

# A kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott docetaxel kezelés eredményei

Lehoczky Ottó,<sup>1</sup> Thurzó László,<sup>2</sup> Bagaméri Andrea,<sup>1</sup> Sárosi Zsuzsanna,<sup>1</sup>  
Udvary János,<sup>1</sup> Pulay Tamás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest,

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

A kiújult petefészekrák kezelése ma sem megoldott. Az eddig alkalmazott kezelési formákhoz társul a 2002 óta a „különkeretes szerek” közé sorolt docetaxel. A jelen felmérésben két onkológiai központban alkalmazott docetaxel-carboplatin eredményességét vizsgáltuk. Anyag és módszer: Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán és a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinikáján szteroidos premedikációt követően 16 kiújult petefészekrákos betegben, 94 ciklusban végeztünk docetaxel-carboplatin kezelést 75 mg/m<sup>2</sup> ill. AUC 5 dózisban. A medián ciklusszám 6 (szélsőértékek 2 és 15) volt. Eredmények: A kezelésre egy betegben teljes válasz (CR), 4 ill. 5 betegben pedig részleges válasz (PR) ill. progresszió (PD) alakult ki, míg 6 betegben változatlan állapotot (SD) találtunk. Dóziscsökkenésre nem volt szükség. A kezelések során lényeges mellékhatást nem észleltünk (a felmérésben nem szerepel annak a betegnek az adata, aki a fellépett hiperszenzitivitási reakció miatt végül is nem kapott kezelést). Csaknem valamennyi betegben reverzibilis alopecia alakult ki. A progressziómentesség valószínűsége a kezelés kezdetét követő 5. hónapban 50% volt. A docetaxellel tovább bővült a kiújult petefészekrákokban alkalmazható kemoterápiás fegyvertár. Az eredményeink hasonlóak a más szerekkel ill. kombinációikkal elért irodalmi adatokhoz. További kutatások szükségesek a hatékonyság javítására. *Magyar Onkológia* 49:71–75, 2005

Successful treatment of relapsed ovarian cancer has not been solved. Docetaxel, being one of the medicines of special interest in Hungary from 2002, has been ranked with the other well known treatment forms. In this study the authors evaluated the results of the docetaxel-carboplatin combination treatment in two oncological centers. Material and methods: Sixteen patients with relapsed ovarian cancer, premedicated with steroids, were given docetaxel-carboplatin chemotherapy at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> and AUC 5 in 94 courses at the Gynecological Dept., National Institute of Oncology and Oncotherapeutic Clinic of Szeged University. Median of courses was 6 (range: 2 to 15). Results: CR was found in 1, PR in 4 and PD in 5 patients. Six patients showed stable disease. There was no need for dose reduction. The authors observed no extreme side effects (this evaluation does not contain the data of a patient who refused chemotherapy because of the development of hypersensitivity reaction). Almost all patients developed reversible alopecia. The probability of freedom from progression dropped to 50% 5 months after the beginning of treatment. Conclusion: Docetaxel has expanded the chemotherapeutic arsenal in relapsed ovarian cancer. Our results are in harmony with those reported in the literature on other drugs or combination treatments. Further trials are required to improve the effectiveness of chemotherapy. *Lehoczky O, Thurzó L, Bagaméri A, Sárosi Z, Udvary J, Pulay T. Results of treatment with docetaxel in patients with relapsed ovarian cancer. Hungarian Oncology* 49:71–75, 2005



## Bevezetés

A petefészekrákok a legmagasabb mortalitást mutató nőgyógyászati daganatok. A statisztikai adatok szerint a nők negyedik leggyakoribb rákfélése, s a becslések szerint a világon 2000-ben mintegy

114 000 petefészekrákos haláleset történt (31). Magyarországon a Demográfiai Évkönyv adatai szerint 2001-ben 617 petefészekrákos elhalálozást jelentettek. Ez az összes nőgyógyászati daganatos halál (1732) 35,6%-a (13)! Miközben folyamatosan keresik a betegség optimális kezelési formáit, a betegek csaknem 50%-a ma is a betegség következtében hal meg (34).

A petefészekrákok kezelésében a McGuire és mtsai által 1996-ban közölt GOG-111 vizsgálat eredményeinek ismertetése óta a paclitaxel (PTXL)-platin kombináció az első vonalban választandó kezelési forma (2, 8, 16, 23). A PTXL-cisplatin kombiná-

Közlésre érkezett: 2004. január 19.  
Elfogadva: 2005. március 1.

