

DOCETAXEL V LÉČBĚ POKROČILÉHO NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

DOCETAXEL IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

KATOLICKÁ J.

ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE U SVATÉ ANNY, BRNO

Souhrn: V letech 1980 až 1990 chemoterapie založená na platině prokázala prodloužení přežití pacientů s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic. V poslední dekádě se v terapii těchto nemocných uplatňují nová cytostatika. V I. linii terapie nemalobuněčného bronchogenního karcinomu je monoterapií docetaxelem dosaženo léčebné odpovědi u 39 % pacientů. Průměrná doba přežití je 9 měsíců a 39 % nemocných přežívá jeden rok. Docetaxel jako první prokázal efektivitu i v II. linii, kde se léčebné odpovědi v monoterapii pohybují kolem 20 %. V trialech srovnávajících docetaxel 75 mg/m² versus podpůrná péče bylo prokázáno prodloužení přežití nemocných léčených chemoterapií. U pokročilého nemalobuněčného bronchogenního karcinomu je docetaxel podáván také v kombinačních režimech, a to zejména s cisplatinou, carboplatinou, gemcitabinem a vinorelbinem. V práci jsou uvedena data, která podporují týdenní aplikaci docetaxelu v této indikaci.

Klíčová slova: pokročilý nemalobuněčný bronchogenní karcinom, docetaxel, chemoterapie, léčebná odpověď, přežití, podpůrná terapie, docetaxel v týdenním podání

Summary: In the 1980s and 1990s platinum-based chemotherapy was shown to improve survival in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Over the last decade a range of new agents has become available for treatment of patients with NSCLC. Docetaxel, in particular, is the first drug shown to be beneficial in the second-line setting. Used first line in NSCLC, single-agent docetaxel produces a pooled response rate of approximately 31% with median survival exceeding 9 months and 39% overall one-year survival. Used second-line, the response rate to single agent docetaxel in phase II trials is approximately 20%. In the trial docetaxel versus best supportive care, docetaxel 75 mg/m² produced survival advantages compared with the control patients who received supportive care only. Docetaxel also has been extensively studied in combination regimens, particularly with cisplatin, carboplatin, gemcitabine and vinorelbine. These combinations have shown substantial activity. We present data supporting the use of weekly docetaxel and achieving toxicity benefits that are not bought at the expense of antitumor efficacy.

Key words: advanced non-small cell lung cancer, docetaxel, chemotherapy, response rate, survival, supportive care, weekly docetaxel

Nádory plic představují jeden se závažných terapeutických problémů současné onkologie. Nejvíce pacientů, asi 33 % - 40 %, přichází s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním, což výrazně snižuje terapeutické možnosti.

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom představuje 75 % - 80 % všech plicních nádorů. Jeho terapie prošla dlouhým vývojem - a to od alkylačních látek přes platinové deriváty až k cytostatikům III. generace jako vinorelbin, gemcitabin, irinotekan a zejména taxany - paclitaxel, docetaxel. Efektivita těchto preparátů není pouze v prodloužení přežití či větším počtu odpovědí na léčbu, ale také ve zlepšení kvality života a redukci symptomů u onkologicky nemocných.

Docetaxel: látka přírodního původu, původně izolován z jehličí evropského tisů (*Taxus baccata*). Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici depolymerizace mikrotubulů. Efekt docetaxelu a taxanů obecně lze shrnout do 5 bodů:

1. eliminují funkci mikrotubulů při mitose
2. omezují buněčnou motilitu, transport intracelulárních granulí a sekreci humorálních působků z buněk
3. inhibují angiogenesi
4. prokazují antimetastatickou aktivitu prostřednictvím inhibice matrix metaloproteinase
5. indukují Bcl - 2 fosforylaci a apoptosu

Ve studiích fáze I byla doporučena dávka docetaxelu pro třítydenní podání 75 mg/m² až 100 mg/m². Jedním z nežádoucích účinků byly edémy a retence tekutin, které ale po dostatečné premedikaci dexamethasonem dosahovaly minimálních počtů.

