

ALLEGATO 1

FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI NELL'ADULTO PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Per ciascun principio attivo sono riportate le indicazioni già autorizzate e le estensioni di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.

ALDESLEUCHINA

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma renale metastatico.

Estensione delle indicazioni:

- Melanoma maligno. Via di somministrazione sottocutanea^{1,2}.

ANASTROZOLO

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento carcinoma mammario in fase avanzata in donne in post-menopausa.

• L'efficacia non è stata dimostrata in pazienti con ER-, a meno che non avessero precedentemente avuto una risposta clinica positiva al Tamoxifene.

• Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con ER+, in donne in post-menopausa.

• Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile in associazione a LHRH analogo¹⁻³.

In monoterapia nel carcinoma ovarico recidivato⁴.

BLEOMICINA

Indicazioni già autorizzate:

• Attività metaplastiche di alcuni tessuti (in partic. epitelii malpighiani ad alta cheratinizzazione). La bleomicina è un antimetabolico a base di bleomicina solfato.

• Da sola, o in associazione con altri chemioterapici, risulta efficace in diversi tipi di tumori.

Estensione delle indicazioni:

- Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi^{1,2,5}.

CALCILOLEVOFOLINATO

Indicazioni già autorizzate:

• Tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

• Antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per controbattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina e da metotressato.

• Rescue dopo trattamento con metotressato e come potenziante gli effetti del 5-FU in protocolli di terapia antiblastica.

• In associazione alle fluoropirimidine nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico con intento palliativo, nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon-retto operato radicalmente e nel "rescue" (salvataggio) da alte dosi di metotressato o di altri farmaci analoghi.

Estensione delle indicazioni: Si intende utilizzabile senza restrizioni in associazione alle fluoropirimidine^{1,2}.

CAPECITABINA

Indicazioni già autorizzate:

• Terapia adiuvante per carcinoma del colon in stadio III (Dukes C).

• Monoterapia di I linea del tumore colon-retto metastatico. In associazione a docetaxel nel tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica (la precedente terapia deve aver incluso una antraciclina).

• Monoterapia nel tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

• Trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato in combinazione con un regime a base di platino.

Estensione delle indicazioni:

• Carcinomi del colon retto in fase avanzata o metastatica da sola o in associazione ad altri farmaci neoplastici registrati per la patologia.

• Alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale.

• Carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico in associazione ad altri farmaci antineoplastici registrati in tale patologia.

CARBOPLATINO

Indicazioni già autorizzate:

• Carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato (I e II linea).

• Carcinoma epidermoide testa e collo.

• Carcinoma del polmone a piccole cellule in associazione ad altri CT.

• Teratoma.

Estensione delle indicazioni:

• Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare: alternativa al cisplatino quando questo è controindicato oppure quando, a parità di efficacia, risulti essere meno tossico.

• Associato a taxani nel trattamento dei tumori polmonari e ovarici.

• Seminoma.

• Trattamento del carcinoma della mammella da solo o in associazione. Mesotelioma pleurico^{1,2,5}.

CICLOFOSFAMIDE

Indicazioni già autorizzate:

• Trattamento citostatico.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzabile ad alte dosi nei regimi di condizionamento pre-trapianto¹.

CICLOSPORINA

Indicazioni già autorizzate:

- Trapianto d'organo: prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, cuore-polmone, polmone e pancreas. Trattamento del rigetto di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altre terapie immunosoppressive.
- Trapianto di midollo osseo: prevenzione del rigetto del trapianto di midollo osseo. Profilassi e trattamento della "malattia da trapianto verso ospite" ("graft versus host-disease" o GVHD).
- Malattie autoimmuni: trattamento dell'uveite posteriore o intermedia di origine non infettiva, in fase attiva, a rischio di grave perdita della funzione visiva, quando le terapie convenzionali non sono risultate efficaci o provocano effetti indesiderati inaccettabili.
- Trattamento dell'uveite in morbo di Behçet, con ripetuti attacchi infiammatori a carico della retina.
- Sindrome nefrosica: Sindrome nefrosica steroidodipendente e steroido-resistente in adulti e bambini, dovuta a glomerulopatie quali: glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulosclerosi focale e segmentaria e glomerulo nefrite membranosa.
- Artrite reumatoide: trattamento dell'artrite reumatoide severa in fase attiva, in pazienti in cui i classici farmaci antireumatici a lenta azione risultano inappropriati o inefficaci.
- Psoriasi: Trattamento della psoriasi grave in pazienti in cui le terapie convenzionali sono inefficaci o inappropriate.
- Dermatite atopica: Sandimmun Neoral è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave, quando è richiesta una terapia sistemica.

Estensione delle indicazioni: Anemia aplastica, malattie autoimmuni gravi, sindrome emofagocitica⁶⁻¹⁰.

