

A Phase II Study of Gemcitabine Monotherapy in Breast Cancer Patients Refractory to Anthracycline and Taxane

Jun Yong Park, M.D.¹, Chul Kim, M.D.^{1,2,3}, Joo Hyuk Sohn, M.D.^{1,2,3,4}, Yong Tae Kim, M.D.^{1,2,3,4}, Sun Young Rha, M.D., Ph.D.^{2,3,4}, Woo Ick Jang, M.D., Ph.D.⁵, Gwi Eon Kim, M.D., Ph.D.^{2,3,4} and Hyun Cheol Chung, M.D., Ph.D.^{1,2,3,4}

Departments of ¹Internal Medicine, ²Yonsei Cancer Center, ³Cancer Metastasis Research Center, ⁴Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, ⁵Lilly Korea Ltd., Seoul, Korea

Purpose: We performed a phase II trial to evaluate the efficacy and the safety of gemcitabine monotherapy, a pyrimidine antimetabolite, in patients, who had previously failed anthracycline and taxane-based chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer.

Materials and Methods: Twenty-one patients with metastatic breast cancer, which was unresponsive to previous chemotherapy, were entered into this study. Gemcitabine was administered at 850 mg/m², as a 60-minute intravenous infusion on days 1, 8 and 15. This regimen was repeated every 28 days with G-CSF support, but without dose reduction.

Results: Objective responses were seen in 6 of the 20 patients who were able to be evaluated (1 complete response and 5 partial responses), with an objective response rate of 30%. The median time to progression

was 5 (1~20) months, and the median overall survival duration was 11 (2~21) months. The actual dose intensity was 566.7 mg/m²/wk (range; 340~637.5 mg/m²/wk) and the relative dose intensity was 0.89 (range; 0.40~1.00). Toxicity was mainly hematological. Toxicities included: grade 3 neutropenia in 20% and anemia in 5%. Grades 3 and 4 thrombocytopenia occurred in 15% of the patients.

Conclusion: Gemcitabine monotherapy is an effective and safe treatment for refractory breast cancer patients heavily treated with the anthracycline and taxane-based regimen. (*Cancer Research and Treatment 2002;34:274-279*)

Key Words: Metastatic breast neoplasm, Chemotherapy, Gemcitabine

서 론

유방암은 1940년대부터 그 발생빈도가 점차 증가하여 미국의 통계에 의하면 전체 여성암 중 약 30%를 차지하는 가장 빈도가 높은 악성종양으로, 40세에서 55세까지 여성에서의 가장 중요한 사망 원인이다(1). 우리 나라에서도 경제 성장에 따른 생활 양식의 변화와 함께, 의학지식의 향상과 유방암에 대한 관심의 증가로 정기검진과 자가진단을 시행함에 따라 유방암의 진단이 꾸준히 증가하고 있다. 2000년 한국중양암등록 사업 연례 보고서에 따르면 우리 나라 암

발생 빈도의 5위(6.4%)를 차지하며, 전체 여성암의 14.1%를 차지하여, 위암에 이어 두번째로 많은 암으로 보고되고 있다(2).

유방암 환자의 약 10%에서는 진단 당시 이미 타장기의 전이가 발견되며(3), 유방암 수술 후 액와 림프절 전이가 있었던 경우에는 75%에서, 림프절 전이가 없다 하더라도 약 25~30%에서 10년 내에 재발되거나 전이성 병변이 나타나며, 이들 중 대부분은 이로 인하여 사망하게 된다(4,5). 이러한 진행성 또는 전이성 유방암에서는 항암약물요법 또는 호르몬요법과 같은 고식적인 치료로는 완치가 거의 불가능하여 2년 정도 생존하게 된다. 따라서 이들에 대한 치료의 목적은 암의 진행을 늦춰 생존기간을 연장시키거나, 증상을 호전시키는 것이다. 유방암에서 사용되는 항암제는 20여종으로 일반적으로 단독 항암약물요법으로 치료 시에는 반응률이 20~50% 정도이며(6~8), 완전관해는 드물고 관해 지속기간도 짧다(9). 이와 같이 진행성 또는 전이성 유방암에서 기존의 항암치료의 성적이 저조하므로 치료반응을 최대화하고 독성을 최소화할 수 있는 방법이 꾸준히 모색