Docetaxel v třítydenním schématu podání

Monoterapie

Studie fáze II

Ve studiích fáze II u nepředléčených pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním, kde pacienti ve stadiu IV představovali většinu, byl docetaxel aplikován v dávce 100 mg/m² v 3tydenním intervalu za premedikace kortikoidy. Byly zaznamenány léčebné odpovědi od 21 % do 33 %, medián přežití přibližně 9 měsíců (v rozmezí 6 až 11 měsíců), jednorocní přežití 39 %⁽¹⁻⁴⁾, viz tab. 1.

Toxicita při tomto dávkování byla významná, ale akceptovatelná, nejčastěji se jednalo o neutropenii G4. Febrilní neutropenie byla u 19 % pacientů, retence tekutin v méně než 1 %. Docetaxel byl ve studiích fáze II také aplikován v dávce 75 mg/m²⁽⁵⁾ a v Japonsku v dávce 60 mg/m²^(6,7). U 167 pacientů léčených 60 mg/m² byl medián trvání odpovědi 42 týdnů a jednorocní přežití 41 %.

Tab. 1: Docetaxel v třítydenním schématu - studie fáze II.

studie	počet pacientů	léčebná odpověď	odpověď; medián	jednoroční přežití
		(%)	(měsíce)	(%)
Fossela ⁽¹⁾	39	33	11	45
Francis ⁽²⁾	29	38	6	22
Burris ⁽³⁾	48	27	7	nehodnoceno
Cerný ⁽⁴⁾	42	21	11	nehodnoceno
celkem	158	29	9	39

Studie fáze III

TAX 317

Prospektivní randomizovaná studie TAX 317 srovnává docetaxel 75 mg/m², docetaxel 100 mg/m² versus podpůrná péče (BSC) u pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem předléčených chemoterapií s platinovým derivátem ve stadiu IIIB/IV, nemocní předléčení paclitaxelem byli ze studie vyřazeni. ⁽⁸⁾ Výsledky jednoznačně ukazují benefit pro monoterapii docetaxelem a to zejména v dávce 75 mg/m². Viz tab. 2.

Tab. 2: TAX 317: 2. linie léčby NSCLC.

	celkem	docetaxe 175 mg/m ²	docetaxel 100 mg/m ²	BSC
počet pacientů	103	55	48	100
odpověď (%)				
PR	7,1	7, 1	7,1	-
SD	42,7	47,3	37,5	-
PD	33,0	32,7	33,3	-
nehodnoceno (%)	8,4	14,5	22,9	-
doba trvání odpovědi;				
medián (měsíce)	5,8	5,8	5,3	
přežití; medián (měsíce)	7,0	7,5	5,9	4,6
jednoleté přežití (%)	29	37	19	19

Febrilní neutropenie byla zaznamenána u 12 pacientů (3 úmrtí, všichni při dávce 100 mg/m²). Viz tab. 3.

Tab. 3: TAX 317: toxicita G 3/4.

	docetaxel 75 mg/m ²	docetaxel 100 mg/m ²	BSC
počet pacientů	55	49	100
Hematologická toxicita (%)			
Neutropenie	67,3	85,7	-
febrilní neutropenie	1,8	22,4	-
úmrtí na sepsi	0	6,1	-
Trombocytopenie	0	2,0	-
Nehematologická toxicita (%)			
průjem	1,8	4,1	0
retence tekutin	0	0	0
neuromotorická	1,8	4,1	3,0
plicní	20,0	36,7	30,0

Studie fáze III

TAX 320

Další randomizovaná studie fáze III, která probíhala v 23 centrech ve Spojených státech s názvem TAX 320 ⁽¹⁰⁾, srovnáva-