CISPLATINO

Indicazioni già autorizzate:

- Tumore del testicolo.
 - Carcinoma dell'ovaio.
 - Carcinoma della testa-collo.
 - Carcinoma della vescica.
 - Endometrio, Linfomi e alcune neoplasie dell'infanzia.
- Dati preliminari indicano che cisplatino è attivo anche nei sarcomi, linfomi, cancro polmonare, cancro esofageo, cancro della tiroide, neuroblastoma e melanoma maligno.
- Carcinoma della prostata.

Estensione delle indicazioni:

- Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare^{1,2,5}:
- Carcinoma della mammella.
- Mesotelioma pleurico.
- Carcinoma dello stomaco.
- Carcinoma spinocellulare della cute.
- Carcinoma del pancreas.
- Neoplasie cerebrali.
- Carcinoma della cervice uterina.
- Neoplasie a sede primitiva ignota.

- Colangiocarcinoma e carcinomi delle vie biliari.

DOCETAXEL

Indicazioni già autorizzate:

- In combinazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile con linfonodo positivo.
 - In combinazione con doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia citotossica per questa patologia.
 - In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una terapia citotossica.
 - La precedente chemioterapia dovrebbe comprendere una antraciclina o un agente alchilante. In combinazione con transtuzumab è indicato per il trattamento di tumori della mammella metastatico, con iperespressione HER2 e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia chemioterapia per la malattia metastatica.
 - In combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica, (la precedente chemioterapia dovrebbe aver compreso una antraciclina).
 - Trattamento di pazienti con tumore del polmone NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico.
 - In combinazione con Cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore NSCLC non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie in questa condizione.
 - In combinazione con Prednisone o Prednisolone è indicato nella terapia di pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.
 - In combinazione con Cisplatino e 5Fluorouracile è indicato per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico metastatico, compreso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che non hanno in precedenza ricevuto chemioterapia per la malattia metastatica. In combinazione con Cisplatino e 5Fluorouracile è indicato per il trattamento di induzione dei pazienti con carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della testa e del collo.
- Estensione delle indicazioni:**
- Carcinoma Gastrico e della giunzione gastroesofagea anche in monoterapia¹¹.
 - In monoterapia o in associazione con altri chemioterapici nel carcinoma ovarico recidivato dopo trattamento con Paclitaxel¹²⁻¹⁶.
 - Nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico in alternativa al paclitaxel in combinazione con platino derivati. 17 In associazione a ciclofosfamide in fase adiuvante nel carcinoma mammario, in pazienti non candidabili a terapia con antracicline¹⁸.
 - Nel carcinoma mammario in fase adiuvante, sequenziale a chemioterapia con antracicline, in pazienti con linfonodi positivi¹⁹⁻²¹.

- Nel carcinoma mammario operabile ad alto rischio in fase neoadiuvante in combinazione ad antracicline (utilizzo concomitante o sequenziale) o in associazione ad altri chemioterapici attivi in tale neoplasia²¹.
- Nel trattamento dei sarcomi delle parti molli in combinazione con Gemcitabina²¹⁻²².

DOXORUBICINA

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma mammario, polmone, vescica, tiroide, ovaio). Osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli.
- Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin.
- Neuroblastoma, tumore di Wilms. Leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta.
- Per via endovescicale: tumori superficiali della vescica (sia dopo resezione transuretrale che a scopo terapeutico), sarcomi delle parti molli, carcinoma gastrico, carcinoma del fegato, pancreas, sigma retto, carcinoma del distretto cervico facciale, carcinoma polmonare, carcinoma ovarico, leucemie.

Estensione delle indicazioni:

- Carcinoma polmonare a piccole cellule, neuroblastoma
- Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare: tutti i tipi di sarcomi in cui si ritiene indicato^{1,2,5}.

DOXORUBICINA LIPOSOMIALE PEGILATA (*Caelyx*)

Indicazioni già autorizzate:

Doxorubicina liposomiale è indicata:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, nei casi in cui sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Nel trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.
- In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.
- Nel trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm³) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.
- Può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KSAIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

Estensione delle indicazioni:

Doxorubicina liposomiale è indicata:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, nei casi in cui sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Nel trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.

- In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.
- Nel trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm³) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa.
- Può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KSAIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

EPIRUBICINA

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma mammario.
- Linfomi, sarcomi delle parti molli.
- Carcinoma gastrico, fegato, pancreas, sigma-retto.
- Carcinoma cervico-faciale.
- Carcinoma polmonare.
- Carcinoma ovarico.
- Leucemie.
- Instillazione endovescicale per Carcinoma della vescica superficiale (a cellule transizionali, carcinoma in situ).
- Profilassi delle recidive dopo intervento di resezione transuretrale.

Estensione delle indicazioni:

- Può essere utilizzata al posto della doxorubicina da sola od in associazione nel trattamento dei tumori solidi, sia in fase precoce che avanzata^{1,2,5}.

ETOPOSIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Tumori polmonari a piccole cellule (dati preliminari indicano che può essere efficace in altri tipi di carcinomi polmonare).
- Carcinoma del testicolo non seminatoso resistente.
- Morbo di Hodgkin.
- Linfomi maligni non Hodgkin.
- Leucemia acuta.
- Nel coriocarcinoma gestazionale.
- A Etoposide possono rispondere positivamente anche altri tipi di tumori solidi.