Correspondence: Hyun Cheol Chung, Yonsei Cancer Center, Cancer Metastasis Research Center, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. (Tel) 02-361-7623, (Fax) 02-393-3652, (E-mail) unchung8@yumc.yonsei.ac.kr

Received July 8, 2002, Accepted August 8, 2002

This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF) through the Cancer Metastasis Research Center (CMRC) at Yonsei University College of Medicine.

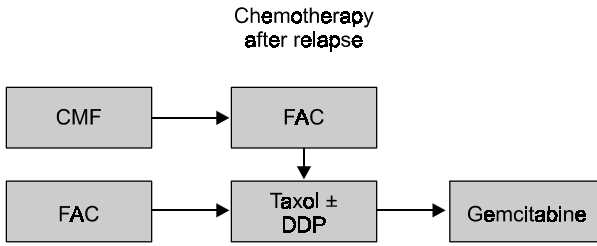


Fig. 1. Chemotherapy algorithm.

되고 있다.

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine;dFdC)은 Ara-C와 구조적으로 유사한 새로운 nucleoside analogue로, 세포 내에서 deoxycytidine kinase에 의해 인산화되어 활성형인 gemcitabine diphosphate와 gemcitabine triphosphate로 전환된다. 이들 활성형 대사산물은 DNA 합성과 복구과정에서 억제작용을 하게 되고, 또한 세포 내에서 자신의 대사를 지연시켜 약효를 증가시킨다(10~12). 이러한 약동학적인 효과와 세포독성 효과로 폐암, 방광암, 췌장암, 두경부암, 난소암, 유방암 등 다양한 고형암에 대해 항암효과를 나타내었다(13).

진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 gemcitabine 단일제제 투여 시 14.3~46%의 치료반응률을 보고하고 있다(14~18). 그러나, 기존 연구의 결과는 gemcitabine을 주로 1선 또는 2선 구제요법으로 투여한 결과이다. 이에 본 연구에서는 anthracycline계 약물, taxane계 약물 등 다른 항암약물요법에는 내성이 있거나 불응성인 진행성 유방암 환자를 대상으로 3선 또는 4선 구제요법(Fig. 1)으로 gemcitabine 단독 항암약물 투여 시의 효과와 부작용을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2000년 3월부터 2001년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 연세 암센터에 유방암으로 내원한 환자 중 근치적 치료 후에 재발하였거나, 진단 당시 이미 전이성 병변으로 anthracycline과 taxane 계열의 항암약물요법을 시행하였으나 병변이 진행한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 선정 기준은 조직학적 혹은 방사선학적으로 증명된 전이성 병변이 있고, 치료효과의 판정에 이용될 수 있는 측정 가능한 병변이 한 개 이상 있으며, 일상생활 수행능력이 ECOG 기준으로 0에서 2사이인 환자들이었다. 연령은 70세 이하이며, 적절한 골수, 간, 신기능(혈색소 ≥ 10 g/dl, 호중구 $\geq 1,500/\mu\text{l}$, 혈소판 $\geq 100,000/\mu\text{l}$, 총빌리루빈과 크레아티닌은 정상 상한치의 1.5배 미만, AST/ALT는 정상 상한치의 2배 미만)을 갖는 경우로 하였다.

2) 치료계획

치료는 gemcitabine 850 mg/m^2 을 3주간 매주 1차례(1일, 8일, 15일째) 정주하고 4주째 쉬는 것을 1주기로 하여 반복 투약하였다. Gemcitabine은 생리식염수 100 cc에 희석하여 60분에 걸쳐 정주하였으며 전처치는 시행하지 않았다.