Levelezési cím: dr. Lehoczky Ottó,  
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,  
Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620,  
e-mail: lehoczky@oncol.hu

ció alkalmazásával III-IV stádiumú petefészekrákos betegekben 73% összes választ (overall response, OR), 51% teljes választ (complete response, CR), 18 hónapos progressziómentes túlélést és 38% teljes túlélést (overall survival, OS) értek el. A korábbi kezelésekhöz képest javuló eredmények ellenére azonban a betegek jelentős részében a daganatos folyamat ismételt kiújul (32). A kiújult betegség kezelése a nőgyógyászati onkológiai gyakorlat egyik legkomolyabb kihívása.

A petefészekrákos kiújulás kezelésére többféle kemoterápiára van lehetőség. Ezek közé tartozik a docetaxel (DTXL) kezelés is. Magyarországon az ún. különkeretes gyógyszerek közé sorolt DTXL 2002 óta alkalmazható az onkológiai központokban a kiújult petefészekrákok kezelésére. A jelen felmérésben az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán (OOI) és a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Onkoterápiás Klinikáján (SzTE) 2002-2003 között végzett DTXL kezelésekkel elérhető első eredményeket elemeztük.

### Anyag és módszer

Az OOI-ben és a SzTE-en 2002. január – 2003. december között 23 betegben végeztünk DTXL kezelést kiújult petefészekrák miatt. A kezelés valamennyi betegben DTXL-carboplatin (CRB) kombinációt jelentett. A 23 közül 6 betegben a kezelés még nem fejeződött be, egy betegben pedig a kezelés megkezdését követően csaknem azonnal súlyos fokú hiperszenzitivitású reakció lépett fel, mellkasi fájdalommal, nehézlégzéssel. A reakció a paclitaxel kezeléseknél javasolt szteroid, H1- ill. H2-gátló adá-

sára megszűnt (14), de ezt követően a további kezeléstől ill. reindukciótól a beteg elzárkózott. Az előzőek miatt a 7 beteg adatait a jelen felmérés nem tartalmazza, így csak a fennmaradó 16 beteg 94 ciklusban végzett kezelésének eredményeit összegeztük. A betegek átlagos életkora 57,3 +/-11 (szélsőértékek 30 és 70) év, a medián ciklusszám 6 (szélsőértékek 2 és 15) volt.

A DTXL kezelést 12 órával megelőzően, majd fél órával az infúzió megkezdte előtt a beteg 100 mg methyl-prednisolon előkészítést kapott tableta formájában, hasonlóképpen, ahogy a paclitaxel kezelések premedikációjakor járunk el. A DTXL-t 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban 1 órán keresztül adott infúzió formájában adtuk, ezt követte a kb. fél óras carboplatin infúzió, AUC 5 dózisban (az AUC a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, a koncentráció-idő görbe alatti területet jelenti. Az AUC érték mellett a GFR (glomerulusfiltrációs ráta) mértéke szabja meg a beadandó carboplatin dózist. Kiszámításához a legelterjedtebben az ún. Calvert-formulát használják: carboplatin dózisa (mg) = AUC × (GFR + 25). A GFR megbecslésére egy - a beteg nemét, korát, súlyát, magasságát és szérum kreatinin-szintjét figyelembe vevő - számítógépes programot használtunk (Paraplatin Dose Calculator. Cancer Technologies, Tucson, Arizona, 1992), ahol a CRB dózisának meghatározásához az általánosságban javasolt AUC 5 értéket használtuk. Az AUC részletesebb magyarázatát előző felmérésünkben részletesen ismertettük (14).

A kezelés előtt mindig elvégeztük a mennyiségi és minőségi vérkép, a máj- és vesefunkciók, ionogram, vércukor valamint a CA125 marker meghatározását. A kezelések 21 napos szünet után ismétlődtek, vérképpenőrzés a 14. napon, legtöbbször a beteg otthonában történt. A kezeléseknél egy esetben sem volt szükség dóziscsökkentésre. A kezeléseknél a fokozott hematológiai vagy neurológiai toxicitás egyáltalán nem jelentkezett. A kezeléseknél csaknem valamennyi betegben reverzibilis alopecia alakult ki.

A progressziómentes időszak (time-to-progression, TTP) statisztikai értékeléséhez ill. grafikus ábrázolásához a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk, amely a progressziómentesség valószínűségét a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint határozza meg.

