

DOCETAXEL V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU NA RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ FN MOTOL

DOCETAXEL IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER IN THE DEPARTMENT OF RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY, FACULTY HOSPITAL MOTOL

LINKE Z., KUBÁČKOVÁ K., PRAUSOVÁ J.

RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN MOTOL

Souhrn: Na radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol bylo do února 1999 léčeno docetaxelem celkem 41 nemocných. 38 nemocných bylo léčeno pro metastazující či lokálně pokročilý karcinom prsu. U 11 nemocných byl docetaxel podán jako monoterapie v dávce 100 mg/m², u 27 nemocných v kombinaci s doxorubicinem, vinorelbinem či 5-fluorouracilem - v dávce 75 mg/m². Zatím lze zhodnotit efekt chemoterapie u 20 nemocných: U 11 nemocných dosaženo stabilizace choroby (SD = 55%), parciální remise u 4 nemocných (PR = 20%), kompletní remise u 1 nemocné (CR = 5%), celková odpověď činí 25%. Progrese choroby byla konstatována u 4 nemocných (20%). Tři nemocní byli léčeni zajišťující chemoterapii po resekci recidivy. Čas do progrese choroby je v časovém rozmezí 3-13 měsíců s průměrem 6,9 měsíce. Z hematologických nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována leukopenie - ve 46,3% všech cyklů, během 8 cyklů byla u 4 nemocných pozorována febrilní neutropenie (5,4% všech cyklů). Ostatní hematologické účinky nebyly závažné. Z nehematologických nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována nauzea a emese (46,9% všech cyklů), méně často byly pozorovány neurologické komplikace, mukositida a artralgie či myalgie, alopecie se objevila u většiny nemocných. Retence tekutin či alergické reakce byly po správné premedikaci kortikoidy velmi vzácné.

Klíčová slova: docetaxel, karcinom prsu

Summary: Until February 1999, 41 patients were treated with docetaxel in the Department of Radiotherapy and Oncology at the Faculty Hospital Motol in Prague. 38 patients were treated for metastatic and advanced breast cancer. Docetaxel was given as a monotherapy (100 mg/m²) in 11 patients. 27 patients were treated with combinations: docetaxel 75 mg/m² and doxorubicine, or vinorelbine, or 5-fluorouracil. 20 patients were evaluable for response: 11 patients with stable disease (SD = 55%), 4 patients with partial response (PR = 20%), one patient with complete response (CR = 5%), making a total response rate of 25%. While progression of disease was observed in 4 patients (PD = 20%). 3 patients were treated for microscopic disease. The average time to progression is 6.9 month, with a range of 3-13 months. Leucopenia was the most frequent haematological adverse event - in 46.3% of all cycles, 4 patients suffered from the febrile neutropenia during 8 cycles (5.4% of all cycles). Other adverse events were not significant. Nausea and vomiting were the most frequent non-haematological adverse events (46.9% of all cycles), we observed neurological complications, mucositis and artralgia or myalgia, and alopecia very often. Fluid retention and allergic reactions were rare because of adequate premedication with corticosteroids.

Keywords: docetaxel, breast cancer

ÚVOD

Šíře indikací, mechanismus účinku

Polosyntetický derivát 10-desacetylbaictinu, docetaxel, patří spolu s paklitaxelem k cytostatikům blokujícím depolymerizaci mikrotubulů a v této podobě je stabilisující. Tím tyto látky prodlouží mitózu z průměrných 30 minut i na několik desítek hodin. Taxany též blokují přechod buňky z G₂ fáze do fáze M, což vysvětluje i jejich radiopotenciační efekt. Dále blokují expresi onkogenu bcl-2, který inhibuje buněčnou apoptózu. (Klener, 1). Farmakokinetikou se detailně zabývá článek McLeoda (38). Docetaxel je lipofilnější než paklitaxel, čímž lze vysvětlit jeho vyšší akumulaci v nádorové buňce, vyšší cytotoxicitu i vyšší procento odpovědi (Valero, 18). Vykazuje protinádorový efekt u 41% nádorových specimen, paklitaxel u 33%. Synergismus je vyjádřen mezi docetaxelem spolu s cyklofosfamidem, 5-fluorouracilem, vinorelbinem, methotrexátem a částečně i s etoposidem. Zkříženou resistenci u nádorových buněčných linií s dalšími cytostatiky prakticky nevykazuje, včetně antracyklinů i paklitaxelu (Eckhardt, 2; Ravdin, 3).