연구기간 중 매주 gemcitabine을 투여하기 전에 시행한 혈액검사의 백혈구 수, 호중구 수, 혈소판 수 등의 혈액학적 독성에 따라 투약시기를 조절하였으며 용량의 조절은 시행하지 않았다. 치료 전에 시행한 혈액검사에서 호중구 수가 $1,500/\mu\text{l}$ 또는 혈소판 수가 $100,000/\mu\text{l}$ 이하인 경우 회복 시까지 치료를 연기하였고, 호중구 수 감소의 경우에는 G-CSF를 투여하였다.

환자가 중증의 독성을 나타내거나 진행성 병변을 보이는 경우까지 치료를 지속하였고, 명백한 진행성 병변의 소견이 없는 경우는 12주기까지 투여하였다. 환자가 투약중지를 원하는 경우에는 투약을 종료하였다. 호르몬치료는 호르몬 수용체가 양성인 경우는 gemcitabine과 병용투여하였다.

3) 효능 평가 및 통계적 분석

투약 시작 전에 병력조사, 신장과 체중 측정 및 이학적 검사, 일상생활 수행능력의 정도를 파악하였다. 종양의 반응을 평가하기 위한 방사선 영상 검사는 매 3주기마다 시행하였다.

이학적 검사를 통해 육안적으로 확인되거나 측정 가능한 병변 및 방사선 영상 검사를 통하여 확인된 병변의 변화 또는 새로운 병변의 발병 유무를 관찰하여 치료효과를 판정하였다. 측정 가능한 병변의 크기는 최장지름과 그에 수직인 지름을 곱한 면적으로 표시하였으며, 평가는 가능하지만 측정이 불가능한 병변은 진행여부만을 확인하였다. 반응판정은 WHO에서 추천한 방식대로 정의하였다. 완전 관해는 종양의 증거가 4주 이상 임상적으로 완전히 소실된 경우이며, 부분관해는 새로운 병변의 출현 없이 모든 측정 가능한 병변의 크기의 합이 50% 이상 감소한 상태가 4주 이상 지속되는 경우, 불변은 종양이 줄어들었으나 부분관해에 이르지 못하거나 25% 이내에서 커진 경우, 진행성 병변은 측정 가능한 병변이 25% 이상 커졌거나 새로운 병변이 출현하는 경우로 정의하였다. 치료 반응은 치료시작부터 병의 진행 또는 연구 종료에 이르기까지 기록된 최상의 반응으로 하였다.

질병 진행까지의 기간은 치료 시작일부터 질병의 진행이 관찰될 때까지의 기간으로 하였으며, 전체생존기간은 치료 개시일부터 환자 사망일 또는 마지막 추적일까지로 하였다. 반응기간은 치료 반응을 보인 환자에서 반응이 확인된

시점부터 병변의 진행이 확인된 때까지로 하였다.

용량강도는 단위시간에 투여된 약제의 용량으로 단위는 $mg/m^2/wk$ 로 표시하였다. 항암약물요법을 시행하면서 투여 시기를 조절하였기 때문에, 실제 투여된 용량강도를 실제 용량강도(Actual dose intensity, ADI)라 하고, 상대용량강도(Relative dose intensity, RDI)는 실제 투여된 용량과 계획하였던 용량의 비로 구하였다.

항암약물요법과 관련된 부작용의 판정은 WHO기준에 따라 평가하였으며, 질병 진행까지의 기간, 전체생존기간은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였다.

Table 1. Patient characteristics

Enrolled patients	21
Evaluated patients	20
Age in years (median)	35~67 (48.0)
Performance status (%)	
0~1	16 (76.2)
2	5 (23.8)
Menopausal status (%)	
Premenopausal	13 (61.9)
Postmenopausal	5 (23.8)
Perimenopausal	3 (14.3)
Histology (%)	
Ductal	19 (90.5)
Lobular	2 (9.5)
Hormone receptor (%)	
ER⊕PR⊕	8 (38.1)
ER⊕PR⊖	3 (14.3)
ER⊖PR⊕	2 (9.5)
ER⊖PR⊖	3 (14.3)
Unknown	5 (23.8)
erb B2 (%)	
Positive	8 (38.1)
Negative	5 (23.8)
Unknown	8 (38.1)
Site of metastasis	
Chest wall	5
Contralateral breast	2
Lymph node	11
Bone	13
Visceral	17
Lung	11
Liver	13
Number of involved organ (%)	
One	1 (4.8)
Two	14 (66.6)
Three	6 (28.6)

