên theo dõi phân suất tổng máu thất trái là được khuyến cáo. Hiệu quả của hóa trị kết hợp doxorubicin-paclitaxel là thấp hơn ở nhóm bệnh nhân đã nhận hóa trị hỗ trợ có anthracycline trước đó.

Từ khóa: Độc tính, phối hợp doxorubicin và paclitaxel.

ABSTRACT

EFFICACY AND TOXICITY OF COMBINATION: DOXORUBICIN AND PACLITAXEL IN ADVANCED BREAST CANCER

Nguyen Van Cau¹, Phung Phuong¹ Ho Xuan Dung¹,
Nguyen Thi Hong Chuyen¹, Nguyen Tran Thuc Huan¹

Objective: To evaluate efficacy and toxicity of doxorubicin and paclitaxel in treatment of 36 patients with advanced breast cancer.

Methods: Study designed in Oncology Department of Hue University of Medicine and Pharmacy. Doxorubicin 50mg/m² IV bolus followed by paclitaxel 175mg/m² to 200mg/m² was administered every 21

1. Bộ môn- Khoa Ung Bướu, Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (received): 10/7/2013; Ngày phản biện (revised): 16/12/2013;
Ngày đăng bài (Accepted): 18/12/2013
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Cầu
- Email: nguyenvancau2009@gmail.com

days for maximum 9 cycles in 36 patients, 24 patients had received prior adjuvant chemotherapy. Monitoring of cardiac function (Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF) and total doxorubicin accumulative dose were included in this study.

Results: Grade IV hematological toxicities were neutropenia (6%) with no patient developed neutropenic fever. Non-hematological toxicities at grade IV were limited to alopecia (5.5%) and mucositis (2.8%). Grade III of toxicities were neutropenia (44%), thrombocytopenia (8%), anemia (6%), alopecia (77%), peripheral neuropathy (2.8%), mucositis (12%), nausea and vomiting (2.8%), arthralgia/myalgia (5.5%). No clinical cardiotoxicity (grade III-IV) occurred. Four patients (12%) who showed a decrease of LVEF of greater than 20% during therapy but recovered within 3 weeks with no additional treatment. Of 35 patients are assessable for response, 4 patients (12%) were complete remission, 22 patients (62%) partial remission, 8 patients (23%) stable disease and disease progression is only one patients (3%). Overall response rate being 74% (95% CI, 62-88). Survival time was poorer in cases with prior adjuvant anthracycline therapy than those without adjuvant anthracycline ($P < 0.01$).

Conclusion. Our results confirm the combination of doxorubicin and paclitaxel is effective in treatment of advanced breast cancer, and this regimen is well tolerated. No symptoms of cardiotoxicity was observed on cardiac monitoring.

Key words: Toxicity, doxorubicin and paclitaxel in combination.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư vú giai đoạn IIIB-IV vẫn còn phổ biến hơn các nước khác do chưa có phương pháp sàng lọc và phát hiện sớm một cách có hệ thống [1]. Ở các giai đoạn tiến xa khi phẫu thuật không thể thực hiện triệt để thì hóa trị hệ thống là một chọn lựa hợp lý. Ở giai đoạn di căn, ung thư vú là bệnh không thể chữa khỏi nhưng mục đích điều trị chính là làm tăng đáp ứng khách quan, giảm gánh nặng bệnh cải thiện thời gian và chất lượng sống thêm cho người bệnh [2]. Nhiều nỗ lực hóa trị phối hợp đã được nghiên cứu nhưng đa số phác đồ dựa vào hóa chất nhóm anthracycline bao gồm doxorubicin và epirubicin với đáp ứng khách quan đã được báo cáo đạt từ 40% đến 70% các trường hợp. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn còn thấp từ 5% đến 15% và thời gian tái bệnh ngắn thường từ 6 đến 12 tháng [3].

Paclitaxel là một hóa chất độc tế bào thông qua cơ chế ổn định vi ống của thoi vô sắc trong pha phân bào nên làm ngừng pha phân bào của chu kỳ tế bào và làm chết tế bào ung thư. Ngoài ra, paclitaxel cũng gây ra chết tế bào thông qua cơ chế chết tế bào theo chương trình [4]. Ở giai đoạn ung thư vú tiến xa, điều trị đơn

chất paclitaxel đã chứng tỏ có hiệu quả ở những bệnh nhân chưa điều trị paclitaxel trước đây [5]. Phối hợp thuốc độc tế bào anthracycline và taxane (paclitaxel, docetaxel) là phối hợp hóa trị phổ biến cho ung thư vú giai đoạn tiến xa ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới. Tỷ lệ đáp ứng đã được báo cáo lên đến 83% và 94% trong 2 nghiên cứu của columpus và OH [6] tuy nhiên người ta cũng quan sát thấy khả năng gây độc tim có triệu chứng do phối hợp này cũng khá cao lên đến 18 đến 20%. Nguy cơ độc tim do tổng liều tích lũy của anthracyclines và một phần do phối hợp thêm paclitaxel [7]. Vậy bước đầu chúng tôi thực hiện nghiên cứu này tại cơ sở điều trị ung thư của Trường Đại học Y Dược Huế với mục tiêu:

1. Đánh giá đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu
2. Xác nhận hiệu quả và khả năng gây độc tính, đặc biệt độc tính tim mạch gây ra do phối hợp này.

II. BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận bệnh

1. Tuổi 25 – 75
2. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú

3. Giai đoạn IIIB-IV
4. Chỉ số hoạt động thể lực ECOG Eastern Cooperative Oncology Group 0-2
5. Không có các bệnh mạn tính kèm và chức năng tạo máu, gan thận bình thường
6. Không có tiền sử bệnh tim, Phân suất tổng máu thất trái LVEF>50%
7. Điều trị nội tiết ung thư vú trước đây được chấp nhận nếu ngưng 1 tháng trước điều trị
8. Hóa trị hỗ trợ được chấp nhận nếu ngưng điều trị >12 tháng với liều tích lũy doxorubicin <300mg/m². Không nhận vào Bn đã hóa trị hỗ trợ với paclitaxel

Tiêu chuẩn loại trừ

1. Liều doxorubicin hóa trị hỗ trợ đã nhận >350mg/m²
2. Đã nhận điều trị paclitaxel trước đó
3. Xuất hiện suy tim lâm sàng
4. Di căn não

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương tiện nghiên cứu

- Đánh giá tái bệnh hoặc di căn bằng chụp CT phổi, X quang xương, siêu âm bụng mỗi 2 chu kỳ hóa trị
- Đánh giá chức năng tim (LVEF) bằng siêu âm tim 2 chiều mỗi 3 chu kỳ hóa trị.
- Xét nghiệm công thức máu ngày thứ 14 sau hóa trị để phát hiện mức độc tính thấp nhất. Đánh giá độc tính hệ tạo máu và ngoài hệ tạo máu mỗi 21 ngày

III. KẾT QUẢ

Từ 6.2007 đến 4. 2013, 36 Bn ung thư vú giai đoạn tiến xa (IIIB-IV) hóa trị tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Đại học Y Dược Huế.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân (n=36)

Đặc điểm lâm sàng	n (%)
Tuổi trung bình (năm)	54 (31-75)
Chỉ số ECOG:	
0	22 (61%)
1	12 (33%)
2	2 (6%)
Giai đoạn	
Tái bệnh	17 (47,2%)
Di căn từ đầu	19 (52,8%)

Phác đồ điều trị: mỗi chu kỳ chuyển ngày thứ nhất gồm doxorubicin 50mg/m² TM nhanh theo sau bởi paclitaxel 175mg/m² TM 3 giờ. Chu kỳ sau lặp lại mỗi 21 ngày. Thuốc dự phòng tăng phản ứng gồm: diphenhydramin 50mg TB, dexamethason 20mg TM, ranitidin 50mg TM 30 phút trước hóa trị paclitaxel. Dự phòng nôn bằng ondansetron liều 24mg đến 32mg/ngày. Nếu Bn hóa trị lần đầu, liệu trình điều trị 9 chu kỳ. Tổng liều tích lũy doxorubicin là 500mg/m² được tính gộp với những lần hóa trị hỗ trợ trước. Ngưng điều trị nếu bạch cầu đa nhân trung tính <1.5x10⁹/L và tiểu cầu <100x10⁹/L.

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST cho ung thư đặc.

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn của WHO, độc tim được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính phổ biến:

- Độ I: không triệu chứng, LVEF giảm ít hơn 20%
- Độ II: không triệu chứng, LVEF giảm nhiều hơn 20%
- Độ III: Suy tim sung huyết nhẹ còn đáp ứng với điều trị
- Độ IV: Suy tim sung huyết không hồi phục

Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS phiên bản 19, đường cong Kaplan-Meier tính toán thời gian sống thêm, test log rank sử dụng để so sánh 2 biến.