Docetaxel je indikován k léčbě lokálně pokročilého či meta-

stazujícího karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic (Donnellan, 33; Miller, 34 aj.), karcinomu vaječniku (Kavanagh, 23 aj.). Odpověď na léčbu se ověřuje v rámci klinického zkoušení i u mnohých dalších zhoubných nádorů - metastazující maligní melanom (Einzig, 4), karcinomy hlavy a krku (Schoffski, 41) - hlavně nasofaryngeální karcinom (Colevas, 5), karcinom jícnu (Vokes, 6), žaludku (Taguchi, 7), kolorekta (Clark, 8) i cholangiokarcinom (Pazdur, 40), uroteliální karcinom (Sengelov, 36), sarkomy měkkých tkání (Amodio, 37), hormonální léčbu independentní karcinom prostaty (Kreis, 42), non-Hodgkinův lymfom (Budman, 9), v trojkombinaci spolu s cytarabinem a fludarabinem u různých typů předléčených leukemií (Avramis, 32) aj.

Charakteristika souboru nemocných a rozsah jejich nemoci
Nejčastější indikací je dnes aplikace docetaxelu u metastazujícího či lokálně pokročilého adenokarcinomu prsu. Na radioterapeuticko-onkologickém oddělení FN Motol bylo docetaxelem do února 1999 léčeno 41 nemocných. Jednalo se o 38 nemocných žen s karcinodem prsu, které podstoupily léčbu docetaxelem v monoterapii či v kombinaci s jiným cytosta-

tikem. Další tři nemocní byli léčeni docetaxelem v kombinaci spolu s cisplatinou pro generalizovaný adenokarcinom žaludku.

Docetaxelem bylo léčeno 38 nemocných s karcinomem prsu ve věkovém rozmezí od 29 do 78 let s věkovým průměrem 54,7 let a mediánem 53 let. V době záhytu tumoru prsu bylo menoaktivních 15 nemocných, 2 nemocné perimenopausální a 21 nemocná byla v menopauze.

Histologicky převažoval ductální typ adenokarcinomu prsu (21 nemocný), méně často potom lobulární (4 nemocní), smíšený (6 nemocných), anaplastický (5 nemocných) a ostatní histologické typy (2 nemocní).

Docetaxel byl nejčastěji nasazen jako 2. řada paliativní chemoterapie - u 22 nemocných, zejména po selhání antracyklinů, proto nejčastěji v kombinaci spolu s vinorelbinem. Méně často jako kombinovaná chemoterapie v 1. řadě léčby (8 nemocných), jako 3. řada chemoterapie (6 nemocných) či vyšší (2 nemocné).

Nemoc před podáním chemoterapie byla vždy pokročilá - chemoterapie byla aplikována u 32 nemocných s rozsahem nemoci IV. klinického stadia, u 3 nemocných III. klinického stadia (III.A - 1 nemocná; III.B - 2 nemocné). U 3 nemocných byl docetaxel aplikován jako zajišťující terapie po resekci operabilní recidivy. V adjuvantní terapii nebyl docetaxel na našem oddělení dosud podán.

U nemocných v době započetí chemoterapie docetaxelem byla prokázána nejčastěji generalizace do 1 orgánu (19 nemocných).

Cíl práce

Cílem této práce je dokumentovat efekt chemoterapie docetaxelem u pacientek s pokročilým karcinomem prsu. Tato léčba, která je finančně náročnější oproti kombinacím s antracykliny, je u těchto nemocných nasazena nejčastěji s paliativním záměrem. I přesto je snaha potvrdit na výsledcích prokazatelný léčebný benefit, a to nejen v ústupu obtěžujících symptomů souvisejících s pokročilou onkologickou chorobou, ale i ústup choroby a prodloužení přežití.