Estensione delle indicazioni:

- **Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare: sarcomi^{1,2,5}.**

EXEMESTANE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata, in donne in stato di postmenopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo trattamento con terapia anti-estrogenica.

- Trattamento adiuvante nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi, dopo iniziale terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.
- L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori estrogenici negativi.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile in associazione a LHRH analogo^{1,2,23}.

FLUOROURACILE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento palliativo dei tumori maligni epiteliali soprattutto retto, colon, mammella, stomaco, pancreas, fegato (primitivo).
- Tumori dell'utero, ovaio, vescica.
- Trattamento profilattico delle recidive di tumori quando l'intervento chirurgico non garantisce la radicalità.

Estensione delle indicazioni: Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi^{1,25}.

FULVESTRANT

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento di donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi, in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante o progressione di malattia durante terapia con un antiestrogeno.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile²⁴.

GEMCITABINA

Indicazioni già autorizzate:

- NSCLC localmente avanzato o metastatico.
- Adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico.
- Adenocarcinoma pancreatico refrattario al 5FU.
- Carcinoma della vescica avanzato.
- In combinazione con carboplatino è indicato nel carcinoma ricorrente dell'epitelio dell'ovaio che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia con platino.
- Con Paclitaxel in carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemio adiuvante e neoadiuvante.

Estensione delle indicazioni:

- Terapia di salvataggio delle neoplasie germinale del testicolo;
- Sarcomi dei tessuti molli²⁵.
- Colangiocarcinoma e carcinomi delle vie biliari.
- Neoplasie del distretto cervico-facciale.
- In monoterapia o in associazione con Antracicline o platino-derivati nel carcinoma ovarico recidivato²⁶⁻³⁶.
- In associazione a Carboplatino nel trattamento del carcinoma mammario metastatico in pazienti pretrattate³⁷.
- Nel trattamento adiuvante del carcinoma pancreatico^{1,38}.

IFOSFAMIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Tumori maligni inoperabili: Carcinoma bronchiale; Carcinoma ovarico, tumori testicolari; Sarcomi delle parti molli; Carcinoma mammario; Carcinoma pancreatico; Ipernefrosi; Carcinoma endometriale.
- Linfomi maligni.

Estensione delle indicazioni:

• Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare: tutti i tipi di sarcomi^{1,2,5}.

INTERFERONE ALFA 2a

Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia a cellule capellute.
- Pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi.
- Leucemia mieloide cronica Philadelphia positiva in fase cronica.
- Linfoma cutaneo a cellule T.
- Pazienti in età adulta affetti da epatite cronica B.
- Pazienti in età adulta con epatite cronica C.
- Linfoma non Hodgkin follicolare.
- Carcinoma renale avanzato.
- Pazienti con melanoma maligno di stadio II secondo la classificazione AJCC.

Estensione delle indicazioni:

- Kaposi non HIV1.

IRINOTECAN

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma colon-retto avanzato: in combinazione con 5FU/FA in pazienti non precedentemente trattati con CT per malattia avanzata.
- Come monochemioterapia in pazienti già trattati con regime convenzionale contenente 5FU senza beneficio.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento di seconda linea dei carcinomi avanzati del tratto gastroenterico (colon, retto, esofago, stomaco e pancreas).

LANREOTIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento dell'acromegalia: nei pazienti in attesa di intervento chirurgico o qualora la secrezione dell'ormone della crescita non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o radioterapia.
- Trattamento dei sintomi clinici dei tumori carcinoidi: dopo iniezione test.
- Trattamento degli adenomi tireotropi primari.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento di tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici³⁹⁻⁴².

LANREOTIDE ACETATO

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento dell'acromegalia e dei pazienti nei quali la secrezione dell'ormone della crescita non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o a radioterapia.

- Trattamento dei sintomi clinici dei tumori neuroendocrini.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento di tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici³⁹⁻⁴².

LETROZOLO

Indicazioni già autorizzate: Trattamento di prima linea del carcinoma mammario ormonosensibile, in fase avanzata in donne in post-menopausa. Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata in post-menopausa naturale o indotta dopo ripresa o PD in pz già trattate con antiestrogeno. Efficacia non dimostrata in pz ER -. Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile in fase precoce in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di cinque anni. Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce in donne in postmenopausa con stato recettoriale ormonale positivo.

Estensione delle indicazioni: Trattamento del tumore della mammella maschile in associazione a LHRH analogo^{1,2,21,23}. In monoterapia nel carcinoma ovarico recidivato.

MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento palliativo del carcinoma della mammella e dell'endometrio.
- Sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.
- Trattamento palliativo di neoplasie ormono-dipendenti: carcinoma dell'endometrio, carcinoma mammario, ipernefroma, carcinoma della prostata.
- Trattamento palliativo del carcinoma della mammella e dell'endometrio.
- Sindrome anoressiacachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile^{1,2}.

