

Kiújult petefészekrákos betegek „sűrű dózisú” (dose-dense), hetente adott docetaxel kezelésének első tapasztalatai

Lehoczky Ottó, Pulay Tamás

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati osztály, Budapest

A heti dózisban adott docetaxel kezelés újdonság a kiújult petefészekrákos betegek gyógyításában. Az utóbbi daganatok ilyen adagolási formáját értékelő fázis I és II vizsgálatok száma még csekély. A szerzők a ritka kezelés retrospektív értékelésének eredményeit ismertetik. Anyag-módszer: 10 kiújult petefészekrákos beteg 57 ciklusban kapott „sűrű dózisú”, heti docetaxel kezelést. A docetaxelt 4 hetente, a ciklus 1., 8. és 15. napján, medián 6 ciklusban kapták a betegek. Átlagos életkoruk 61 ± 9 év volt. Nyolc beteg monoterápiaként, alkalmanként 40 mg/m^2 dózisban kapta a heti docetaxelt. Két beteg 35 mg/m^2 heti docetaxelt és ugyanakkor adott AUC 3 dózisú carboplatint tartalmazó kombinált kemoterápiát kapott a fenti ütemtervvel megegyezően. A premedikáció a 3 hetes docetaxel-protokollokban használatossal megegyezett: 100-100 mg methyl-prednisolont kaptak a betegek 12, majd fél órával a docetaxel infúziót megelőzően. G4 hematológiai mellékhatás nem fordult elő. G3 és G2 leukopénia a ciklusok $6/57 = 11\%$ -ában és $4/57 = 8\%$ -ában jelentkezett. Granulocita-kolóniastimuláló faktor adására nem került sor. A progressziómentes időszak kiszámítására a GraphPad Prism programcsomagot (2,0 változat) használtuk. Eredmények: Két betegben figyeltünk meg komplett választ ($2/10 = 20\%$), amely 2 ill. 3 hónappal a kezelést követően tart. A többi betegben némi stagnálást követően a daganat progrediált. A medián progressziómentes idő 2 hónap volt. Következtetés: A kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott heti docetaxel adagolás a betegek számára jól tűrhető. A kezelés megfelelő értékeléséhez azonban még további vizsgálatok eredményeinek ismerete szükséges. *Magyar Onkológia* 50:43–46, 2006

Weekly docetaxel therapy is a new therapeutical form of relapsed ovarian cancer. Phase I and II trials of this administration form are rare in the literature of this tumor type. The authors report on a retrospective study of this treatment. Materials and methods: Ten patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma were treated by dose-dense weekly docetaxel in 57 courses. The patients received a median of 6 courses of docetaxel on day 1, 8 and 15 together with a one-week pause, in 4-week courses. The average age of the patients was 61 ± 9 years. Eight patients received a docetaxel monotherapy at a dose of 40 mg/m^2 , in weekly administration, and two patients weekly docetaxel combination therapy with carboplatin of AUC 3, on the same days as above. The premedication used before docetaxel was the same as the one given in the 3-week protocols: the patients received treatments of 100 mg methyl-prednisolone 12 hours and half an hour before docetaxel infusion. No G4 hematological toxicities were observed. G3 and G2 leucopenia was found in $6/57 = 11\%$ and $4/57 = 8\%$ of treatments. No granulocyte colony stimulating factor was given. Progression-free interval (PFI) was calculated by GraphPad Prism (version 2.0) program. Results: Complete response was found in two patients ($2/10 = 20\%$), and the patients are tumor-free 2 and 3 months after treatment. All the other patients showed tumor progression after some time of stabilization. The median progression-free interval was calculated as 2 months. Conclusion: Weekly docetaxel is found to be a tolerable treatment form of relapsed ovarian cancer patients. For the evaluation of the treatment more studies are warranted. *Lehoczky O, Pulay T. First observations of the dose-dense weekly docetaxel therapy in relapsed ovarian cancer. Hungarian Oncology* 50:43–46, 2006

Közlésre érkezett: 2005. szeptember 1.

Elfogadva: 2005. november 14.