Metody práce a způsob aplikace protinádorové chemoterapie

V monoterapii byl docetaxel podáván 11 nemocným, spolu v kombinaci s jiným chemoterapeutikem u 27 pacientek, z toho u 16 nemocným spolu s vinorelbinem, u 11 nemocných s adria-

mycinem (tj. u 1 nemocné proběhla chemoterapie v kombinaci s adriamycinem a po vyčerpání kumulativní dávky antracyklinů a velmi dobrý paliativní efekt bylo poté pokračováno v kombinaci s vinorelbinem) a u 1 nemocné v kombinaci s 5-fluorouracilem.

U nemocných léčených monoterapií docetaxelem byla aplikována dávka 100 mg/m², v kombinaci byla aplikována dávka 75 mg/m². Vždy byl aplikován dexametason v množství dávce 16 mg ve 2 denních dávkách jako prevence vzniku posttaxeterové retence tekutin - den před aplikací, v den aplikace a následně 3 dny po podání chemoterapie. Docetaxel byl podáván v 1 hodinové infúzi v 500 ml fyziologického roztoku. U kombinované chemoterapie bylo druhé cytostatikum aplikováno až po skončení infúze s docetaxelem; adriamycin ihned po skončení aplikace docetaxelu 1. den v dávce 50 mg/m², vinorelbin 20 mg/m² 1. a 5. den v krátké infúzi. Cykly chemoterapie se opakují v 3 týdenním intervalu. Některé studie II. fáze uvádí lepší výsledky u kombinace docetaxel+adriamycin v dávkách 75/50 mg/m² s celkovou odpovědí 90 %, oproti dávce 60/60 mg/m² s celkovou odpovědí 66 %. (Khayat, 10).

Antiemeticky byly podávány běžné preparáty metoklopramid či thiethylperazin, setrony byly aplikovány při kombinované chemoterapii pro současně aplikovaný antracyklin či vinorelbin. Celkem bylo dosud aplikováno 147 cyklů, s rozmezím 1-11 cyklů, s průměrem 3,86 cyklus/1 nemocný. Z 38 nemocných jich 17 v chemoterapii dosud pokračuje. Chemoterapie byla dosud ukončena u 21 nemocných, nejčastěji pro progresi choroby (9 nemocných), méně často z jiné příčiny.

Dosažené výsledky byly zhodnoceny podle obecně platných kritérií.

Výsledky léčby

Efekt chemoterapie

U 21 nemocných s ukončenou terapií bylo nejčastěji dosaženo stabilizace choroby (SD u 9 nemocných, tj. 42,9 % s časovým rozmezím odpovědi 3 - 17 měsíců a průměrnou dobou trvání odpovědi 9 měsíců, dále kompletní remise u 1 nemocného (CR, tj. 4,7 %, trvání odpovědi 4 měsíce), partiální remise u 1 nemocného (PR, tj. 4,7 %, trvání odpovědi 11 měsíců), progresse choroby u 4 nemocných (PD, tj. 19,1 %), disease free interval u 2 nemocných (9,5 %) s radikálně odoperovanou recidivou karcinomu prsu činil 7 a 10 měsíců, s průměrem 8,5 měsíce. Nehodnotitelné byly výsledky u 4 nemocných (19,1 %).

Tab. 1: Rozsah onemocnění před podáním docetaxelu

STUPEŇ GENERALIZACE	Počet nemocných	Podskupiny
lokálně pokročilý tumor	3	
1 orgán	19	P 3x, H 2x, S 7x, C 2x, N 5x
2 orgány	7	HS 3x, HP 1x, PC 1x, PN 1x, NC 1x
3 orgány	5	HPS 2x, HSN 1x, SNC 1x, HgasS 1x
4 orgány	1	PSNOes 1x
terapie po resekci operabilní recidivy - mikroskopická choroba	3	

H játra, P plíce, S kosti, N neregionální lymfatické uzliny, C kůže, Gas žaludek, Oes jícen

Tab. 2: Výsledky nemocných s ukončenou terapií docetaxelem

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření	časové rozmezí (v měsících)	průměrná doba odpovědi (v měs.)
DFI	2	9,5 %	7-10	8,5
CR	1	4,7 %	4	4
PR	1	4,7 %	11	11
SD	9	42,9 %	3-17	9
PD	4	19,1 %	-	-
NA	4	19,1 %	-	-