MEGESTROLO ACETATO

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento palliativo del carcinoma mammario o dell'endometrio in fase avanzata.
- Sindrome anoressia e della perdita di peso secondarie a neoplasie o AIDS.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile^{1,2}.

METOTREXATE

Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia linfatica e meningea acuta e subacuta, leucemia acuta.
- Carcinoma mammario.
- Coriocarcinoma, linfosarcoma, micosi fungoide, sarcoma steogenico.
- Carcinoma polmonare.

- Carcinoma epidermoide di testa e collo.
- Corioadenoma destruento, mola vescicolare idatiforme.
- Sarcomi, linfomi, linfosarcoma del bambino.
- Neoplasie cervico-facciali.
- Carcinoma della cervice uterina.
- Studi recenti hanno evidenziato l'ottima risposta terapeutica indotta dal metotressato nella leucemia linfoblastica del bambino.
- Artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi.

Estensione delle indicazioni:

- **Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare: carcinoma della vescica^{1,2,3}.**

MICOFENOLATO MOFETILE

Indicazioni già autorizzate:

- Indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti che ricevono un allotrapianto renale, cardiaco o epatico in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

Estensione delle indicazioni:

- Malattie autoimmuni gravi, sindrome nefrotica steroide-resistente a steroide-dipendente, trapianto di midollo osseo⁴³⁻⁴⁷.

MITOMICINA C

Indicazioni già autorizzate:

- Alcuni tipi di neoplasie sia da sola, sia associata con altri farmaci o dopo che il protocollo d'elezione ha fallito, compresi i carcinomi gastrici, pancreatici, uterini e della mammella; l'adenocarcinoma polmonare, la carcinosi peritoneale, i tumori del colon, della vescica, del retto e della cute. Inoltre è stato impiegato con qualche successo nei sarcomi, negli epatocarcinomi, nelle leucemie acute e croniche e nel morbo di Hodgkin.

Estensione delle indicazioni:

- Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi e in particolare nel carcinoma dell'ano^{1,2,5}.

OCTREOTIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento delle sindromi da tumori endocrini gastro-entero-pancreatici in particolare: Carcinoidi (sindrome del carcinoide); VIPomi; Glucagonomi; Gastrinomi / sindrome di Zollinger-Ellison (eventualmente in associazione con farmaci anti-H2, con o senza antiacidi); Insulinomi (per la prevenzione delle crisi ipoglicemiche pre-intervento e terapia di mantenimento); GRFomi.
- Per il trattamento sintomatico e la riduzione dei livelli plasmatici di GH e Somatomedina-C nei casi di acromegalia non adeguatamente controllati con terapia chirurgica, radiante o farmacologica (con dopamino-agonisti).
- Il trattamento con octreotide è anche indicato nei pazienti acromegalici in cui l'intervento chirurgico sia controindicato o comunque non accettato o nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia, in attesa che quest'ultimo intervento raggiunga la massima efficacia.
- Trattamento profilattico delle complicazioni post-operatorie conse-

guenti ad interventi sul pancreas.

- Trattamento coadiuvante delle fistole pancreatiche.
- Trattamento della diarrea refrattaria severa correlata ad immunodeficienza.
- Trattamento d'urgenza e protezione dalle recidive precoci dell'emorragia da varici esofagee in pazienti cirrotici.
- Octreotide è da utilizzarsi in associazione al trattamento endoscopico.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento di tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici³⁹⁻⁴².

OCTREOTIDE ACETATO

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento dell'acromegalia in pazienti che sono controllati in modo soddisfacente con octreotide per via sottocutanea; pazienti acromegalici in cui siano controindicati, o comunque non efficaci, l'intervento chirurgico, il trattamento con agonisti dopaminergici o la radioterapia, o in attesa che quest'ultima raggiunga la massima efficacia.
- Trattamento della sindrome da tumori endocrini gastro-entero-pancreatici in pazienti controllati in modo soddisfacente con octreotide per via sottocutanea: Carcinoidi (sindrome del carcinoide); VIPomi; Glucagonomi; Gastrinomi/Sindrome di Zollinger-Ellison; Insulinomi (per la prevenzione delle crisi ipoglicemiche pre-intervento e terapia di mantenimento); GRFomi.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento di tumori neuroendocrini in fase evolutiva in pazienti non sindromici³⁹⁻⁴².

OXALIPLATINO

Indicazioni già autorizzate:

- In associazione con 5FU/FA è indicato per: Trattamento adiuvante del tumore al colon stadio 3 (C di Dukes) dopo completa resezione del tumore primario.
- Tumori colon rettili metastatici.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento in associazione a farmaci alternativi al fluorouracile nel trattamento dei tumori del colon rettili metastatici.
- Associato a Gemcitabina nel trattamento del carcinoma del pancreas e delle vie biliari. In associazione con antracicline liposomiali, taxani o gemcitabina nel carcinoma ovarico recidivato in pazienti platinosensibili⁴⁸⁻⁵².
- In combinazione con fluoropirimidine o raltitrexed associate a antracicline o docetaxel nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato metastatico^{21,53-66}.
- In associazione a capecitabina o 5-FU concomitante alla radioterapia in fase neoadiuvante nel carcinoma del retto^{21,67-69}. • Nel trattamento adiuvante della neoplasia del retto.
- Nella terapia di salvataggio dei tumori germinali testicolari ed extragonadici, in associazione a gemcitabina o a gemcitabina e paclitaxel⁷⁰⁻⁷⁴.
- Nei tumori uroteliali localmente avanzati o metastatici in associazione a Gemcitabina, in alternativa o dopo cisplatino⁷⁵⁻⁷⁶.