결 과

1) 대상환자의 특성

대상환자 21명 중 1주기 약물요법 시행 후 더 이상의 치료를 거부한 1명을 제외하고 총 20명의 환자에서 치료반응과 독성에 대한 평가가 가능하였다. 연령분포는 35~67세로 중앙값은 48세였다. 일상생활 수행능력 정도는 ECOG 단위 0~1이 16명, 2가 5명이었다. 유방암 진단 시 월경상태는 폐경기 이전이 13명(61.9%), 폐경기 이후는 5명(23.8%)이었다. ER과 PR에 대한 조사는 총 16명의 환자에서 가능하였는데, 두 수용체 모두 양성인 경우가 8명(38.1%)으로 가장 많았으며, ER만 양성인 경우는 3명(14.3%), PR만 양성인 경우는 2명(9.5%), 두 수용체가 모두 음성인 경우는 3명(14.3%)이었다. 병리학적으로 19명(90.5%)의 환자에서 침윤성 유선암 소견이었다. 전이병소는 내장기관 전이가 17명(81%)이었고, 골전이 13명(61.9%), 림프절 전이 11명(52.4%)이었다(Table 1).

국소치료는 18명(85.7%)의 환자에서 이전에 수술을 시행하였고, 9명(42.9%)의 환자에서는 수술 후 방사선 치료를 시행하였다. 이전에 호르몬요법을 받은 환자는 17명(81%)이었다. 이전의 항암약물요법은 수술 후 보조요법으로만 시행한 경우가 2명(9.5%), 진단 당시 이미 전이가 있어 전이

Table 2. Previous treatment (N=21)

Previous local therapy	
Operation	18
Adjuvant radiotherapy	9
Previous systemic therapy	
Hormonal therapy	17
Chemotherapy	21
Adjuvant only*	2
Palliative only	4
Adjuvant*+Palliative	15
Number of previous chemotherapy regimens	
One	1
Two	14
Three	6
Previous chemotherapy with anthracyclines	18
Adjuvant	10
Palliative	8
Previous chemotherapy without anthracyclines	3
Previous chemotherapy with taxanes	20
Previous chemotherapy without taxanes	1

*One patient received neoadjuvant chemotherapy in addition to adjuvant chemotherapy

병소에 대한 항암약물요법으로만 치료받은 경우가 4명 (19%), 두 가지 모두 시행한 경우가 15명(71.5%)이었다. 2명의 환자에서는 선행항암약물요법을 시행한 후 수술을 시행하였다. 이전에 2가지의 항암약물요법을 받은 환자가 14명

(66.6%)으로 가장 많았으며, anthracycline 계열의 약제를 사용했던 경우는 18명(85.7%), taxane 계열의 약제를 사용했던 경우는 20명(95.2%)이었다(Table 2).

2) 투여용량

대상환자 21명 중 평가 가능한 20명의 환자에게 총 102주기의 약물투여를 시행하였으며, 치료주기의 중앙값은 5.5 주기(1~12주기)이었다. Gemcitabine의 계획된 용량강도는 637.5 mg/m²/wk이었으며, 실제로 환자에게 투여된 실제용량강도의 중앙값은 566.7 mg/m²/wk (범위 340~637.5 mg/m²/wk)이고, 상대용량강도의 중앙값은 0.89 (범위 0.40~1.00)이었다. 17명의 환자에서 42주기의 약물 투여시기가 지연

Table 3. Treatment response (%)

Complete response	1 (5)
Partial response	5 (25)
Stable disease	5 (25)
Progressive disease	9 (45)
Response rate	6/20 (30)