### Eredmények

A tizenhat betegben a DTXL/CRB kezelést második-, harmadik-, negyedik- vagy ötödik vonalú kemoterápiaként végeztük (1. táblázat), a ciklusok mediánja 6 (szélsőértékek 2 és 15) volt. A tervezett 6 ciklust a betegek többségének (10/16=62%) sikerült megkapnia, kisebb hányaduk (5/16) a hamarabb jelentkező progresszió miatt csak 2-5 ciklusban részesült. A kezeléseknél eredményeképpen elért medián TTP 5 hónap (szélsőértékek 1 és 18 hónap) volt, az átlagos TTP-t 5,8 +/- 4,5 hónapnak találtuk.

Egy betegben a kezelésre teljes választ (complete response, CR) kaptunk és a beteg 10 hónap elteltével is tumormentes. Négy betegben részle-

1. táblázat.  
A DTX/CRB kezelések jellemzői és eredményei

Beteg sorszáma	K-vonal száma	Ciklusok száma	K-válasz 6 ciklus után	TTP (hónap)
1	2	6	SD	5
2	3	5	PD	3
3	2	2	PD	1
4	4	6	SD	7
5	2	6	SD	4
6	3	3	PD	1
7	2	6	SD	18
8	3	15	PR	11
9	5	6	SD	10
10	5	8	CR	>10
11	3	6	SD	4
12	4	4	PD	2
13	3	4	PD	2
14	2	6	PR	5
15	2	6	PR	5
16	4	5	PR	5

K-vonal: kemoterápiás vonal, K-válasz: kemoterápiás válasz, TTP: progressziómentes időszak (time-to-progression), SD: változatlan állapot (stable disease), PR: részleges válasz (partial response), CR: teljes válasz (complete response), PD: progresszió (progressive disease)

ges válasz (partial response, PR) volt megfigyelhető, amely 5–11 hónapig tartott. További 5 betegben a tervezett 6 ciklus megadását megelőzően a daganat progresszió és kezelést váltottunk. Hat beteg daganata a 6 ciklus során változatlan maradt (stable disease, SD), majd 4–18 hónapos progressziómentes időszak (time-to-progression, TTP) után ismét előre haladt (1. táblázat). A progressziómentesség az idő függvényében az 1. ábrán látható. A grafikonon látható, hogy a kezelés elkezdését követő 5. hónapban a progressziómentesség valószínűsége 50% volt.

## Megbeszélés

A petefészekrákos kiújulás kezelésében jelenleg is többféle kemoterápiát alkalmaznak. A gyógyszer (ill. gyógyszer-kombináció) eredményességében nagy szerepe van az első kezelés és a kiújulás között eltelt idő hosszának. Az első vonalú kezelés során vagy a kezelést követő első 6 hónapon belül jelentkező korai kiújulások (ún. platina-ellenálló daganatok) esetén a betegeknek a túlélési esélyei sokkal rosszabbak, mint a később, 6 hónap elteltével kialakuló recidívák (ún. platina-érzékeny daganatok) esetén (17, 19, 31). Az előzőekhez képest lényegesen javulnak a betegek kilátásai akkor, ha a kiújulás az első vonalú kezelés után csak 12–24 hónap elteltével jelentkezik. Ezekben a betegekben az eredeti első vonalú kezeléstől ismételten komoly eredmény várható, a kezelésre adott válasz aránya (response rate, RR) akár 50%-nál nagyobb is lehet (17).

A korai kiújulások kezelése nem egyértelmű, e célra sokféle szert (pl. topotecan, taxánok, etoposid, liposomális doxorubicin stb.) ill. ezek kombinációit alkalmazzák (17, 19), s az elért eredmények egyelőre igen hasonlóak. Általánosságban igaz, hogy a jelenleg ismert szerekekkel illetve kombinációkkal a második vagy többedik vonalban egyelőre csak 30% alatti kezelési válasz érhető el. A kiújult petefészekrákok kezelésében egyre több vizsgálat értékeli a taxánok közé tartozó docetaxel (DTXL) hatékonyságát.