PACLITAXEL

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma ovarico: I linea (stadio avanzato o con carcinoma residuo >1cm dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino). Il II linea (quando la terapia standard, contenente derivati del platino non sia risultata efficace).
- Carcinoma mammario terapia adiuvante –linfonodi positivi- post antraciclina e ciclofosfamide; Il trattamento adiuvante deve essere considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC.
- Carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico sia con antraciclina, sia con trastuzumab (HER2 3+ all'esame immunocistochimico) per le quali non sia possibile il trattamento con un'antraciclina.
- In monoterapia qualora la terapia standard, contenente antracicline, non sia ritenuta possibile o non sia risultata efficace. NSCLC in stadio avanzato (in combinazione con CDDP, in pz che non possono essere sottoposti a chirurgia radicale o RT) Sarcoma di Kaposi–AIDS correlato che abbiano fallito terapia precedente con antraciclina liposomiale.

Estensione delle indicazioni:

- Carcinoma del distretto cervico-facciale.
- Carcinoma dell'endometrio e della cervice metastatica.
- Neoplasia germinale del testicolo.
- Carcinoma della vescica.
- Sarcomi dei tessuti molli.
- Nel carcinoma ovarico in prima linea ovvero in adiuvante nei primi stadi a rischio, in associazione a carboplatino^{77,78}.
- Nella neoplasia mammaria in associazione ad antracicline, seguita da terapia sequenziale con ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile, in fase adiuvante, in pazienti con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio, ed in fase neoadiuvante^{1,21,79-81}.
- Nella neoplasia mammaria nodi positivi o negativi a rischio, in fase adiuvante, secondo schedula settimanale^{82,83}.
- Nel trattamento del melanoma maligno metastatico pretrattato⁸⁴.

PROCARBAZINA

Indicazioni già autorizzate:

- Malattia di Hodgkin.
- Linfosarcoma.
- Reticolosarcoma.
- Malattia di Brill-Symmers.

Estensione delle indicazioni:

- È anche indicata in combinazione con altri farmaci nel trattamento delle neoplasie cerebrali e dei linfomi non Hodgkin^{1,2}.

RALTITREXED

Indicazioni già autorizzate È indicato nel trattamento palliativo del carcinoma del colon retto in stadio avanzato. Costituisce un'alternativa terapeutica laddove i regimi a base di 5-fluorouracile più acido folinico non risultino appropriati o accettabili per il paziente in termini di tollerabilità o praticità di somministrazione.

Estensione delle indicazioni: In associazione a Cisplatino nel trattamento del mesotelioma pleurico⁸⁵.

TAMOXIFENE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento del carcinoma mammario.
- Pazienti con una recente prova negativa per l'espressione dei recettori per gli estrogeni hanno minore probabilità di rispondere al farmaco.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile.
- Fibromatosi aggressive^{1,2}.
- Nella prevenzione e nel trattamento della ginecomastia indotta da biclutamide nel carcinoma prostatico⁸⁶⁻⁹².
- In monoterapia nel carcinoma ovarico recidivato⁵.

TEGAFUR/URACILE

Indicazioni già autorizzate:

- Prima linea del carcinoma metastatico del colon retto in combinazione con calcio folinato.

Estensione delle indicazioni:

- Alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale.

TEMOZOLOMIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Tumore cerebrale (glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico, che manifestano recidiva o PD dopo terapia standard).
- Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi.

Estensione delle indicazioni:

- Melanoma Maligno quando non si ritenga opportuno un trattamento con Dacarbazina.
- In associazione a radioterapia encefalica nel trattamento delle metastasi cerebrali da neoplasia polmonare e mammaria⁹³⁻⁹⁹.

TOREMIFENE

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento di particolari tipi di tumore della mammella in donne che abbiano già raggiunto la menopausa.
- Trattamento ormonale di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormono-dipendente, in pazienti in post-menopausa.
- Toremifene non è raccomandato in pazienti affette da tumori con recettore per l'estrogeno negativo.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento del tumore della mammella maschile^{1,2}.

TRASTUZUMAB

Indicazioni già autorizzate:

- Herceptin è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2:
- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La che-

mioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti;

- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline;
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2- positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile). Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.

Estensione delle indicazioni:

- In associazione a o dopo terapia con o includente taxani, sia in fase adiuvante nel carcinoma mammario HER2 positivo¹⁰⁰⁻¹⁰⁶.
- Trattamento della neoplasia mammaria metastatica HER2 positiva o in progressione, in associazione a vinorelbina o capecitabina¹⁰⁷⁻¹¹¹.