Tab. 3: Prozatímní výsledky nemocných s pokračující terapií docetaxelem

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření	časové rozmezí (v měsících)	průměrná doba odpovědi (v měs.)
DFI	1	5,9 %		
PR	3	17,6 %		4,7
SD	2	11,8 %	8–24	16
NA	11	19,1 %	–	–

U nemocných s pokračující terapií docetaxelem je většina - 11 nemocných - zatím nehodnotitelných (64,7 %), stabilizace choroby byla navozena u 2 nemocných (11,8 %, zatím s průměrem trvání 16 měsíců v časovém rozmezí 8 a 24 měsíců), parciální remise u 3 nemocných (17,6 %, s průměrem trvání léčebné odpovědi 4,7 měsíců), jedna nemocná je léčena pro odoperovanou recidivu a mikroskopickou chorobu (5,9 %). Celkově lze tedy objektivně zhodnotit 20 nemocných. Tři nemocní byli léčeni zajišťující chemoterapii po resekci operabilní recidivy a 15 nemocných není hodnotitelných. Z 20 nemocných bylo u 11 nemocných dosaženo stabilizace choroby (SD = 55 %), parciální remise u 4 nemocných (PR = 20 %), kompletní remise u 1 nemocné (CR = 5 %), response rates tedy činí 25 %. Progrese choroby byla konstatována u 4 nemocných (20 %). Čas do progrese choroby u nemocných, u nichž bylo dosaženo odpovědi či stabilizace choroby, je u dosud 7 hodnotitelných nemocných v časovém rozmezí 3–13 měsíců s průměrem 6,9 měsíce.

Tab. 4: Celkové výsledky všech nemocných léčených docetaxelem

Typ odpovědi	počet nemocných	procent. vyjádření
DFI	3	8,0 %
CR	1	2,6 %
PR	4	10,5 %
SD	11	28,9 %
PD	4	10,5 %
NA	15	39,5 %

Dle subjektivního hodnocení nemocných byl prokazatelný klinický benefit z tohoto způsobu léčby u 18 pacientek (47,5 %).

Hematologické nežádoucí účinky

Hematologická toxicita byla zaznamenána u 30 nemocných, nebyla zaznamenána u 6 nemocných a 2 nemocní nebyli hodnotitelní. Leukopenie se vyskytla během léčby u 25 nemocných v 68 cyklech terapie (46,3%). Febrilní neutropenie byla zaznamenána u 4 nemocných celkem po 8 cyklech chemoterapie (5,4 %). Trombocytopenie se vyskytovala vzácně, jen u 7 nemocných po 8 cyklech chemoterapie - vždy bez krvácivých projevů. Anémie se objevila u 22 nemocných po 59 cyklech (40,1%), většinou byla nízkého stupně. Její etiologie nebyla pouze toxická postchemoterapeutická, nýbrž i etiologicky jako anémie u chronických a onkologických chorob.

Nehematologické nežádoucí účinky

Nehematologická toxicita byla pozorována u 36 nemocných, 2 nemocní nejsou zatím hodnotitelní. Nejčastěji se vyskytl vomitus a nauzea, u jedné nemocné byl vzácně se objevivší IV. stupeň vomitu důvodem odmítnutí v pokračování další léčby z její strany. Ostatní gastrointestinální nežádoucí účinky nebyly časté a jejich stupeň nejčastěji mírného stupně. Podobné výsledky uvádí práce Adachiho (16) aj. I ostatní nehematologické nežádoucí účinky byly relativně vzácné, posttaxterová retence tekutin byla v mírném stupni při současné medikaci dexametasonem jen u 2 nemocných. Neurologické komplikace byly pozorovány u 8 nemocných. Alergické reak-