Levelezési cím: Dr. Lehoczky Ottó,

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy nem állnak pénzügyi kapcsolatban a cikkben lényeges szerepet játszó termékek gyártóival, sem olyan céggel, amelyik konkurens terméket forgalmaz. (A jelen nyilatkozat szövege azonos a *Journal of Clinical Oncology* magyar kiadásában 2005. júniusban megjelent és elfogadott nyilatkozatával.)

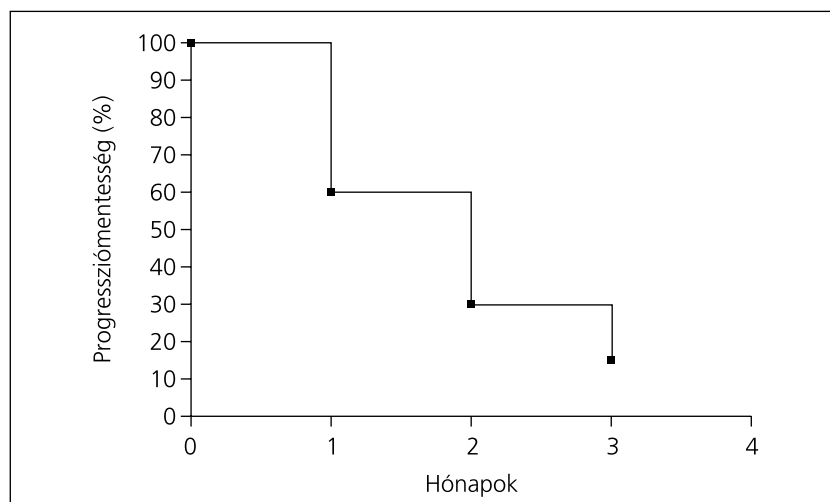
Bevezetés

A kiújult petefészekrákok kezelésében nincs egy-séges álláspont. Az elsődleges kemoterápiás kezelés végén megfigyelhető közel 70%-os általános válasz (14) után két év elteltével a progressziómentesség csaknem 50%-ra csökken, és a kiújulások alkalmával elkezdett kezelések ellenére a daganat előbb-utóbb újból növekedésnek indul. A kiújulásokkor legtöbbször platina- és taxánszár-mazékokat, gemcitabint, pegilált liposzomális doxorubicint és etoposidot alkalmaznak önmaguk-ban vagy kombinált formában, több-kevesebb sikerrel. A megszokott 3- vagy 4 heti ciklusoktól eltérő eljárást jelent az ún. „sűrű dózisú” (dose-dense, DD) kezelés. Ennek során rövidebb idő (általában 1 hét) telik el az egyes gyógyszeradagok között, vagyis a daganatos sejtek gyakrabban kerülhetnek a kemoterapeutikum által blokkolható sejtfázisba. Az alkalmanként adott gyógyszer mennyisége ilyenkor a 3 hetente végzett kezelésekhez képest alacsonyabb, ezért az általuk okozott mellékhatás is kisebb. A kiújult petefészekrákok kezelésében alkalmazott DD kezelésről eddig igen ritkán jelent meg beszámoló. A jelen felmérésben a kialakult petefészekrákokban DD docetaxel kezeléssel szerzett első tapasztalatainkat kívántuk összesíteni.

Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati osztályán retrospektív vizsgálatban értékeltük a 2004. szeptember és 2005. június között 10 kiújult petefészekrákos betegben 57 ciklusban hetente adott DD docetaxel (DTXL) kezelést. A betegek átlagos kora 61 ± 9 év volt. A betegek a vizsgálat során medián 6 (szélsőértékek: 9 és 3) ciklusban kapták a kezelést. Többségükben (8 betegben) monoDTXL kezelést végeztünk. Ennek során a ciklus 1., 8. és 15. napján 40 mg/m^2 dózisban kapták a betegek a kezelést, majd 1 heti szünet következett. A kezeléseket 28 naponta ismételték. További két beteg DTXL és carboplatin (CRB) tartalmú kombinált kezelést kapott. A kombinált kezelés során a DTXL-t 35 mg/m^2 dózisban, a CRB-t pedig AUC 3 dózisban adtuk a ciklus 1., 8. és 15.