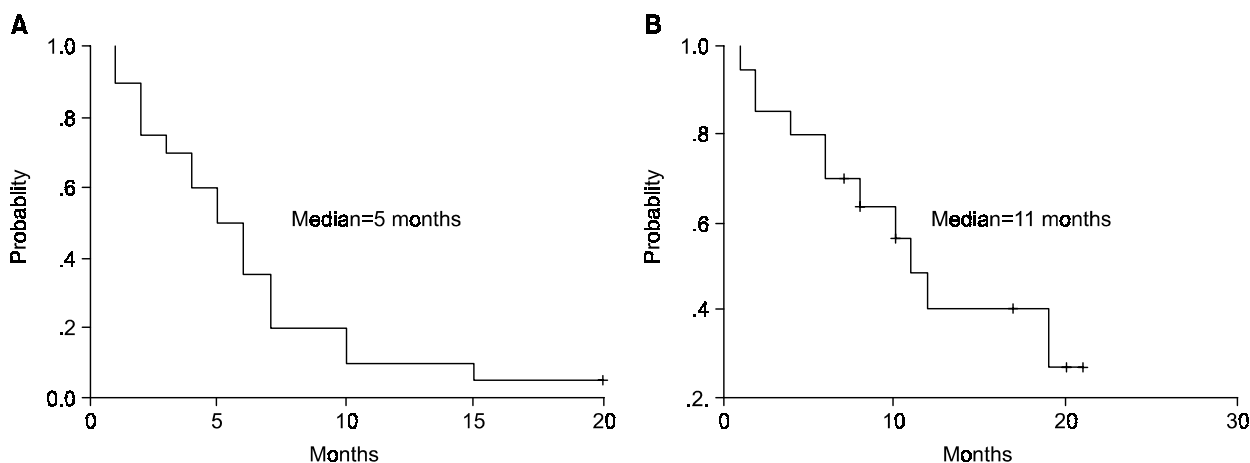


Fig. 2. Survival curves of gemcitabine-treated breast cancer patients with median follow up of 11 months (range 2~21). A: Time to progression, B: Overall survival.

Table 4. Toxicity

Toxicity (N=20)	WHO grade				
	0 (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
Hematologic					
Neutropenia	3 (15)	6 (30)	7 (35)	4 (20)	0
Anemia	4 (20)	4 (20)	11 (55)	1 (5)	0
Thrombocytopenia	9 (45)	5 (25)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Non-hematologic					
AST/ALT elevation	17 (85)	3 (15)	0	0	0
ALP elevation	19 (95)	1 (5)	0	0	0
Diarrhea	16 (80)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	0
Constipation	16 (80)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	0
Nausea/vomiting	17 (85)	2 (10)	1 (5)	0	0
Infection	18 (80)	1 (5)	1 (5)	0	0
Hair loss	20 (100)	0	0	0	0
Myalgia	19 (95)	0	1 (5)	0	0

되었으며, 34주기에서는 호중구 감소증 등의 혈액학적 독성 때문이었고, 나머지 8주기는 환자의 개인적 사정으로 지연되었다.

3) 항암약물치료 결과

평가 가능한 20명 중 완전관해 1명(5%), 부분관해 5명(25%), 불변 5명(25%), 진행성 병변이 9명(45%)으로, 전체 반응률은 30%이었다(Table 3). 반응기간의 중앙값은 7개월(범위 2~15개월), 진행정지 기간의 중앙값은 5개월(범위 1~20개월)이며, 전체 생존기간의 중앙값은 11개월(범위 2~21개월)이었다(Fig. 1, 2). 연구 종료시점에서 20명 중 11명이 사망하였다.