la docetaxel 75 mg/m², docetaxel 100 mg/m² i. v. v 3týden-
ních intervalech v 1hodinové infúzi s kontrolním ramenem
vinorelbin 30 mg/m² i. v. den 1, 8, 15 v intervalu 3 týdny nebo
ifosfamid 2 g/m² i. v. den 1 - 3 v intervalu 3 týdny; všichni
pacienti byli předléčení chemoterapeutickým režimem zalo-
ženým na platinovém derivátu.
Více jak 85 % nemocných bylo ve stadiu IV a více jak 1/3 byla
předléčená paclitaxelem. Do studie bylo zařazeno 373 paci-
entů, 125 léčeno docetaxelem 100 mg/m², 125 docetaxelem
75 mg/m², 89 v kontrolní skupině léčeno vinorelbinem a 34
ifosfamidem.
Parciální remise byla zaznamenána v 11 % u ramena s doce-
taxelem 100 mg/m², v 7 % u docetaxelu 75 mg/m² a v 1 %
u kontrolního ramena vinorelbin/ifosfamid. Doba trvání odp-
ovědi 9,1 měsíce byla nejdelší u docetaxelu 75 mg/m² a rovněž
nejdelší bylo jednoleté přežití s 32 %.

Tab. 4: TAX 320: 2. linie léčby NSCLC.

	docetaxel 75 mg/m ²	docetaxel 100 mg/m ²	vinorelbin/ ifosfamid
počet pacientů	125	125	123
odpověď - PR (%)	8	12	1
doba trvání odpovědi;			
medián (měsíce)	9,1	7,5	5,9
přežití; medián (měsíce)	5,7	5,5	5,6
jednoleté přežití (%)	32	21	19

Z toxicity byla neutropenie G 4 nejvíce zaznamenána u obou
ramen s docetaxelem - 54 % u docetaxelu 75 mg/m², 77 %
u docetaxelu 100 mg/m², v kontrolním rameni vinorelbin/ifos-
famid 30 %. Byla zaznamenána 4 úmrtí související s terapií, 2
u docetaxelu 100 mg/m², a 2 u kontrolního ramene vinorel-
bin/ifosfamid.
Když se podíváme na další tabulku (tab. 5), která srovnává
odpovědi u pacientů předléčených paclitaxelem v předchozích
chemoterapeutických režimech, zjistíme že nebyl zazme-
nán žádný rozdíl. Z toho vyplývá, že docetaxel lze použít
i u pacientů předléčených paclitaxelem.

Tab. 5: TAX 320: pacienti předléčení paclitaxelem.

	docetaxel 75 mg/m ²	docetaxel 100 mg/m ²	vinorelbin/ ifosfamid
A. všichni pacienti			
počet pacientů	125	125	123
jednoleté přežití (%)	21	32	19
B. pacienti nepředléčení paclitaxelem			
počet pacientů	86	73	73
jednoleté přežití (%)	23	33	20
C: pacienti předléčení paclitaxelem			
počet pacientů	39	52	50
jednoleté přežití (%)	16	30	17

Kombinované režimy

Docetaxel a platinové deriváty

Docetaxel + cisplatina

Ve třech studiích fáze I ^(11 - 13) byla prokázána účinnost kom-
binace cisplatina/docetaxel, a jako dávky pro další studie fáze
II byli doporučeny pro docetaxel 75 mg/m² a cisplatinu 75 až
100 mg/m², dle japonských studií se jednalo o dávky doceta-

xel 60 mg/m² a cisplatina 80 mg/m². Odpovědi v těchto ran-
ných trialech byly 46 %, 44 %, 48 %.
V tabulce č. 6 je uvedeno 9 studií fáze II ^(14 - 22), které ukazu-
jí, že odpovědi u pacientů s lokálně pokročilým či metastatic-
kým onemocněním bez předchozí chemoterapie, léčených
kombinací docetaxel/cisplatina se pohybují od 32 % do 52 %,
medián přežití je 8 až 12 měsíců a jednorocní přežití 33 % až
48 %.

Tab. 6: Kombinace docetaxel + cisplatina, studie fáze II.

studie	docetaxel	cisplatina	počet pacientů	léčebná odpověď	přežití; medián
	(mg/m ²)	(mg/m ²)		(%)	(měsíce)
Le Chevalier ⁽¹⁴⁾	75	100	51	34	8
Zalcberg ⁽¹⁵⁾	75	75	47	39	10
Belani ⁽¹⁶⁾	75	75	47	32	11,5
Fader ⁽¹⁷⁾	75	75	56	48	NH
Cole ⁽¹⁸⁾	65	100	10	50	9
Androulakis ⁽¹⁹⁾	100	80	50	49	14
Kim ⁽²⁰⁾	75	75	28	50	NH
Georgoulis ⁽²¹⁾	100	80	53	45	12
Mattson ⁽²²⁾	100	120	44	33	9

NH = nehodnoceno

Při hodnocení toxicity G 3/4 ve studiích fáze II byla prokáza-
ná neutropenie v 51 %, febrilní neutropenie ve 14 %, neuroto-
xicita ve 4 %, anemie 5 %, trombocytopenie 2 %.