VINBLASTINA

Indicazioni già autorizzate:

- Linfomi istiocitario, linfocitico (nodulare e diffuso, scarsamente o ben differenziato). Morbo Hodgkin generalizzato. (Stadio III-IV della modificazione Ann Arbor del Rye staging system).
- Carcinoma del testicolo in stadio avanzato. Istiocitosi X.
- Micosi fungoide (stadi avanzati).
- Sarcoma di Kaposi. Coriocarcinoma resistant ad altri chemioterapici.
- Carcinoma mammario non responsivo ad adeguata chirurgia endocrina e a terapia ormonale.
- Vinblastina viene generalmente somministrato in combinazioni con altri agenti anti-neoplastici.
- In caso di morbo di Hodgkin recidivante dopo regime MOPP o precedentemente trattato, è disponibile un protocollo che prevede la ciclofosfamide invece della mostarda azotata e Vinblastina invece di Vincristina.
- Vinblastina somministrato da 6 a 8 ore prima della bleomicina può significativamente potenziare l'azione di quest'ultima.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento dei carcinomi della vescica e del rene^{1,2}.

VINORELBINE

Indicazioni già autorizzate:

- Nella formulazione endovenosa è in indicazione: Carcinoma polmonare NSCLC. Carcinoma mammario metastatico.

Estensione delle indicazioni:

- Può anche essere utilizzata nel carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (IHC 3+ o FISH positivo) in associazione a trastuzumab in pazienti precedentemente trattate con taxani in adiuvante o non can-

didate al trattamento con taxani.

- Carcinoma del distretto Cervico Facciale.
 - Carcinoma Prostatico ormonoresistente.
- Carcinoma della cervice uterina.
- Carcinoma dell'ovaio pluritratato in progressione.
- Per via orale nelle stesse indicazioni della formulazione endovenosa¹¹²⁻¹¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Vincent T DeVita, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg by Vincent T DeVita, Samuel Hellman, et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Edition. 2. G. Bonadonna. G. Robustelli della Cuna, P. Valagussa *Medicina Oncologica Settima Edizione*, Masson. 3. Sharon H. Giordano, Gabriel N. Hortobagyi *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 21 (July 20), 2006: pp. 42e-43 © 2006 American Society of Clinical Oncology. 4. NCCN Guidelines. 2008. 5. Linee Guida NCI 2006. 6. Walton RC, Onciu MM. *Am J Ophthalmol*. 2007. 7. J Kennedy-Nasser AA, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006. 8. Acott PD, *Transplant Proc*. 2006. 9. Kobayashi R, *Br J Haematol*. 2006. 10. Pattaragarn A, *Pediatr Transplant*. 2006. 11. Jaffer A. Ajani Optimizing Docetaxel Chemotherapy in Patients With Cancer of the Gastric and Gastroesophageal Junction Evolution of the Docetaxel, Gsplatina, and 5-fluorouracil Regimen *CANCER* September 1, 2008 / Volume 113 / Number 5. 12. Ferrandina G. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol*. 2007 Aug;18(8):1348-53. 13. Kushner DM; For the Wisconsin Oncology Network. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2007 May;105(2):358-64. 14. Tinker AV. Phase II trial of weekly docetaxel for patients with relapsed ovarian cancer who have previously received paclitaxel—ANZGOG 02-01. *Gynecol Oncol*. 2007 Mar;104(3):647-53. 15. Strauss HG. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Mar;104(3):612-6. 16. Polyzos A. Docetaxel in combination with irinotecan (CPT-11) in platinum-resistant paclitaxel-pretreated ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2005 Sep-Oct;25(5):3559-64. 17. Vasey PA. phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin vs paclitaxel-carboplatin as first line chemotherapy for ovarian carcinoma *J Natl cancer Inst*, 2004, Nov 17, 96, 1682-1691. 18. Jones SE: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-5387. 19. De Laurentiis M. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):44-53. 20. Estévez LG. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev*. 2007 Aug;33(5):474-83. 21. Linee guida NCCN v 2/2008. 22. Maki M. G. "Gemcitabine and Docetaxel in metastatic sarcoma: past, present and future", *The Oncologist*, 2007, 12:999-1006. 23. Leuprolide Acetate Plus Aromatase Inhibition for Male Breast Cancer. Sharon H. Giordano, Gabriel N. Hortobagyi *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 21 (July 20), 2006: pp. 42e-43 © 2006 American