A DTXL a taxánok csoportjába tartozó kemoterápiás szer (25), hasonlóképpen, mint a petefészekrákok kezelésében már elterjedten alkalmazott paclitaxel (PTXL). Daganatellenes hatását csaknem 20 évvel a PTXL citosztatikus hatékonyságának kimutatását követően ismerték csak fel 1989-ben (5). A sejtosztódást gátolja a mikrotubulusok szintjén (5, 20, 30, 34). Stabilizálja a mikrotubulust, megakadályozva annak depolimerizációját, így az osztódási orsó nem tud kialakulni. A sejtosztódás megáll a mitózis fázisban és bekövetkezik az apoptózis (5,25,30). A preklinikai vizsgálatok szerint a DTXL a PTXL-hez képest csaknem 5-ször erősebben kötődik a tubulinhoz, azaz kisebb koncentrációban gyakorol daganatellenes hatást (12, 34).

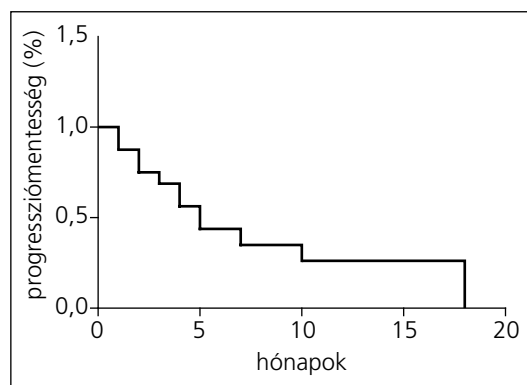
A DTXL féléletideje ( $t_{1/2}$ ) 11,1–18,5 óra (3,27). Kiürülésének alakulásában a testfelszín, a májfunkció és a plazma alfa1-savanyú glikoprotein koncentrációja a legfontosabb tényezők. Kisebb mértékben befolyásolja a kor és az albuminszint. Hasonlóan a PTXL-hez, a plazmafehérjékhez való kötődése je-

lentős (80–90%), főként a plazma alfa1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz kötődik (5,27). A központi idegrendszer kivéve valamennyi szövetebe bejut (27). Főként a széklettel (70–80%), kisebb mértékben a vizelettel (<10%) ürül ki a szervezetből. Biotranszformációja a máj citokrom P450 rendszerén keresztül történik, és elsősorban a C13 oldalláncot érinti, nem úgy, mint a PTXL esetén, melynél az a taxán-gyűrű károsodását okozza (26). Miután jelentős mennyiségben vesz részt az enterohepatikus körforgásban, erre figyelni kell májbetegség kezelésekor (5).

A DTXL kezelés során leginkább hematológiai mellékhatásra lehet számítani, a betegek csaknem 75%-ában figyelhető meg leukopenia. A fehérvérsejtszám-csökkenés, amely főként a 100 mg/m<sup>2</sup> dózis alkalmazásakor figyelhető meg, nem kumulatív jellegű (4, 6, 7, 11, 20, 21, 28, 33) és a kezelést követő 8–10. napon a leggyakoribb. A fehérvérsejtszám teljes rendeződése általában a 15–21. napon várható. A neutropenia mértékét befolyásolja az esetlegesen előzőleg alkalmazott kemoterápia mieloszuppresszív hatása. Csakúgy, mint a PTXL esetén is, az alacsony dózisu, de gyakoribb kezelésekor (pl. heti protokoll alkalmazásakor) a neutropenia szignifikánsan kevésbé jelentkezik. Egyéb lényeges vérképzőszervi mellékhatás (anémia, thrombocytopenia) a DTXL kezelésre általában nem jelentkezik (15), bár Piccart és mtsai 87%-ban találtak anémiát és 20%-ban thrombocytopeniát a betegek között (21). Az utóbbi vizsgálatban azonban a szerzők nem tértek ki arra, vajon mekkora volt az anémia ill. thrombocytopenia mértéke az előzőleg már kemoterápiában részesített betegekben a DTXL kezelés előtt.

A hematológiai mellékhatásokon kívül allergiás reakciókról, folyadék-visszatartási szindrómáról, bőrlenségekről és neurológiai toxicitásról, valamint a csaknem valamennyi betegben jelentkező reverzibilis alopeciáról jelentek meg leginkább beszámolók (30).