Hóa trị hỗ trợ	12 (61%)
Không có hóa trị hỗ trợ	6 (16,6%)
Hóa trị hỗ trợ không có Anthracycline	18 (50%)
Hóa trị hỗ trợ có Anthracycline	
Vị trí tái bệnh	9 (25%)
Hạch thượng đòn	3 (8,4%)
Da	9 (25%)
Phổi	7 (19%)
Gan	6 (16,6%)
Xương	2 (5,5%)
Khác	

Bảng 2. Độc tính huyết học ngày thứ 21 mỗi chu kỳ

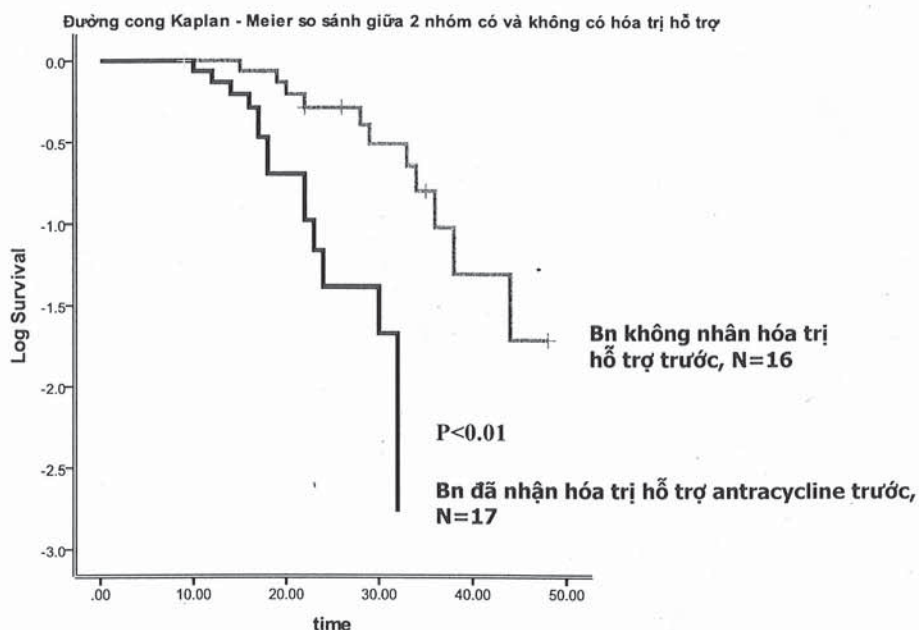
Mức độc tính theo WHO					
Độc tính	0 (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Ngày thứ 21					
Giảm bạch cầu	20 (55%)	9 (25%)	3 (8%)	3 (8%)	1 (4%)
Thiếu máu	21 (58%)	9 (25%)	4 (11%)	2 (6%)	0
Giảm tiểu cầu	19 (53%)	5 (14%)	10 (36%)	2 (6%)	0
Mức thấp nhất					
Giảm bạch cầu	6 (17%)	4 (11%)	8 (22%)	16 (44%)	2 (6%)
Sốt giảm bạch cầu	34 (94%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0
Thiếu máu	14 (38%)	16 (44%)	4 (12%)	2 (6%)	0
Giảm tiểu cầu	28 (76%)	4 (12%)	3 (8%)	1 (4%)	0

Bảng 3. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Mức độc tính theo WHO (n=36)					
Độc tính	0 (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Rụng tóc	0	2 (5,5%)	4 (12%)	28 (77%)	2 (5,5%)
Bệnh thần kinh ngoại vi	6 (17,2%)	19 (52%)	10 (27%)	1 (2,8%)	0
Viêm miệng	19 (52%)	7 (19%)	5 (14,2%)	4 (12%)	1 (2,8%)
Buồn nôn và nôn	16 (44%)	15 (41,2%)	4 (12%)	1 (2,8%)	0
Đau xương-khớp	12 (32,5%)	18 (50%)	4 (12%)	2 (5,5%)	0
Tiêu chảy	20 (55,5%)	12 (32,5%)	4 (12%)	0	0
Độc tim*	20 (55,5%)	11 (30,3%)	5 (14,2%)	0	0
* Phân độ theo tiêu chuẩn độc tính phổ biến					

Bảng 4. Đáp ứng với điều trị

Điều trị	n	Bệnh tiến triển	Bệnh ổn định	Đáp ứng một phần	Đáp ứng hoàn toàn
Số Bn đánh giá đáp ứng	35	1 (3%)	8 (23%)	22 (62%)	4 (12%)
Không hóa trị hỗ trợ trước	16	0	4 (25%)	9 (56%)	3 (19%)
Có hóa trị hỗ trợ không có anthracycline	2	0	1 (50%)	1 (50%)	0
Có hóa trị hỗ trợ có anthracycline	17	2 (12%)	5 (29%)	7 (42%)	3 (17%)
Giai đoạn					
Tái bệnh sau hóa trị hỗ trợ	22	2 (9%)	3 (14%)	12 (55%)	5 (22%)
Di căn từ đầu	13				
Vị trí di căn					
≤ 2	28	1 (4%)	7 (25%)	15 (54%)	5 (17%)
> 2	7	1 (14%)	2 (28%)	3 (44%)	1 (14%)
Liều paclitaxel					
175 mg/m ²	22	2 (9%)	1 (4,5%)	13 (59%)	6 (17,5%)
200 mg/m ²	13	0	2 (16%)	7 (54%)	4 (30%)