Docetaxel + carboplatina

Vzhledem k neurotoxicitě při aplikaci cisplatinu v kombina-
ci s docetaxelem proběhly dvě studie fáze I, autoři Gianna-
kakis ⁽²³⁾ a spol. s a Belani a spol. ⁽²⁴⁾ V další studii fáze II
Belani a spol ⁽²⁵⁾ aplikoval docetaxel 80 mg/m² a carboplati-
nu AUC 6, v této kombinaci bylo dosaženo odpovědi 36 %
u 33 pacientů a medián trvání odpovědi byl 13,7 měsíce, inci-
dence neutropenie G 3/4 79 %, febrilní neutropenie v 12 %,
trombocytopenie G 3/4 a anemie G 3/4 v 3 %, neuropatie
v 1 %. Tabulka 7 ukazuje dalších pět trialů ⁽²⁶⁻³⁰⁾ fáze II v pr-
vní linii terapie pokročilého nemalobuněčného bronchogenní-
ho karcinomu, kde se odpovědi pohybují od 30 % do 67 %.

Tab. 7: Kombinace docetaxel a carboplatina v první linii léčby NSCLC
- studie fáze II.

autor	docetaxel	carboplatina	počet pacientů	léčebná odpověď
	(mg/m2)	AUC(mg/ml/min)		(%)
Schutte ⁽²⁶⁾	80	5	30	30
Capozzoli ⁽²⁷⁾	80	6	27	48
Griesinger ⁽²⁸⁾	100	7,5	15	67
Millward ⁽²⁹⁾	75	6	45	37
Arcenas ⁽³⁰⁾	65	6	10	30

TAX 326

Multicentrická, randomizovaná studie TAX 326 fáze III ⁽³¹⁾ sro-
vnávající docetaxel + cisplatinu (DC) a docetaxel + carboplatinu
(DCb) versus vinorelbin + cisplatinu (VC) u nepředlčených
pacientů s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním kar-
cinomem srovnávala na 1220 pacientech efektivitu a toleranci
schématu docetaxel 75 mg/m² v 1hodinové infuzi s cisplatinou
75 mg/m² každých 21 dní nebo docetaxel 75 mg/m² v 1hodi-

nové infuzi následovaný carboplatinou AUC 6 každých 21 dní
s kontrolním ramenem vinorelbin 25 mg/m²/týden a cisplatina
100 mg/m² každých 28 dní.
Dexamethason byl podáván 8 mg p. o. x 6 dávek, začínající
večer před každou aplikací infuze docetaxelu.
Z hlediska toxicity stupně G 3/4 byla neutropenie G 4 srovnat-
elná ve všech ramenech - DC 51,1 %, DCb 49,6 %, VC 53,0 %.
Febrilní neutropenie DC 4,2 %, DCb 3,8 %, VC 4,7 %, z nehe-
matologické toxicity byl statisticky významný rozdíl u zvra-
cení, kde v rameni vinorelbin/cis platina se jednalo o 15,8 %,
u DC 7,9 % a DCb 4,5 %. Hodnoceno bylo jednoleté a 2leté
přežití pacientů. Viz tab. 8

Tab. 8: TAX 326 - první linie léčby NSCLC, přežití.

přežití	docetaxel/ cisplatina	docetaxel/ carboplatina	vinorelbin/ cisplatina
medián (měsíce)	10,9	9,1	10,0
jednoleté přežití (%)	47	38	42
2leté přežití (%)	21	16	14

Studie prokázala delší přežití v rameni docetaxel/cisplatina vs
vinorelbin/cisplatina a srovnatelné docetaxel/carboplatina vs
vinorelbin/cisplatina.