Bár a DTXL kiszerezésében – ellentétben a PTXL-lel – nem szerepel segédanyagként a Cremophor (polioxietilezett ricinusolaj), a premedikációt megelőző, korai fázis II vizsgálatok során mintegy 31%-ban jelentkező allergiás reakció (21). A nagyfokú allergiás reakció az első két kemoterápiás ciklus elkezdését követő pár percen belül légzési nehézség, bronchospasmus vagy hypotensio formájában jelentkezett. A reakció a kezelés felfüggesztését és H1-receptor-antagonista szer adagolását követő-



1. ábra.  
DTXL/CRB kezeléssel  
elért TTP

en mintegy 15 percen belül megszűnt, és a kezelést következésmény nélkül folytathatták. Az allergiás reakciók többsége azonban kismértékű volt. A szteroidot és H1- és H2-antagonistát tartalmazó premedikációk alkalmazása óta az allergiás reakciók előfordulása jórészt megszűnt, ill. csak enyhébb formában jelentkezett (4, 6, 15, 28).

A DTXL különleges mellékhatása a folyadék-visszatartási szindróma, amelyet ödéma és súlynövekedés jellemez (4, 6, 7, 21, 24, 28, 29). A folyadékretenció kumulatív jellegű, és nem hypoalbuminemia, kardiális, renális vagy hepatikus működészavar következménye, hanem a megnövekedett kapillaris-áteresztés miatt alakul ki (29). A kapillaris-átszűrődés tesztelés kétlépéses folyadékfelhalmozási folyamatot igazoltak. Ebben a második és negyedik DTXL ciklusokban elkezdődően, az intersticiális térben fehérje- és vízfelhalmozódás jelentkezik, amit elégtelen nyirokelvezetés követ (1). A korai, premedikáció nélküli DTXL kezelése során a 400 mg/m<sup>2</sup> összdózis felett a folyadék-visszatartás jelentősen gyakrabban jelentkezett. A kezelést követően a folyadék-visszatartás lassan rendeződött, és csak több hónap múltán tűnt el teljességgel. A kezelése során alkalmazott agresszív és korai víz-hajtás sikeresen megszüntette a vízretenciót. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben az egyes ciklusokban alacsonyabb (50-75 mg/m<sup>2</sup>) dózisokat használtak, a folyadék-visszatartási zavart kevésbé jegyezték fel (22,27). A szteroidot tartalmazó premedikáció alkalmazását követően – ellentétben a premedikációt nem kapott betegekkel – a folyadék-visszatartás szignifikánsan (p=0,01) később, ill. csak nagyobb kumulatív dózisok esetén jelentkezett (22).

A betegek 50-75%-ában figyelhető meg a kezelés során bőrjelenségek (4, 6), bár a premedikáció alkalmazása óta számuk csökken. Közülük kiemelhető a főként az alkaron, kezeken vagy a lábakon jelentkező eritematózus viszkető makulo-papuláris kiütés. További bőrjelenség a kezek-lábak hámlása, tenyéri-talpi erythrodysesthesia, amelyek piridoxinra vagy hűtésre jól reagálnak (36, 37). A körömelváltozások közül a körömgágy táplálási zavarára visszavezethető barnás színű onychodystrophia, be-

repedés, onycholysis, a köröm mattá válása vagy akár a köröm leesése említhetőek. A szőrzet (haj) elvesztése, csakúgy, mint a PTXL kezelés során, csaknem 80%-ban jelentkezik (21).

A PTXL-lel ellentétben a DTXL használata során ritkábban és enyhébb lefolyásúan jelentkeznek a neuroszenzoros vagy a neuromotoros hatások. A neurotoxicitás hasonlatos a PTXL kezelése során megfigyeltékhez. Többnyire paresthesia formájában, ritkábban perifériás motoros hatásként is észlelhetők, de súlyos fokú toxicitás a 100 mg/m<sup>2</sup> alatti dózisok esetén a súlyos alkoholistákat kivéve nem alakul ki. Az előzetesen nem kezelt betegek mintegy 40%-ában figyelhető meg mulékony, enyhe fokú perifériás idegi toxicitás (4, 6, 18, 21, 28), amely a DTXL dózisának emelésével fokozódhat (10). Az előzetesen cisplatin kezelést kapott betegekben az idegi toxicitás 74%-ban jelentkezett (7). A kezelést követő néhány napban átmeneti izületi- és izomfájdalom jelentkezhet (21). A DTXL alkalmazásakor a sztomatitisz gyakoribb, mint PTXL esetén, főként több napig tartó, ritkább protokollok esetén (20). Bár a kezelés során hányás-hányinger vagy hasmenés jelentkezhet, azonban a súlyos gyomor-bélrendszeri toxicitás ritka (21, 27).