Hình 1. Sống thêm giữa 2 nhóm đã nhận hóa trị hỗ trợ anthracycline và không nhận hóa trị hỗ trợ trước khác nhau có ý nghĩa ($p<0,01$). Nhóm BN chưa nhận hóa trị hỗ trợ trước có kết quả sống thêm kéo dài hơn có ý nghĩa so với nhóm BN đã được hóa trị hỗ trợ trước khi nhận hóa trị doxorubicin-paclitaxel.

IV. BÀN LUẬN

Paclitaxel và doxorubicin là hai thuốc độc tế bào có hoạt tính cao nhất điều trị ung thư vú giai đoạn di căn phổ biến ở Việt Nam. Sự kết hợp 2 thuốc này cũng cho thấy có hiệu quả điều trị tốt cho bệnh

nhân ung thư vú giai đoạn tiến xa [8]. Tuy nhiên độc tính do sự kết hợp này, đặc biệt là độc tim là một trở ngại điều trị lớn và một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ độc tim có thể lên đến 20% [8]. Hiệu quả điều trị ung thư vú của phối hợp này đã được

chúng mình qua nhiều nghiên cứu nhưng làm sao tối thiểu độc tính, đặc biệt độc tính trên tim là vấn đề mà chúng tôi xem xét trong nghiên cứu này. Vậy trong nghiên cứu này để tối thiểu độc tính do doxorubicin gây ra chúng tôi thực hiện chuyển TM nhanh doxorubicin trong vòng 5 phút trên Bn có chức năng tim bình thường. Tiếp sau là chuyển paclitaxel trong vòng 3 giờ. Liều doxorubicin trong nghiên cứu này là thấp hơn so với một số tác giả khác [9]. Không có BN nào có triệu chứng lâm sàng bị suy tim sung huyết. Phân suất tổng máu thất trái (LVEF) giảm hơn 12% xảy ra trên 16 BN (35,5%) BN trong quá trình điều trị và đã ngừng doxorubicin trên nhóm BN này để tránh một suy tim sung huyết có biểu hiện triệu chứng có thể xảy ra và những BN bị giảm LVEF đã được hồi phục hoàn toàn với trị số LVEF kiểm tra sau đó $> 50\%$ và kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Martin M [10]. Theo tác giả Valagussa P [11] thuộc nhóm nghiên cứu Milan cho thấy dù liều doxorubicin ở mức 360mg/m^2 thì nguy cơ độc tim của kết hợp doxorubicin và paclitaxel là có thể chấp nhận được và độc tính cũng tương tự điều trị đơn chất doxorubicin hoặc cũng tương tự với kết hợp với hóa chất không thuộc nhóm taxanes. Tuy nhiên, liều doxorubicin trong nghiên cứu của chúng tôi ngang mức liều 50mg/m^2 thấp hơn nghiên cứu của các tác giả khác (60mg/m^2) cũng góp phần giải thích tại sao nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ suy tim sung huyết thấp hơn và không có BN bị suy tim sung huyết độ IV.

Độc tính ngoài hệ tim mạch trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của các tác giả trước đây trên cùng kết hợp này. Giảm BC là biến chứng phổ biến nguy hiểm phổ biến nhưng đã được hồi phục trên hầu hết BN. Giảm BC độ IV tại thời điểm thấp nhất nhưng chỉ có 2% kéo dài đến ngày thứ 21 của chu kỳ hóa trị và 11 BN (29,8%) bị biến chứng thần kinh ngoại độ II-III vì mà chủ yếu tê đầu chi, ngay cả khi liều paclitaxel tăng lên 200mg/m^2 thì độc tính thần kinh ngoại biên

cũng tăng lên nhưng tất cả đã hồi phục sau khi ngưng hóa trị từ 4-8 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi không dùng thuốc kích thích bạch cầu hạt G-CSF.