4) 부작용

혈액학적 부작용으로 호중구 감소증이 85%, 빈혈이 80%, 혈소판 감소증이 55%에서 있었다. 3도의 호중구 감소증이 4명(20%)에서 있었으나 G-CSF 투여 후에 회복되었으며, 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요했던 예는 없었다. 3도 빈혈이 1명(5%), 3도 혈소판 감소증이 2명(10%), 4도 혈소판 감소증이 1명(5%)에서 관찰되었으나 수혈 등의 보존적 치료 후에 모두 회복되었다. 비혈액학적 독성으로 간효소(AST/ALT) 상승, alkaline phosphatase 상승, 설사, 변비, 오심, 구토, 감염 등이 나타났으나, 대부분 1도, 2도로 경미하였다. 그외 폐, 심장, 신장, 신경학적 독성, 탈모와 같은 부작용은 나타나지 않았다(Table 4).

고찰

전이성 유방암은 현재 사용되고 있는 표준요법으로는 완치가 불가능한 것으로 인식되고 있으며, 3~25%의 환자만이 항암약물치료에 의해 장기생존을 기대할 수 있다. 따라서, 치료의 원칙은 최소한의 독성으로 암의 진행과 이에 따른 사망을 늦추는 데 있다. 전이성 유방암에 유효한 항암제는 20여종 이상으로, 작용기전에 따라 cyclophosphamide, cisplatin, mephalan 등의 알킬화 제제, 5-FU, methotrexate, gemcitabine 등의 대사길항제, doxorubicin, mitomycin-C 등의 항암항생제, vinca alkaloids계, taxane계 등으로 나눌 수 있다(19,20). 그러나, 이들 약제를 투여하였을 때 유발되는 독성이나 부작용으로 인하여 더 이상의 투여를 못하거나, anthracycline계 약물, taxane계 약물 등의 투여 후 병이 진행되는 경우에 사용할 수 있는 새로운 약제의 필요성이 제기되고 있다.

전이성 유방암 환자를 대상으로 시행한 gemcitabine 2상 임상시험에서, Carmichael등(15)은 40명의 평가가능한 환자

를 대상으로 600 mg/m²/wk을 투여하여 3명의 완전관해를 포함, 25%의 반응률과 11.5개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 이들 40명의 환자 중 19명의 환자는 이전에 전이성 병변으로 1종류의 항암약물요법을 시행하였으며, 7명의 환자는 보조 항암약물요법만, 14명의 환자에서는 이전에 항암약물요법을 시행하지 않았던 환자이었다. Blackstein등(16)은 전에 항암약물요법을 시행하지 않은 전이성 유방암 환자 26명을 대상으로 900 mg/m²/wk을 투여하여 2명의 완전관해를 포함하여, 46%의 반응률을 보고하였다. Spielmann등(19)은 이전에 anthracycline 계열의 약물을 투여하였던 전이성 유방암 환자 중 평가가능한 환자 27명을 대상으로 900 mg/m²/wk을 투여하여 2명의 완전관해, 6명의 부분관해를 포함하여 29.6%의 반응률을 보고하였다. Possinger등(20)은 전에 보조항암약물요법을 시행하였던 42명의 전이성 유방암 환자를 대상으로 750 mg/m²/wk을 투여하여, 14.3%의 반응률과 15.2개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 이들 연구에서 혈액학적 독성이 흔하게 나타난다고 보고하고 있으나 치명적인 경우나 치료 중단을 초래하지 않고 모두 회복되었으며 그외의 독성도 미비하였다.

본 연구는 anthracycline과 taxane계 약제로 이전에 항암약물요법을 시행하였으나 병변이 진행한 환자를 대상으로 gemcitabine의 효과를 조사하였다. 완전관해는 1명, 부분관해는 5명으로 치료반응률은 30%이었다. 이 중 18명(85.7%)의 환자에서는 과거에 anthracycline 계열의 약물에 노출되었던 환자이었으며, 20명(95.2%)의 환자에서는 taxane 계열의 약물에 노출되었던 환자이었다. 13명의 환자에서는 gemcitabine을 3선 항암약물로 투여하였으며 이 중 4명이 부분관해로 반응률은 30.7%이었다. 반면에 6명의 환자에서는 gemcitabine을 4선 항암약물로 투여하여 완전관해 1명으로 반응률은 16.7%이었다. 중앙 생존기간은 11개월이었으며, 중앙 질병 진행까지의 기간은 5개월로써 이전의 보고와 유사한 결과를 보였다. Gemcitabine과 호르몬요법을 병용하였던 환자는 16명으로 이 중 1명이 완전관해, 4명이 부분관해로 반응률은 31.2%이었으며, gemcitabine을 단독으로 투여한 환자는 4명으로 이 중 1명에서 부분관해 소견을 보였다.