Az 1990-es évek elején elkezdett előzetes hatás-vizsgálatok (preliminary studies) a DTXL kezelés hatékonyságáról számoltak be. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 1993-ban és 1994-ben tartott éves gyűlésein a petefészekrákos kiújulásokban alkalmazott DTXL kezeléssel 19-41%-os összesített válaszról (OR), köztük 7%-os teljes válaszról (CR) számoltak be (7).

Az előzetes hatásvizsgálatok során kiderült, hogy a DTXL önmagában – nem kombináció formájában – alkalmazva a kiújult petefészekrákok második vonalú kemoterápiájaként 100 mg/m<sup>2</sup> dózisban biztonságosan és hatékonyan adagolható. Az ilyen dózisú, 2. vonalban történt DTXL-alkalmazások összesítése látható a 2. táblázatban. Az európai Klinikai Szűrő Csoport (Clinical Screening Group, CSG) (21), az amerikai Memorial Sloan Kettering Cancer Center (7), valamint a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Központja (9) összesen 121 beteg DTXL kezeléséről számolt be. A vizsgálatokban a CSG 3%, a MSKCC 0%, a DE pedig 27% CR-t ill. 21%, 35% és 23% PR-t figyelt meg (azaz az OR 24%, 35% ill. 50% volt). A három felmérésben a betegeknek több mint 1/3-ában a dagantos folyamat változatlan maradt (SD) és csaknem 1/5-ükben folytatódott a progresszió (PD). A válasz medián időtartama 5–6,7 hónap volt (2. táblázat).

A kiújult petefészek (és egyéb, pl. emlő-) rákok kezelésében szerzett tapasztalatokat felhasználva a Petefészekrákokban végzett Skóciai Randomizált Vizsgálat (Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancers, SCOTROC) első vonalban hasonlította össze az elterjedt PTXL/CRB kezelést a DTXL/CRB kombinációval. A vizsgálatba 1998-2002 között 1077 beteget válogattak be. A DTXL/CRB kezelést 75 mg/m<sup>2</sup>/1 óra ill. AUC 5 dózisban, a PTXL/CRB-t pedig 175 mg/m<sup>2</sup>/3 óra ill. AUC 5 dózisban alkalmazták, 3 hetente, 6 ciklusban. A kezeléssel szerzett korai tapasztalatok biztatóak (30). A DTXL/CRB kar-

2. táblázat.  
Az irodalomban közölt,  
második vonalban  
alkalmazott DTXL  
kezelések összesített  
adatai, kezelési  
eredmények

Vizsgálat helye (irodalom)	CSG (21)	MSKCC (7)	DE (9)	Jelen vizsgálat
Értékelhető betegek száma	76	23	22	16
Ciklusok száma	458	117	102	94
Medián kor (év)	54	59	NA	57
CR%	3	0	27	1/16 (6%)
PR%	21	35	23	4/16 (25%)
SD%	43	43	32	6/16 (38%)
PD%	26(\$)	22	18	5/16 (31%)
OR(CR+PR)%	24	35	50	5/16 (31%)
Medián választartam (hó)	6,7	5	NA	5

CSG: Clinical Screening Group, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, DE: Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Központ, \$: a betegek 7%-a korai haláleset miatt nem volt értékelhető, NA: a közlemény nem tartalmazott ide vonatkozó adatot, SD: változatlan állapot (stable disease), PR: részleges válasz (partial response), CR: teljes válasz (complete response), PD: progresszió (progressive disease)

ban a neurotoxicitás ritkábban, a neutropénia pedig gyakrabban jelentkezett, mint a PTLX/CRB kezelések során ( $p < 0,001$ ). A SCOTROC vizsgálat hozzájárult ahhoz, hogy intézeteinkben a DTXL kezelést CRB kombinációban alkalmazzuk. Mivel kiújult petefészekrákokban alkalmazott DTXL/CRB kombinált kezeléstről nem találtunk adatot az irodalomban, ezért eredményeinket a DTXL monoterápia adataival hasonlítottuk össze.

A kiújult petefészekrákos betegekben is alkalmazható DTXL tovább gazdagítja a nőgyógyászati onkológia fegyvertárát. Eredményeink hasonlóak az irodalmi adatokhoz, azonban a 31%-os összes válasz (overall response, OR) azt jelenti, hogy nem sikerült lényegesen javítani a daganatos kiújulásor elért eddigi mutatókat. Elképzelhető, hogy kizárólagosan a második vonalban alkalmazva a DTXL/CRB kezeléssel talán jobb eredményeket lehetne elérni. A feldolgozásban megemlítettük, hogy további 6 betegben a DTXL/CRB kezelés még nem fejeződött be, ezért adataikat nem értékeltük. A nem végleges elemzés alapján azonban úgy tűnik, az eredmények az előzőeket tovább fogják javítani.