Tab. 5: Přehled hematologické toxicity

Typ toxicity	Stupeň toxicity	Počet cyklů	Procentuální vyjádření
leukopenie 25 nemocných	celkem	68	46,3
	G I	14	9,5
	G II	14	9,5
	G III	30	2,5
	G IV	10	6,8
febrilní neutropenie 4 nemocní	-	8	5,4
trombocytopenie 7 nemocných	celkem	8	5,4
	G I	8	5,4
	G II	0	0
anémie 22 nemocných	celkem	59	40,1
	G I	40	27,1
	G II	17	11,6
	G III	2	1,4

Tab. 6: Přehled nehematologické toxicity

nehematologická toxicita 36 nemocných
nehodnotitelné 2 nemocní celkem 147 cyklů

Typ toxicity	Stupeň toxicity	Počet cyklů	Procentuální vyjádření
nausea a vomitus 26 nemocných	celkem	69	46,9
	G I	38	25,9
	G II	27	18,3
	G III	1	0,7
	G IV	3	2,0
průjem 5 nemocných	celkem	5	3,2
	G I	1	0,7
	G II	1	0,7
	G III	3	2,1
	G IV	1	0,7
zácpa 0 nemocných		0	0
mukositis 4 nemocné		6	4,1
pyroza 1 nemocná		2	1,4
retence tekutin 2 nemocné			5,6
alopecie 34 nemocné			94,4
neurologické komplikace 8 nemocných G I 5 nemocných, G II 3 nemocné			22,2
artralgie a myalgie 12 nemocných			33,3
„taxoterové“ nehty 9 nemocných			25,0
horečky neznámého původu 6 nemocných			16,7
kardiotoxicita 1 nemocná			2,8
únavnost 5 nemocných			13,9
toxická hyperbilirubinémie 2 nemocné			5,6
dekompenzace diabetu 1 nemocná			2,8
alergická reakce 2 nemocné	celkem	2	1,4
	G I	1	0,7
	G II	1	0,7

ce byly při správné premedikaci vzácné - vyskytly se jen u 2 nemocných během 2 cyklů chemoterapie (1,4%), u jedné stupně II, u druhé stupně III (zde to byl důvod pro změnu terapie). Alopecie se objevila u naprostě většiny nemocných - u 34 nemocných. Další nežádoucí účinky jako artralgie a myalgie, horečky neznámého původu, únava a slabost, „taxoterové“ nehty, kardiotoxicita, přechodná hyperbilirubinémie, pyrosa, dekompenzace diabetu mellitus byly méně časté a převážně nižšího stupně.

Diskuse

V našem souboru bylo dosaženo léčebné odpovědi u 25% nemocných a stabilizace nemoci u dalších 55% hodnotitelných případů nemocných.

Dle prací van Vaerenbergha (11), Archera (12), Martyho a Extra (13), Dieras (14), Ravdina (15), Adachiho a Watanabeho (16), Fumoleauho (17), Valero a Jonese (18) aj. se pohybuje celková odpověď mezi 18-72%, výrazně lepší výsledky jsou u nemocných nepředléčených v 1. linii chemoterapie, popř. chemoterapie kombinované s antracykliny u chemonainvazivních nemocných - 47-72%. Podobné výsledky v celkové léčebné odpovědi vykazují práce 11, 12, 18 a Ando a Watanabe (24) aj., kde se celková léčebná odpověď pohybuje mezi 18,1 - 30%, stabilizace choroby od 22 do 50%.

Z hematologických nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytovala leukopenie - 46,3% podaných cyklů; febrilní neutropenie byla vázána na kombinovanou léčbu s vinorelbinem a vyskytla se při 5,4% všech podaných cyklů chemoterapie. Anémie byla vesměs nízkého stupně, etiologicky jistě nejednotná, trombocytopenie nezávažná. Podobné výsledky četnosti leukopenií uvádí práce Georgouliase (19), Taguchiho (7) aj., výrazně vyšší výskyt leukopenií i febrilních neutropenií vykazují práce Fumoleauho (17), Nabholtze (20) aj. Většina prací dokumentuje vyšší procento výskytu febrilních neutropenií (20,8 - 41%, Georgoulias (19), Trudeau (21), Burris (22) aj., výjimečně vysoký počet febrilní neutropenie dokumentuje práce Kavanagha (23) u monoterapie docetaxelem 100 mg/m² karcinomů ovaria refrakterních na léčbu cisplatinou).