Về mặt đáp ứng điều trị, chúng tôi theo dõi được 35 BN (97%) và kết quả bước đầu đã cho thấy phối hợp này đạt được kỳ vọng trên ung thư vú giai đoạn tiến xa khi so với nghiên cứu của các tác giả trước đây. Trên 80% BN có đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, cũng do chú trọng đến chất lượng sống BN bị ảnh hưởng bởi do độc tính do hóa trị mà chủ yếu là độc tim nên thiết kế nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại ở chu kỳ thứ 9, trong lúc nhiều nghiên cứu của các tác giả khác có thể lên đến 10-11 chu kỳ với tổng liều tích lũy doxorubicin lên đến 550mg/m^2 đa cơ thể nên hiệu quả kháng u của các phối hợp của họ cao hơn [12], [13]. Thời gian theo dõi chúng tôi là 3 năm cũng đủ để đánh giá thời gian tiến triển bệnh của Bn ung thư vú giai đoạn tiến xa. Thời gian theo dõi trung bình là 44 tháng (95% CI, 9 – 64 tháng). Phân tích thời gian sống bằng phương pháp Kaplan-Meier (hình 1) so sánh giữa 2 nhóm đã nhận và chưa nhận hóa trị hỗ trợ trước có anthracycline, chúng tôi thấy rằng sống thêm ở nhóm đã nhận hóa trị hỗ trợ anthracycline trước đây là xấu hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa nhận hóa trị hỗ trợ ($p < 0,01$).

Tuy nhiên, do mẫu nghiên cứu còn nhỏ, thiết kế nghiên cứu này chưa bao trùm toàn bộ các vấn đề khác ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu như đánh giá xảy ra kháng doxorubicin trong quá trình điều trị, số lượng và vị trí di căn xa, số hạch nách di căn, giai đoạn bệnh lúc mới chẩn đoán nên kết quả trong nghiên cứu này chủ yếu nhờ vào tổng liều hóa trị doxorubicin và khoảng liều paclitaxel cũng như độc tính hóa trị giảm do chuyển nhanh doxorubicin. Vì vậy nghiên cứu cần được tiếp tục thực hiện đến mức liều doxorubicin cao hơn với mẫu nghiên cứu lớn hơn thì việc đánh giá hiệu quả mới thực sự thuyết phục.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu xác nhận sự kết hợp hóa trị doxorubicin và paclitaxel trên Bn ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn IIIB-IV là một phối hợp có hiệu quả và dung

nạp độc tính ở mức chấp nhận được. Theo dõi phân suất tổng máu thất trái là được khuyến cáo khi sử dụng phối hợp này. Hiệu quả của hóa trị kết hợp là thấp hơn ở nhóm Bn đã nhận hóa trị hỗ trợ có anthracycline.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh (2012), "Thông kê ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Xuất độ và xu hướng ung thư từ 2006 đến 2010", *Tạp chí Ung thư Học Việt Nam*, 4, tr. 19-28.
2. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (1997), *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp. 1557-616.
3. Honig SF, *Treatment of metastatic disease*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, pp. 669-734.
4. Edward Chu, Vincent T. Devita (2013), *Cancer chemotherapy Drug Manual*, pp. 303-307.
5. Clemons M, Leahy M, Valle J, Jayson G, Ranson M, Howell A (1997), "Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the taxanes", *Eur J Cancer*, 33, pp. 2183-93.
6. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Paaske T, Vittrup Jensen B, et al (1996), "Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic", *Ann Oncol*, 7, pp. 687-93.
7. Gianni L, Vigano L, Locatelli A, Capri G, Giani A, Tarenzi E, et al (1997), "Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer", *J Clin Oncol*, 15, pp. 1906-15.
8. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Paaske T, Vittrup Jensen B, et al (1996), "Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic", *Ann Oncol*, 7, pp. 687-93.
9. Gianni L, Munzone E, et al. (1995), "Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study", *J Clin Oncol*, 13, pp. 2688-99.
10. Martín M, Lluch A, Ojeda B, et al. (1997), "Paclitaxel plus doxorubicin in metastatic breast cancer: preliminary analysis of cardiotoxicity", *Semin Oncol*; 24(Suppl 17), pp. 26-30.
11. Valagussa P, Gianni L, Capri G, Tarenzi E, Villani F, Bonadonna G. (1998), "Three-year follow-up in women with metastatic breast cancer after bolus doxorubicin and paclitaxel infused over 3 hours [meeting abstract]", *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17, pp. 429.
12. Frassinetti GL, Zoli W et al. (1996), "The sequential administration of combined doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer", *Semin Oncol*, 23(Suppl 12), pp. 22-8.
13. Pazos C, Mickiewicz E, et al. (1999), "Phase II of doxorubicin/taxol in metastatic breast cancer", *Breast Cancer Res Treat*, 55, pp. 91-6.