본 연구에서는 골수억제에 따른 혈액학적 독성이 용량제한독성으로 나타나, 3도 이상의 호중구 감소증이 4명(20%)에서 있었으나 G-CSF 투여 후에 회복되었으며, 임상적 증상을 일으키거나 발열성 호중구 감소증으로 입원을 요했던 예는 없었다. 3도 이상의 빈혈과 혈소판 감소증이 각각 1명(5%), 3명(15%)에서 관찰되었으나 수혈 등의 보존적 치료 후에 모두 회복되었으며 이로 인한 부작용은 발견되지 않아, 기존의 전이성 유방암의 치료에 사용되는 항암약물요법제제와 비교할 때 독성면에서 비교적 안전하였다.

이전에 anthracycline계 약물이나 taxane계 약물로 항암약물요법 시행 후 병변이 진행된 전이성 유방암 환자에서 gemcitabine 단독투여는 기존에 사용하던 약제와 상이한 작용에 의해 기존제제와 유사한 반응률과 낮은 독성을 나타내었다. 이러한 점에서 전이성 유방암에서 gemcitabine을 포함하는 다제병용 항암약물요법에 대한 임상연구가 추후 필요하리라 생각된다.

결 론

과거에 anthracycline과 taxane계 약제로 이미 치료받은 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 gemcitabine 단일 항암약물요법으로 치료 시 30%의 반응률과 5개월의 진행정지기간을 유도하였다. 호중구 감소증이 가장 대표적인 부작용이었으나, G-CSF의 투여로 용량감소 없이 치료가 가능하였다.

REFERENCES

1. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, Fonseca GA, Bellet RE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2886-2894.
2. Suh CI, Suh KA, Park SH, Chang HJ, Ko JW, Ahn DH. Annual report of the central cancer registry in Korea-1998. *J Korean Cancer Assoc* 2000;32:827-834.
3. Carbone PP, Davis TE. Medical treatment for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1978;5:417-427.
4. Fisher B, Slack N, Katrych D, Wolmark N. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluation surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:528-534.
5. Khayat D, Antoine E. Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 13): 19-26.

6. Evasta FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. *The Oncologist* 2001; 6:133-146.
7. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, Beykirch M, Kerr H, Walling J, Harris AL. Advanced breast cancer: A phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995;13:2731-2736.
8. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1998;339:974-984.
9. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197-2205.
10. Huang P, Chubb S, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Action of 2'2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51:6110-6117.
11. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, Rinzel SM, Poore GA, Todd GC, Grindey GB. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990;50: 4417-4422.
12. Plunkett W, Huang P, Searcy CE. Gemcitabine : preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 1996; 23(suppl 10):3-15.
13. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours. *Br J Cancer* 1993;68:52-56.
14. Seidman AD. The evolving role of gemcitabine in the management of breast cancer. *Oncology* 2001;60:189-198.
15. Carmichael J, Possinger K, Philip P, Beykirch M, Kerr H, Walling J, Harris AL. Advanced breast cancer:A phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995;13:2731-2736.
16. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1996;15:A135.
17. Spielmann M, Kalla S, Llombart-Cussac A. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracycline containing regimens. *Eur J Cancer* 1997;33 (suppl 8):A663.
18. Possinger K, Kaufmann M, Coleman R, Stuart NS, Helsing M, Ohnmacht U, Arming M. Phase II study of gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1999;10:155-162.
19. In Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW. *Chemotherapy for Metastatic Disease;Breast Disease*. Philadelphia; JB Lippincott, 1991:604-665.
20. Vogel CL, Nabholz JM. Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents. *The Oncologist* 1999;4:17-33.