Nehematologické nežádoucí účinky byly obecně mírné - nauzea a vomitus většinou nízkého stupně - ve 46,9% všech podaných cyklů chemoterapie. Podobné výsledky uvádí práce Adachiho (16) aj. Alopecie byla totální u velké většiny nemocných (94% nemocných), občas byly pozorovány projevy neurotoxicity (22% nemocných), artralgií a myalgií (33,3% nemocných), „taxoterové“ nehty (25% nemocných) a horečky neznámého původu (16,7%). Vzácnými nežádoucími účinky mukositis, kardiotoxicita, únava, průjem, posttaxoterová retence tekutin, přechodná hyperbilirubinémie, dekompenzace diabetu či alergické reakce mírného stupně. Podobné výsledky dokumentují práce Chana (25), Nabholtze (20), Adachiho (16), vanVaerenbergha (11) aj. Výrazně vyšší výskyt periferních neuropatií převážně senzitivních popisuje Hilkens (26) a Apfel (28), vzácně se vyskytující reversibilní motorická neuropatie s distální axonální neuropatií či proximální denervací zmiňuje Freilich (27), ataxii trvající opakovaně v průběhu trvání infuze cytostatika popisuje Hofstra (29), astenii jako nejčastější nežádoucí nehematologický účinek popisuje Valero (18) s 22%, vzácnou onycholýzu nasedající na degeneraci nehtů („taxoterové nehty“) dokumentuje Obermaier (30), Capillary protein leak syndrom a princip vzniku posttaxoterové retence tekutin uvádí Semb (31). Práce Etienna a Perola (39) popisují vznik akutní difúzní intersticiální pneumopatie po terapii docetaxelem u 2 nemocných.

Závěr

38 nemocných bylo léčeno chemoterapií docetaxelem - u 8 nemocných se jednalo o léčbu 1. linií, u 30 nemocných se jednalo o léčbu druhou či vyšší linií. Docetaxel přinášel léčebnou odpověď i po selhání předchozích taxanů prostých režimů! U nemocných, kde lze posoudit efekt léčby, bylo dosaženo stabilizace choroby v 55%, a celková odpověď v 25%, tj. celkový efekt v 80%. Pouze u 20% nemocných došlo i přes léčbu k progresi do 3 měsíců od počátku chemoterapie. Proto má smysl zajistit i přes vyšší cenu terapie tuto léčebnou modalitu nasadit, a to i s paliativním záměrem!

Literatura:

1. Klener, P.: Protinádorová chemoterapie, *Galen Praha*, 1996, str. 348-351
2. Eckhardt, J. R.: Antitumor activity of docetaxel, *Am J Health Syst Pharm* 1997 Dec 15; 54 (24 Suppl. 2), S 2-6.
3. Ravdin, P. M.: Reflections on the development of resistance during therapy for advanced breast cancer. Implications of high levels of activity of docetaxel in antracycline-resistant breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 7-10.
4. Einzig, A. I.; Schuchter, L. M.; Reico, A.; Coastsworth, S.; Rodriguez, R.; Wiernik, A. H.: Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic melanoma previously untreated with cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1996 Jan; 73 (2), 210-216.
5. Colevas, A. D.; Posne, M. R.: Docetaxel in head and neck cancer: a review. *Am J Clin Oncol* 1998 Oct; 21(5): 482-486.
6. Vokes, E. E.; Mauer, A. M.; Hoffman, P. C.; Haraf, D. J.: Combined modality therapy in non-small cell lung and esophageal cancer: a phase I dose-escalation study of docetaxel with concurrent radiotherapy. *Semin Oncol* 1998 Jan; 25 (5 Suppl. 8): 28-32.
7. Taguchi, T.; Sakata, Y.; Kanamaru, R.; Kurihara, M.; Suminaga, M.; Ota, J.; Hirabayashi, N.: Late phase II clinical study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced/recurrent gastric cancer: a Japanese Cooperative Study Group trial (group A). *Jpn J Cancer Chemotherap (GAN TO KAGAKU RYOHO)* 1998 Oct; 25 (12): 1915-1924.
8. Clark, T. B.; Kemeny, N. E.; Conti, J. A.; Huang, Y.; Andre, A. M.; Stockman, J.: Phase II trial of docetaxel (Taxotere) for untreated advanced colorectal carcinoma. *Cancer Invest* 1998; 15 (5): 314-318.
9. Budman, D. R.; Petroni, G. R.; Johnson, J. L.; Coopre, M. R.; Schlossman, D. M.; Barcos, M.; Peterson, B. A.: Phase II trial of docetaxel in non-Hodgkin's lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1997 Oct; 15(10): 3275-3279.
10. Khayat, D.; Antoine, E.: Docetaxel in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 24(4 Suppl. 13): S13-19, S13-26.
11. Van-Vaerenbergh, W.; Paridaens, R.; Thomas, J.; Wildiers, J.; Van-Oosterom, A.: Docetaxel is a potent cytotoxic drug in the treatment of advanced breast cancer. *Acta Clin Belg* 1998 Aug; 53(4): 264-269.
12. Archer, C. D.; Lowdell, C.; Sinnott, H. D.; English, J.; Khan, S.; Coombes, R. C.: Docetaxel: response in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1998 May; 34(6): 816-819.
13. Marty, M.; Extra, J. M.; Cotta, P. H.; Espie, M.: Prospects with docetaxel in the treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 26-9.
14. Dieras, V.: Review of docetaxel/doxorubicin combination in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997 Aug; 33 Suppl. 7: S 20-2.
15. Ravdin, P. M.: Docetaxel (Taxotere) for the treatment of antracycline-resistant breast cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 4 Suppl. 10: S 10-18, S 10-21.
16. Adachi, I.; Watanabe, T.; Takashima, S.; Narabayashi, M.; Horikoshi, N.; Aoyama, H.; Taguchi, T.: A late phase II study of RP 56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996 Jan; 73(2): 210-216.
17. Fumoleau, P.; Chevalier, B.; Kerbrat, P.; Krakowski, Y.; Misset, J. L.; Maugard-Louboutin, C.; Dieras, V.; Azli, N.; Bougon, N.; Riva, A.; Roche, H.: A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996 Feb; 7(2): 165-171.