Neplatinové kombinace

Vzhledem k efektivitě, toxicitě, nutnosti hydratace a v nepo-
slední řadě i v některých centrech i nutnosti hospitalizace paci-
enta při aplikaci cisplatinu jsou nyní v popředí pozornosti kombi-
nace neplatinových derivátů.

Kombinace docetaxel + gemcitabin

Docetaxel i gemcitabin jsou cytostatika účinná v terapii nema-
lobuněčného bronchogenního karcinomu. Gemcitabin v mono-
terapii dosahuje odpovědi 21 - 26 %.
Kombinace docetaxelu s gemcitabinem v 80 - 100 % dávky uží-
vané v monoterapii je aktivní a dobře tolerovatelná u nepřed-
lčených pacientů s lokálně pokročilým či metastatickým nema-
lobuněčným bronchogenním karcinomem. Ve čtyřech studiích
fáze II ^(32 - 35) se léčebná odpověď pohybuje od 31 % do 54 %.
Data z randomizovaných studií fáze II, ve kterých se srovná-
val docetaxel + cisplatina vs docetaxel + gemcitabin, jsou z hle-
diska efektivit srovnatelná, ale s nižší toxicitou.
Georgulias a spol. ⁽³⁶⁾ randomizoval 317 pacientů - docetaxel
100 mg/m² den 1 + cisplatina 80 mg/m² den 2 versus doceta-
xel 100 mg/m² den 8 + gemcitabin 1 100 mg/m² den 1,8 za pod-
pory růstových faktorů. U pacientů léčených docetaxelem a cis-
platinou byl medián přežití 10 měsíců a jednoleté přežití 42 %,
v rameni docetaxel + gemcitabin to bylo 9,5 měsíce a 38 %.
Z hlediska toxicity G 3/4 byla ale v kombinaci docetaxel +
gemcitabin signifikantně nižší neutropenie, průjem, nevolnost,
zvracení.
Multicentrická otevřená randomizovaná studie fáze II (ILCP
01/2001) - Italian Lung Cancer Project, srovnává 2 rozdílné
kombinace docetaxelu a gemcitabinu a sekvenční terapii gem-
citabin + cisplatina následovanou docetaxelem v první linii
u pacientů s neresekabilním lokálně pokročilým (stadium IIIB
s N3 supraklavikulárními nebo T4 s pleurálním výpotkem)
nebo metastatickým onemocněním.

Kombinace s vinorelbinem

Mezi docetaxelem a vinorelbinem byla na tkáňových kultu-
rách prokázána aditivní nebo synergická interakce, která je
optimální v případě, že docetaxel je podáván bezprostředně po
vinorelbinu. Obě cytostatika působí na mikrotubuly ale mecha-
nismus jejich cytotoxicity je rozdílný, oba inaktivují bcl - 2
a usnadňují apoptosu. ⁽³⁷⁾
Studie fáze I prováděná v Memorial Sloan Kettering, kdy byl
podán vinorelbin v dávce 15 mg/m² během 3 dnů spolu s apli-

kací docetaxelu den 1 v intervalu 3 týdnů vedla k febrilní neutropenii všech 4 pacientů a ukázala se jako velmi toxická⁽³⁸⁾. Naopak 2týdenní schéma zahrnující vinorelbin 45 mg/m² následovaný docetaxelem 60 mg/m² bylo z hlediska neutropenie G 3/4 a febrilní neutropenie více akceptovatelné, léčebná odpověď byla zaznamenána v 37 %.⁽³⁹⁾

Ze studií fáze I vyšly jako nejvíce tolerovatelné studie Schillera a spol.⁽³⁹⁾ (docetaxel 60 mg/m² den 1 a vinorelbin 15 mg/m² týdně), Douillarda a spol.⁽⁴⁰⁾ (docetaxel 85 mg/m² den 8 + vinorelbin 25 mg/m² den 1,8; léčebná odpověď byla 35 %). Jonson a spol.⁽⁴¹⁾ použili týdenní režim - docetaxel 20 - 30 mg/m² a vinorelbin 20 mg/m² - o této studii se zmíníme dále v textu.