1. ábra:
Heti DTXL
kezeléssel elért
progressziómentesség
kiújult petefészekrákos
betegekben



napján (az AUC a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, a koncentráció-idő görbe alatti területet jelenti). A CRB-dózis kiszámításához a beteg nemét, korát, súlyát, és szérum-kreatininszintjét, valamint a cél AUC-értéket figyelembe vevő számítógépes programot (Paraplatin Dose Calculator, Cancer Technologies, Tucson, Arizona, 1992) használtunk.

A kezeléseket megelőzően a 3 hetente adott DTXL kezeléseknél szokásos előkészítést alkalmaztunk, azaz a beteg a DTXL kezelést 12 órával megelőzően, majd fél órával az infúzió megkezdte előtt 100 mg methyl-prednisolon előkészítést kapott tablettá formájában (12). A kezelés előtt minden alkalommal elvégeztük a mennyiségi és minőségi vérkép, a máj- és vesefunkciók, ionogram, vércukor, valamint a CA125 marker meghatározását.

A kezelések során G4 hematológiai toxicitást nem észleltünk. G3 leukopénia $6/57 = 11\%$ -ban, G2 leukopénia $4/57 = 8\%$ -ban, G1 leukopénia pedig $5/57 = 9\%$ -ban fordult elő. A fehérvérsejtszám csökkenése Lithicarb adására pár napon belül rendeződött. Kolóniastimuláló faktort egy esetben sem alkalmaztunk. A hemoglobinszintben G3-4 toxicitás nem fordult elő. G2 anémia $4/57 = 8\%$ -ban, G1 anémia pedig $22/57 = 39\%$ -ban fordult elő. G1-2 súlyosságú vérszegénység miatt 3 beteg 1-1 ciklusában ($3/57 = 5\%$) végeztünk transzfúziót (az ún. „külön-keretes” erythropoietin adására a rendelkezések alapján nem volt módunk). A thrombocytaszámban és a májfunkciókban a kezelés nem okozott eltérést. Összesen egy betegben figyeltünk meg G2 súlyosságú eltérést a májenzim (GOT, GPT) szintekben, azonban ezek – a DTXL kezelések során nem súlyosbodó – eltérések már előzőleg, a májattétek kimutatásakor ismertek voltak (a toxicitások értékelését a WHO Általános Toxicitási Jellemzők (Common Toxicity Criteria, CTC) besorolásának megfelelően végeztük (6)).

Egyéb mellékhatás a kezelések során nem jelentkezett. Dóziscsökkentés egy esetben sem történt. A kezelés halasztására összesen 3 beteg 5 ciklusában került sor. Egyik beteg két ciklusában G3 leukopénia miatt, egy másik betegben az egyik ciklusban G2 leukopénia, a másik ciklusban pedig influenzás tünetek miatt késleltettük 1-1 héttel a kezelést. A harmadik beteg a túl sűrű kórházi bentfekvések okozta kényelmetlenség miatt két alkalommal maga kérte az 1-1 hetes kezelés-halasztást.

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

Eredmények

A 3-5. vonalban, hetente adott DTXL kezeléssel medián 2 (szélső értékek: 1 ill. 3) hónapos progressziómentes időszakot figyeltünk meg. Két be-

tegen ($2/10 = 20\%$) figyeltünk meg teljes választ (complete response, CR). Mindkét betegben a negatív kismedencei tapintási lelet mellett a CA125 értéke normalizálódott és a betegek a felmérés idején 2 ill. 3 hónapja klinikailag tumormentesek. A többi betegben 1-3 hónapos stagnálást követően a daganatos folyamat progrediált. Az 1. ábrán látható, hogy a progressziómentesség a kezelést követő 3 hónap elteltével 15%-os.