Society of Clinical Oncology. 24. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jan;101(1):123. Epub 2006 Jun 29. No abstract available. 25. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 2): ii89–ii93, 2008 Soft tissue sarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. P. G. Casali, L. Jost, S. Sleijfer, J. Verweij & J.-Y. Blay On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*. 26. Tas F, A pilot study evaluating the efficacy and toxicity of biweekly gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008 Apr;13(2):156-60. 27. Kalykaki A. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in pretreated patients with advanced ovarian cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology-Research Group (HORG). *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb; 28 (1B):495-500. 28. Ferrandina G. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):890-6. 29. Germano D. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) as salvage treatment in elderly patients with advanced ovarian cancer refractory or resistant to platinum: a single institution experience. *J Chemother*. 2007 Oct;19(5):577-81. 30. Pectasides D. Gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin alternating with cisplatin plus cyclophosphamide in platinum refractory/resistant, paclitaxel-pretreated, ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008 Jan;108(1):47-52. 31. Mutch DG. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2811-8. 32. Harnett P. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in patients with recurrent ovarian cancer: an Australian and New Zealand Gynaecological Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Mar-Apr;17(2):359-66. 33. Bozas G. Biweekly gemcitabine and cisplatin in platinum resistant/refractory, paclitaxel-pretreated, ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Mar;104(3):580-5. 34. Pfisterer J. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGOVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4699-707. 35. Galligioni E. Gemcitabine and anthracyclines in platinum-resistant ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2006 May;17 Suppl 5:v195-8. 36. Safra T. Heavily pretreated ovarian cancer patients treated by single-agent gemcitabine. A retrospective outcome comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oncol*. 2006;45(4):463-8. 37. Laessig et al. Gemcitabine and Carboplatin in Intensively Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer 2008 Jun 2, 73, 407-414. 38. Conko trial Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative intent resection of pancreatic cancer- A randomized control trial *JAMA* 2007, 297: 267-277. 39. Lamberts S, *N Engl J Med* — 1996. 40. Newman CB. *Endocrinol Metab Clin* — 1999. 41. Steward PM. *Trends Endocrinol Metab* — 2000. 42. Tomassetti P, *Am J Gastroenterol* — 1998. 43. Tannuri U, et al., *Pediatr Transplant*. 2007. 44. Vilalta Casas R., et al *Transplant Proc*. 2006. 45. Fujinaga S, et al., *Pediatr Nephrol*. 2007. 46. Ksiazek J, et al., *Przegl Lek*. 2006. 47. Kwinta-Rybicka J, et al., *Przegl Lek*. 2006. 48. Recchia F. A multicenter phase II

study of pegylated liposomal doxorubicin and oxaliplatin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul; 106 (1):164-9. **49.** Ferrandina G. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2007 Aug;18 (8) :1348-53. **50.** Harnett P. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in patients with recurrent ovarian cancer: an Australian and New Zealand Gynaecological Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Mar-Apr; 17 (2) :359-66. **51.** Valerio MR. A phase II study of pegylated liposomal doxorubicin oxaliplatin and cyclophosphamide as second-line treatment in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:79-85. **52.** Nicoletto MO. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin and oxaliplatin in relapsed advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):318-23. **53.** Seo HY. Treatment outcomes of oxaliplatin, 5-FU, and leucovorin as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Apr 9. **54.** Luo HY. A Pilot Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Folinic Acid (FOLFOX-6) as First-Line Chemotherapy in Advanced or Recurrent Gastric Cancer. *Chemotherapy.* 2008 Jun18;54(3):228-235. **55.** Liu ZF. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008 Jun;31(3):259-63. **56.** Hwang WS. Phase II study of oxaliplatin in combination with continuous infusion of 5-fluorouracil/leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Anti-cancer Drugs.* 2008 Mar;19(3):283-8. **57.** Zhu X. Phase II clinical trial of advanced and metastatic gastric cancer based on continuous infusion of 5-fluorouracil combined with epirubicin and oxaliplatin. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008 Mar 15. **58.** Jeong J. Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, lowdoseleucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jun; 19 (6): 1135-40. Epub 2008 Feb 13. **59.** Barone C. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2007; 10 (2): 104-11. **60.** Neri B. Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer.* 2007 Apr 10; 96 (7): 1043-6. **61.** Jatoi A; North Central Cancer Treatment Group. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):29-34. **62.** Kim DY. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 2003 Mar; 14 (3): 383-7. **63.** Schmid KE. Second-line treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus raltitrexed. *Onkologie.* 2003 Jun; 26 (3): 255-8. **64.** Keam B. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker. *BMC Cancer.* 2008 May 27; 8 (1):148. **65.** Al-Batran SE Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internis-