18. Valero, V.; Jones, S. E.; Von Hoff, D. D.; Booser, D. J.; Mennel, R. G.; Ravdin, P. M.; Holmes, F. A.; Rahman, Z.; Schottstaedt, M. W.; Erban, J. K.; Esparza-Guerra, L.; Earhart, R. H.; Hortobagyi, G. N.; Burris, H. A.: A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Oct; 16(10): 3362-3368.
19. Georgoulas, V.; Kourousis, C.; Andoulakis, N.; Kakolyris, S.; Papadakis, E.; Bouras, D.; Apostolopoulou, F.; Georgopoulou, T.; Agelidou, M.; Soutidakis, J.; Halkiadakis, G.; Hatzidakis, D.: Docetaxel (Taxotere) and vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug; 24 (Suppl. 14): S 14-19.
20. Nabholz, J. M.; Smylie, M.; Mackey, J.; Paterson, A.; Noel, D.; al-Tweigeri, Janowska, A.; Delorme, F.; Riva, A.: Docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamid in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncology Huntingt* 1997 Jun; 11 (6 Suppl. 6): 25-27.
21. Trudeau, M. E.; Eisenhauer, E. A.; Higgins, B. P.; Letendre, F.; Lofters, W. S.; Norris, B. D.; Vandenberg, T. A.; Delorme, F.; Muldal, A. M.: Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14 (2): 422-428.
22. Burris, H.A.: Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs* 1996 Aug; Suppl. 2: 25-28.
23. Kavanagh J.J.: Phase II Study of Docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to cisplatin. *Clin Cancer Res* 1996 May; 2(5): 837-842.
24. Ando, M.; Watanabe, T.; Sasaki, Y.; Ying, D. F.; Omuro, Y.; Katsumata, N.; Narabayashi, M.; Tokue, Y.; Fujii, H.; Igarashi, T.; Wakita, H.; Ohtsu, T.; Itoh, K.; Adachi, I.; Taguchi, T.: A phase I trial of docetaxel and 5-day continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1998 Jun; 77 (11): 1937-1943.
25. Chan, S.: Docetaxel vs. doxorubicin in metastatic breast cancer resistant to alkylating chemotherapy. *Oncology Huntingt* 1997 Aug; 11(Suppl. 8): 19-24.
26. Hilken, P. H.; Verweij, J.; Vecht, C. J.; Stoter, G.; van der Bent, M. J.: Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1997 Feb; 8(2): 187-190.
27. Freilich, R. J.; Balmaceda, C.; Seidman, A. D.; Rubin, M.; DeAngelis, L. M.: Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996 Jun; 47(1): 115-118.
28. Apfel, S. C.: Docetaxel neuropathy. *Neurology* 1996 Jan; 46(1): 2-3.
29. Hofstra L. S.; van der Graaf W. T.; de Vries, E. G.; Haaxma-Reiche, H.; Willemse, H.: Ataxia following docetaxel infusion [letter]. *Ann Oncol* 1997 Aug; 8(8): 812-813.
30. Obermair, A.; Binder, M.; Barrada, M.; Bancher-Todesca, D.; Asseryanis, E.; Kubista, E.: Onycholysis in patients treated with docetaxel [letter]. *Ann Oncol* 1998 Feb; 9(2): 230-231.
31. Semb, K. A.; Aamdal, S.; Oian, P.: Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patient who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998 Oct; 16(10): 3426-3432.
32. Avramis, V. I.; Nandy, P.; Kwock, R.; Solorzano, M. M.; Mukherjee, S. K.; Danenberg, P.; Cohen, L. J.: Increased p21/WAF-1 and p53 protein levels following sequential three drug combination regimen of fludarabine, cyclophosphamide and docetaxel induces apoptosis in human leukemia cells. *Anticancer Res* 1998 Jul-Aug; 18(4A): 2327-2338.
33. Donnellan, P.; Armstrong, J.; Rowan, S.; Fennelly, D.; Lynch, V.; McDonnell, T.; Mc Nicholas, W.; Crown, J.: New chemotherapy combinations with docetaxel in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun; 25(Suppl. 8): 20-23.
34. Miller, V. A.: Docetaxel in the management of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998 Jun; 25(3 suppl. 8): 15-19.
35. Hortobagyi, G.: Docetaxel in breast cancer and a rationale for combination therapy. *Oncology Huntingt* 1997 Jun; 11(6 Suppl. 6): 11-15.
36. Sengelov, L.; Kanby, C.; Lund, B.; Engelholm, S. A.: Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3392-3397.
37. Amodio, A.; Carpano, S.; Paoletti, G.; Gionfra, T.; Rinaldi, M.; Manfredi, C.; Foggi, P.; Lopez, M.: Phase II study of docetaxel in patients with advanced stage soft tissue sarcoma. *Clin Ter* 1998 Mar-Apr; 149(2): 121-125.
38. Melrod, H. L.; Kearns, C. M.; Kuhn, J. G.; Bruno, R.: Evaluation of the linearity of docetaxel pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42(2): 155-159.
39. Etienne, B.; Perol, M.; Nesme, P.; Vuillemoz, S.; Robinet, G.; Guerin, J. C.: Acute diffuse interstitial pneumopathy following docetaxel (Taxotere). Apropos of 2 cases. *Rev Mal Respir* 1998 Apr; 15(2): 199-203.
40. Pizzaro, R.; Royce, M. E.; Rodriguez, G. J.; Rinaldi, D. A.; Pitt, Y. Z.; Hoff, P. M.; Burris, H. A.: Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999 Jan; 22(1): 78-81.
41. Schoffski, P.; Catimel, G.; Planting, A. S. T.; Droz, J. P.; Verweij, J.; Schrijvers, D.; Wanders, J.; Hanauske, R.: Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1999 Jan; 10(1): 119-122.
42. Kreis, W.; Budman, D. R.; Fettes, J.; Gonzales, A. L.; Barile, B.; Vinciguerra, V.: Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostatic carcinoma. *Ann Oncol* 1999 Jan; 10(1): 33-38.