Megbeszélés

Az amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Csoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) 1996-ban közreadott GOG-111 protokollja eredményeinek közreadása óta (14) a petefészekrákok első vonalú adjuváns kezelését világszerte legtöbbször a paclitaxel-platinaszármazék kombinációval végzik. A kezelés ellenére, főként az előrehaladott stádiumban felfedezett betegek mintegy kétharmadában, a betegség 2 éven belül kiújul. A kiújulások esetén leginkább alkalmazott platina-, taxán-, pegilált liposzomális doxorubicin és etoposid kezelések előbb-utóbb hatástalanná válnak. Ez a magyarázata annak, hogy folyamatosan keresik az előbbieknél hatékonyabb megoldásokat. Az utóbbiak nemcsak az újabb szer/szerek bevezetését/kombinálását jelentik, de újabb alkalmazási módokat (pl. testüregebe adást) is tartalmazhatnak. Egy lehetséges újabb adagolási formát jelent a „sűrű dózisú” (DD) kezelés.

A kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott DTXL kezelésekről az 1990-es évektől jelentek meg beszámolók. Ezekben a vizsgálatokban a 3 hetente adott DTXL kezeléssel a szerzők 24-50%-os teljes választ (overall response, OR), köztük 3-27% komplett választ (CR), valamint 32-43% változatlan állapotot (SD) és medián 5 hónapos progressziómentes időt (PFI) figyeltek meg (7, 9, 12, 17). Az első megfigyelések birtokában a Petefészekrákokban végzett Skóciai Randomizált Vizsgálat (Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancers, SCOTROC) már első vonalban hasonlított össze az elterjedt PTXL/CRB kezelést a DTXL/CRB kombinációval. A vizsgálatba 1998-2002 között 1077 beteget válogattak be. A DTXL/CRB kezelést $75 \text{ mg/m}^2/1 \text{ óra}$ ill. AUC 5 dózisban, a PTXL/CRB-t pedig $175 \text{ mg/m}^2/3 \text{ óra}$ ill. AUC 5 dózisban alkalmazták, 3 hetente, 6 ciklusban (22, 23). A medián 23 hónapos követési időszak eredményeit összefoglaló, 2004-ben megjelent értékelésben a kétféle kezeléssel hasonló PFI-t (15,0 hónap és 14,8 hónap, $p=0,707$), a 2. évben hasonló teljes túlélést (overall survival, OS, 64,2% és 68,9%, $p=0,238$) és objektív tumorválaszt (58,7% és 59,5%, $p=0,868$) közöltek (22).

Az eredmények javítására mindkét taxánszármazékot kipróbálták DD alkalmazási formában is. Ezekben a vizsgálatokban elsősorban emlőrákos betegekben megfigyelt jó hatékonyságról számoltak be (1, 4, 8, 16, 18). Később más daganattípusokban is igazolták a DD kezelés létjogosultságát. A DD DTXL-lel elért jó tapasztalatokról számoltak be nem kissejtes tüdőrákok, hormon-refrakter prostatacarcinoma, fej-nyaki- és gyomor-

rákok kezelése kapcsán is (3, 5, 21). A 3 hetente, általában $75-100 \text{ mg/m}^2$ DTXL-dózist alkalmazó protokollok leggyakoribb, G3-4 neutropéniával járó mellékhatásával szemben a DD adagolások esetén ez utóbbi toxicitás lényegesen kisebb. A DD adagolást ún. heti ill. kétheti protokollok formájában végzik. A heti szkéma szerinti adagolásakor a DTXL-t alkalmanként $25-40 \text{ mg/m}^2$ dózisban (4, 8, 13), a kétheti protokollokban pedig $40-50 \text{ mg/m}^2$ dózisban (13, 19) alkalmazzák.

A kiújult petefészekrákok kezelésére alkalmazott DD DTXL kezeléssel eddig csak kevés közlemény jelent meg. A PUBMED adatbázisában az internetes kereséssel a jelen összefoglaló elkészítésének napjáig (2005. augusztus 1.) összesen öt publikációt, köztük két fázis-I, két fázis-II vizsgálatról és egy esetismertetésről szóló beszámolót találtunk.