tische Onkologie., *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1435-42. **66.** Cunningham Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008 Jan 3; 358 (1): 36-46. **67.** Koeberle D. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer., *Br J Cancer.* 2008 Apr 8; 98 (7): 1204-9. **68.** Fakih MG. Phase II Study of Weekly Intravenous Oxaliplatin Combined with Oral Daily Capecitabine and Radiotherapy with Biologic Correlates in Neoadjuvant Treatment of Rectal Adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 17. **69.** Aschele C, A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol.* 2005 Jul;16(7):1140-6. **70.** Bokemeyer C; German Testicular Cancer Study Group. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):448-53. **71.** De Giorgi U., Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1032-8; discussion 1038-9. **72.** Kollmannsberger C. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):108-14. **73.** Pectasides D. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004 Mar; 15 (3): 493-7. **74.** Kollmannsberger C. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2002 Apr 15; 20 (8): 2031-7. **75.** Theodore C., a phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Ann Oncol.* 2006,17,990-994. **76.** Carles J., Gemcitabine and oxaliplatin combination: a multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Ann Oncol.* 2007,18,1359-1362. **77.** DuBois A. A randomized clinical trial of cisplatin/ paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as first line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003,sep3,95,1320-1309. **78.** Colombo N., International Collaborative ovarian neoplasms trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early stage ovarian cancer. *J Natl cancer Inst.* 2003, jan 15,95,125-132. **79.** Gianni Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 15; 11 (24 Pt 1): 8715-21. **80.** Gianni L. et al ECTO: Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil JCO,2005,ASCO Annual Meeting Proc, 23, 16S, pag 513. **81.** Battelli Paclitaxel and epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for patients with stage IIC breast cancer with ten or more involved axillary lymph nodes *Am J Clin Oncol.* 2006 Aug; 29 (4): 380-4. **82.** Sparano J.A. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17; 358

(16): 1663-71. **83.** Martin M. Multicenter randomized phase II study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing six cycles of FEC90 bvs 4cycles of FEC90 followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. COC, 2005 ASCO Meeting Proc, 23, abstr N39. **84.** Gogas H. The role of taxanes in the treatment of metastatic melanoma. **85.** Van Meerbeek J.P. et al. Randomized Phase III study of Cisplatin With or Without Raltitrexid in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: An Intergroup Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005.,23,6881-6889. **86.** Boccardo F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynaecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):808-15. **87.** Boccardo F. Exploratory study of drug plasma levels during bicalutamide 150 mg therapy coadministered with tamoxifen or anastrozole for prophylaxis of gynaecomastia and breast pain in men with prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Oct;56(4):415-20. Epub 2005 Apr 19. **88.** Perdonà S. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):295-300. **89.** Di Lorenzo G. Gynaecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2197-203. **90.** Boccardo F. Influence of bicalutamide with or without tamoxifen or anastrozole on insulin-like growth factor 1 and binding proteins in prostate cancer patients. *Int J Biol Markers.* 2006 Apr-Jun; 21 (2): 123-6. **91.** Fradet Y. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol.* 2007 Jul; 52 (1): 106-14. Epub 2007 Jan 16. **92.** Nuttall MC. The role of tamoxifen in reducing bicalutamide induced gynaecomastia and breast pain. *BJU Int.* 2007 Feb; 99 (2): 243-4. **93.** Christodoulou C. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann Oncol* 2001, 12: 249-254. **94.** Abrey LE: A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2001, 53: 259-265. **95.** Antonadou D: Phase II randomised trial of Temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002, 20 (17): 3644-3650. **96.** Verger E: Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61 (1): 185-191. **97.** Wedge SR: In vitro evaluation of temozolomide combined with Irradiation. *Anticancer Drugs* 1997, 8: 92-97. **98.** Addeo R, Concomitant treatment of brain metastasis with Whole Brain Radiotherapy [WBRT] and Temozolomide [TMZ] is active and improves Quality of Life. *BMC Cancer* 2007, 7(1): 18. **99.** R. Addeo, Phase II Trial of Temozolomide [TMZ] using protracted low dose and Whole Brain Radiotherapy [WBRT] for non-small-cell lung cancer [NSCLC] and breast cancer patients with brain metastases [BM]. *Cancer* 2008 in press 100. Eichler AF. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12(7):884-98. **100.** Madarnas Y. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2008 May 23. **101.** Dawood S, Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1195-200. **102.** Coudert BP. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GEM(A)-1 trial., *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2678-84. **103.** Limentani SA. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer., *J Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25(10):1232-8. **104.** Buzdar AU, et al.: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial of human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer *J Clin Oncol* 2005, 23:3676-3685. **105.** Buzdar AU, et al.: neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007, 13:228-233. **106.** Gianni L et al Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumor and safety analysis *J Clin Oncol Suppl* 2007 25:10s. **107.** Bartsch Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. *BMC Cancer.* 2006 Mar 15;6:63. **108.** Garcia Saenz Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2005 Oct;6(4):325-9. **109.** Fountzilas Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer.* 2003 Jun;4(2):120-5. **110.** Adamo V; Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi11-5. **111.** Tripathy Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1063-70. **112.** Caristi N et al. - "Oral vinorelbine as first line chemotherapy in unfit elderly patients with hormone-refractory prostate cancer". *J of Chemotherapy.* **113.** Jensen Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC Lung Cancer. 2008 Mar 25. **114.** Ardizzoia Epirubicin-vinorelbine intravenous combination followed by oral vinorelbine as first-line treatment in metastatic breast cancer *Tumori.* 2007 Nov-Dec;93(6):544-9. **115.** Serin Vinorelbine alternating oral and intravenous plus epirubicin in first-line therapy of metastatic breast cancer: results of a multicentre phase II study *Br J Cancer.* 2005 Jun 6; 92 (11):1989-96.