## Irodalom

- Behar A, Pujade-Lauraine E, Maurel A, et al. The pathophysiological mechanism of fluid retention in advanced cancer patients treated with docetaxel, but not receiving corticosteroid comedication. *Br J Clin Pharmacol* 43:653-658, 1997
- Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 10 (Suppl 1):87-92, 1999
- Bruno R, Hille D, Riva A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 16:187-196, 1998
- Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 13:2643-2655, 1995
- Eckhardt S. A docetaxel hatása rosszindulatú daganatokban. *Orv Hetilap* 139:867-872, 1998
- Eisenhauer EA, Vermorken JB. The taxoids. Comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 55:5-30, 1998
- Francis P, Schneider J, Hann L, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 12:2301-2308, 1994
- Gore ME, on behalf of the authors of the UK consensus statement on standard practice for chemotherapy in ovarian cancer. Correspondance. *The Lancet* 353:588, 1999
- Hernádi Z, Krasznai Z, Huga S, Sapy T. Second-line treatment of ovarian cancer with single-agent docetaxel following exposure to paclitaxel and platinum as initial therapy. *Magyar Onkológia* 47:264, 2003
- Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 46:104-108, 1996
- Kaye SB, Piccart M, Aapro M, et al. Phase II trials of docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer - an updated overview. *Eur J Cancer* 33:2167-2170, 1997
- Kelland LR, Abel G. Comparative in vitro cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 30:444-450, 1992
- Lehoczky O, Gyeskó A. A nőgyógyászati rákok epidemiológiai mutatóinak (incidencia, mortalitás) alakulása Magyarországon 1994 és 2001 között. *Magyar Nőorv L* 66:44-47, 2003
- Lehoczky O, Bagaméri A, Udvardy J, Pulay T. Kiújult petefészekrákban második vonalú kemoterápiaként alkalmazott paclitaxel kezelés értékelése. *Orvosi Hetilap* 142:2299-2301, 2001
- Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum. *J Clin Oncol* 19:1901-1905, 2001
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1-6, 1996
- Moss C, Kaye SB. Ovarian cancer: progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 38:1701-1707, 2002
- New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, et al. Peripheral neurotoxicity secondary to docetaxel. *Neurology* 46:108-111, 1996
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology - version 1. 2002. National Comprehensive Cancer Network. [www.nccn.org](http://www.nccn.org), letöltés ideje: 2003-12-27
- Pazdur R, Newman RA, Newman BM, et al. Phase I trial of Taxotere: Five-day schedule. *J Natl Cancer Inst* 84:1781-1788, 1992
- Piccart MJ, Gore M, Huinink WT, et al. Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:76-81, 1995
- Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, et al. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 15:349-355, 1997
- Piccart MJ on behalf of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCI-C, and Scottish Groups; McGuire WP on behalf of the GOG: ICON2 trial. Correspondance. *The Lancet* 353:587, 1999
- Pronk LC, Stoter G, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): single agent activity, development of combination, treatment and reducing side-effects. *Cancer Treat Rev* 21:463-478, 1995
- Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 83:288-291, 1991
- Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, et al. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic agents. *Cancer Res* 56:58-65, 1996
- Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agents. In: *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Eds: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5. kiadás. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997, pp 467-479
- Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 4:610-611, 1993
- Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 16:3426-3432, 1998
- Szánthó A. A docetaxel szerepe a petefészekrák citosztatisz kezelésében. *Pathol Oncol Res Suppl* 2:30-33, 2002
- The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet* 361:2099-2106, 2003
- The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 360:505-515, 2002
- Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, et al. Phase I study of docetaxel administered as a 1-hour intravenous infusion on a weekly basis. *J Clin Oncol* 12:1458-1467, 1994
- Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21:136s-144s, 2003
- Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 5:495-505, 1994
- Vukelja SJ, Baker WJ, Burris HA III, et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with Taxotere. *J Natl Cancer Inst* 85:1432-1433, 1993
- Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M, et al. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. *J Natl Cancer Inst* 86:557-558, 1994