Terauchi és mtsai a japán Toho Orvosegyetemen fázis-I vizsgálatban, 12 kiújult petefészekrákos betegben a ciklus 1., 8., és 15. napján $30, 35, 40$ és 45 mg/m^2 dózisban alkalmazták a DTXL-t. A kezelés során 45 mg/m^2 maximálisan elviselhető toxicitást (maximum tolerated dose, MTD) és 40 mg/m^2 ajánlott dózist (recommended dose, RD) állapítottak meg. A kezeléseket során nem jelentkezett G3-4 hematológiai toxicitás (20). Ugyancsak fázis-I vizsgálatról számoltak be Oishi és mtsai 2003-ban. Ebben a vizsgálatban kilenc kiújult petefészekrákos betegben a kéthetente adott DTXL kezelést értékelték. A DTXL-t legalább 4 ciklusban, emelkedő, $40, 50$ ill. 60 mg/m^2 dózisban adták. G3-4 granulocytopenia esetén granulocytakolóniastimuláló faktort alkalmaztak. A 40 ill. 50 mg/m^2 dózisok esetén értékelhető változást nem találtak. A 60 mg/m^2 dózisú „kétheti” DTXL adagolással három közül két betegben értékelhető változást (1 CR és 1 PR) regisztráltak. A vizsgálat eredményeképpen a szerzők a kétheti 60 mg/m^2 DTXL adagolást a továbbiakban fázis-II vizsgálatban fogják értékelni (15).

A heti DTXL kezelést fázis-II vizsgálatban értékelték Berkenblit és mtsai 29 kiújult petefészekrákos betegben. A DTXL-t a ciklus 1., 8. és 15. napján 40 mg/m^2 dózisban adták 4 hetente. A kezelésre adott válasz értékeléséhez legalább 2 ciklus kezelést kaptak a betegek. G3-4 neutropéniát 19%-ban észleltek. G4 nem-hematológiai toxicitás nem fordult elő. A 30 mg/m^2 dózissal csökkentett adagolásra kényszerültek 10 betegben (G3 diarrhoea, G1-2 gyengeség, stomatitis, könnyezés miatt). Komplett választ (CR) nem észleltek, részleges választ (PR) pedig $2/29 = 6,9\%$ -ban figyeltek meg. A betegek 17%-ában találtak legalább 2 cikluson át tartó változatlan állapotot. A medián progressziómentes idő 2 hónap, a medián teljes túlélés pedig 15 hónap volt (2).

A japán Nemzeti Saitama Kórházból 2003-ban jelent meg az a publikáció, amelyben hetente 35 mg/m^2 dózisban adott DTXL kezeléssel tudósítanak. A három hetes kezelést 1 hetes kezelési szünet követte, azaz 28 napos ciklusokat alkalmaztak. A DTXL-t a ciklus 1., 8. és 15. napján adták. A fenti eljárással a szerzők egy 55 éves, eredetileg III/c, G3 stádiumú petefészekrákos beteg daga-

natkiújulásának sikeres kezeléséről számolnak be. Az 5. ciklust követően a beteg 7 hónapja daganatmentes. További érdekesség, hogy a beteg 2 évvel korábban emlőrák (I. stádium, T1aN0M0) miatt sikeres kezelésen esett át. A szövettani vizsgálatok egyértelműen második daganatot igazoltak. A szerzők a fenti kezelést ambuláns módon adható egyszerű kezelésként ajánlják kiújult petefészekrákokban (10). A sikeres kezelést követően Komiyama és mtsai, ugyancsak a már említett japán Nemzeti Saitama Kórházban, 15 további betegben alkalmazták a fenti kezelést. A 15 közül mérhető daganattal rendelkező öt beteg közül $1/5 = 20\%$ -ban figyeltek meg részleges választ. Tíz betegben klinikai vizsgálattal, vagy képalkotóval a daganatot nem sikerült kimutatni, azonban a CA125 daganatjelző emelkedése jelezte azt. Ezen 10 beteg között $3/10 = 30\%$ -ban igazoltak részleges választ. A 15 között egy betegben sem találtak komplett választ. A két betegcsoportban 7,5 és 7,6 hónapos medián PFI-t regisztráltak. A 61 kemoterápiás ciklus során 6,7%-ban jelentkezett G3 leukopénia és 13,3%-ban G2 ödéma (11).