V tabulce č. 9 přinášíme přehled studií fáze II^(42 - 44). Léčebná odpověď ve 4 uvedených studiích se pohybovala od 22 % do 51 %, kombinace docetaxel + vinorelbin byla dobře tolerovatelná. Leukopenie a febrilní neutropenie byly jedním z hlavních nežádoucích efektů této kombinace, naopak výskyt neuropatie G 3/4 byl velmi nízký.

Tab. 9: Docetaxel + vinorelbin - studie fáze II.

		Kourousis ⁽⁴²⁾	Trillet ⁽⁴³⁾	Krug	Walls ⁽⁴⁴⁾
počet pacientů		46	39	35	71
režim	docetaxel (mg/m ²)	75 d 1	100 d 2	60 d 1	60 d 1
	vinorelbin (mg/m ²)	20 d 1,5	25 d 1	45 d 1	16 d 1,8,15
		Q 3 týdny	Q 3 týdny	Q 2 týdny	Q 3 týdny
			+ G - CSF	+ G - CSF	
efekt	léčebná odpověď (%)	37	23	51	22
	přežití; medián (měsíce)	5	9,4	14	NH
	jednoleté přežití (%)	24	31	60	35
toxicita	neutropenie G 4 (%)	46	85	54	NH
	febrilní neutropenie (%)	24	41	14	4
	mucositis G 3/4 (%)	2	46	0	10
	neuropatie G 3/4 (%)	2	0	0	NH

NH=nehodnoceno

Kombinace docetaxel + irinotekan

Studie fáze I/II docetaxel + irinotekan proběhly v 3-, 4- a 6týdenních schématech^(45 - 48). Jeden randomizovaný trial fáze II⁽⁴⁹⁾ srovnával docetaxel 60 mg/m² + cisplatina 80 mg/m² den 1 (DC) s docetaxel den 8 + irinotekan 60 mg/m² den 1, 8 (DI), zahrnutí byli pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem. Léčebná odpověď DC 37,3 % vs DI 31,6 %; medián přežití DC 49,5 týdne a DI 46,4 týdne, jednoleté přežití bylo 48,6 % v rameni docetaxel + cisplatina a 41,4 % v rameni docetaxel + irinotekan. Nebyl výraznější rozdíl ve výskytu myelosuprese - neutropenie G DC 74,5 % vs DI 82,5 %. V rameni docetaxel + cisplatina byla vyšší incidence nevolnosti/zvracení (DC 86,0 % vs 52,0 %), naopak vyšší procento průjmů bylo v rameni s irinotekanem (DI 43,9 % vs DC 22,0 %).

Docetaxel v týdenním podání

Jak bylo uvedeno v předchozích kapitolách, docetaxel prokázal efektivitu při terapii nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v první i druhé linii u třítydenního podání. Společným negativním účinkem tohoto dávkování je ale myelosuprese a často nutné redukce dávek. Hainsworth a spol. studií fáze I⁽⁵⁰⁾ stanovil, že 43 mg/m² je maximálně tolerovatelná dávka, když byl docetaxel podáván 6 po sobě jdoucích týdnů. Myelosuprese byla minimální a dávku limitující toxicitou byla astenie a únava. Jako dávka s minimální toxicitou bylo stanoveno 36 mg/m² a týden.