A heti DTXL kezeléssel osztályunkon 2 hónapos PFI-t figyeltünk meg. Ez az eredmény azonos az irodalomban található egyetlen hasonló fázis-II vizsgálatban (10) megfigyeltekkel. Betegeink között – szemben a Burstein által a betegek 19%-ában megfigyelt G2 (tehát vízhajtást igénylő) folyadék-visszatartással (4) – lényeges folyadék-visszatartás nem fordult elő. A DTXL kezelésekre jellemző leukopéniákhoz képest G4 leukopénia egyáltalán nem, G3 leukopénia pedig csak 11%-ban fordult elő. Összességében megállapítható, hogy a DD DTXL kezelés a betegek számára jól tűrhető, kevés mellékhatással járó gyógyeljárás. A végleges értékeléshez azonban nagyobb számú betegben végzett vizsgálatok eredményeit kell megvárni.

Megjegyzés: Eredményeink összesítése után vált ismertté, hogy a docetaxel petefészekrákok esetén történő alkalmazását a magyarországi „helyi”, ill. a hatályos európai (EMA) törzskönyvből is törölték. Bár a fenti adatok megerősítették a kiújult petefészekrákokban a készítmény hatásosságára vonatkozó ismereteket, azonban, sajnos, ebben az indikációban a docetaxel kezelésre a továbbiakban már nem lesz lehetőség.

Irodalom

- Aihara T, Kim Y, Takatsuka Y. Phase II study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 13:286-292, 2002
- Berkenblit A, Seiden MV, Matulonis UA, et al. A phase II trial of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal serous cancer, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 95:624-631, 2004
- Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 28(4 Suppl 15):8-15, 2001
- Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18:1212-1219, 2000
- Chen LT, Liu TW, Wu CW, et al. A phase I study of weekly docetaxel, 24-hour infusion of high-dose fluorouracil/leucovorin and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 63:239-247, 2002
- Common Toxicity Criteria Manual, version 2.0. National Cancer Institute: Cancer therapy evaluation program. (http://www.rtog.org/members/toxicity/ctcmanual_6-1-99.pdf, lekérdezés ideje 2005. május 2.)
- 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
- Hainsworth JD, Burris HA, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 19:3500-3505, 2001
- 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
- Komiyama S, Mizusawa Y, Onouchi M, et al. Effective weekly docetaxel for recurrent ovarian cancer: A case report. *Int J Gynecol Cancer* 13:683-686, 2003
- Komiyama S, Tsuji H, Asai S, et al. A pilot study of weekly docetaxel therapy for recurrent ovarian cancer, tubal cancer, and primary peritoneal cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 26:299-302, 2005
- Lehoczy O, Thurzó L, Bagaméri A, és mtsai. A kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott docetaxel kezelés eredményei. *Magyar Onkológia* 49:71-75, 2005
- Massacesi C, Marcucci F, Bocetti T, et al. Low dose-intensity docetaxel in the treatment of pre-treated elderly patients with metastatic breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 24:43-48, 2005
- 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
- Oishi T, Kigawa J, Fujiwara K, et al. A feasibility study on biweekly administration of docetaxel for patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 90:421-424, 2003
- Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:4216-4223, 2001
- 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
- Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16:3353-3361, 1998
- Shin E, Ishitobi M, Hiraoia M, et al. Phase I study of docetaxel administered by bi-weekly infusion to patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 20:4721-4726, 2000
- Terauchi F, Hirano T, Taoka H, et al. Weekly docetaxel for patients with platinum/paclitaxel/irinotecan-resistant relapsed ovarian cancer: a phase I study. *Int J Clin Oncol* 8:348-351, 2003
- Varveris H, Mazonakis M, Vlachaki M, et al. A phase I trial of weekly docetaxel and cisplatin combined to concurrent hyperfractionated radiotherapy for non-small cell lung cancer and squamous cell carcinoma of head and neck. *Oncol Rep* 10:185-195, 2003
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 96:1682-1691, 2004
- Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21 (10 Suppl):136-144, 2003