Monoterapie

První linie léčby

Hainsworth a spol. ve studii fáze II⁽⁵¹⁾ hodnotil proveditelnost, toxicitu a efektivitu týdenního podání docetaxelu v terapii nepředléčených pacientů nad 65 let nebo pacientů pod 65 let, ale s přidruženými chorobami, s diagnosou lokálně pokročilého či metastatického nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Docetaxel byl aplikován v dávce 36 mg/m² v 1hodinové infuzi 6 po sobě jdoucích týdnů s 2 týdny bez terapie, přešetření bylo provedeno po 8 týdnech terapie, při odpovědi pacienti pokračovali v týdenní aplikaci s maximem 32 týdnů nebo do progresu. Premedikace zahrnovala dexamethason v dávce 8 mg po 12 hodinách ve 3 dávkách se začátkem 12 hodin před podáním docetaxelu. Tolerance týdenní aplikace docetaxelu byla výborná - leukopenie G 3 pouze v 8 %, žádná leukopenie G 4, nehematologická toxicita G 3-únava/astenie v 10 %. Objektivní odpověď zaznamenali v 18 %, a stabilizaci onemocnění nebo minimální regresi po prvním hodnocení v 34 %. Medián přežití byl 5 měsíců, jednorocní přežití 27 %. Léčebná odpověď pro pacienty ECOG PS 0 - 1 byla 26 % versus 6 % pro pacienty s ECOG PS 2; jednorocní přežití bylo bez signifikantního rozdílu pro obě skupiny (32 % vs 24 %).

Druhá linie léčby

Docetaxel prokázal v monoterapii efektivitu i v terapii 2. linie pokročilého nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (Fossela, ASCO 1999)⁽⁵²⁾. V tomto trialu při podání docetaxelu v dávce 75 mg/m² v 21denním intervalu byla léčebná odpověď 12 % a neutropenie G 4 zaznamenána v 54 %. Lilenbaum a spol.⁽⁵³⁾ hodnotil docetaxel v dávce 36 mg/m² podávaných ve schématu 6 + 2 týdny, hodnoceno bylo 22 pacientů, nebyla zaznamenána žádná anemie a trombocytopenie G 3/4, žádná neutropenie G 4, neutropenie G 3 v 13 %, z nehematologické toxicity byl nejvíce obtěžující průjem (27 %). Parciální remise byla zaznamenána v 12 %, stabilizace onemocnění v 25 % po prvním cyklu. Serke a spol.⁽⁵⁴⁾ podával docetaxel 35 mg/m² týdně ve schématu 6 + 2 týdny, podáno bylo 164 cyklů, hematologická ani nehematologická toxicita G 4 nebyla zaznamenána, pro odpověď bylo hodnoceno 24 pacientů - parciální remise v 17 %, stabilizace onemocnění či minimální odpověď v 37 %.

Garcia - Lopez a spol.⁽⁵⁵⁾ na ASCO 2000 prezentoval předběžné výsledky aplikace docetaxel 43 mg/m² týdně opět ve schématu 6 + 2 týdny u pacientů předléčených platinovými deriváty, leukopenie G 3/4 nebyla zaznamenána, anemie G 3 v 0,6 %, trombocytopenie G 3 v 1,2 %; z nehematologické toxicity G3 průjem a alergická reakce po předchozí premedikaci dexamethasonem pouze v 0,6 %. Medián přežití 12 měsíců, jednoleté přežití 46 %.

Kombinace docetaxel týdně + jiné cytostatikum

Kombinace docetaxel + gemcitabin

Docetaxel týdně + gemcitabin týdně - studie fáze II⁽⁵⁶⁾ - docetaxel byl aplikován v dávce 30 mg/m² v 30minutové infuzi den 1, 8, 15 a gemcitabin 800 mg/m² i. v. den 1, 8, 15, ve schématu 3 + 1, pacienti byli hodnoceni po 2 cyklech, z 59 hodnocených pacientů (zařazeno bylo 64) objektivní odpověď v 27 %, stabilizaci onemocnění či minimální regresi mělo 46 %. Vzhledem ke krátkému času sledování je zatím vyhodnocen pouze medián přežití - 7,5 měsíce ve srovnání s monoterapií (5,5 měsíce), leukopenie G 3/4 v 11 %, trombocytopenie G 3/4 také v 11 %.

Studie fáze I (Ohe a spol.)⁽⁵⁷⁾ kombinovala docetaxel týdně s cisplatinou u kombinované skupiny pacientů jak mladších (medián věku 54 let) tak starších (medián 76 let). Jako optimální dávku pro studii fáze II doporučila pro mladší pacienty cisplatinu 25 mg/m² + docetaxel 35 mg/m² den 1, 8, 15 ve schématu 3 + 1, a pro starší pacienty cisplatinu 25 mg/m² + docetaxel 20 mg/m² ve stejném týdenním podání.

Kombinace docetaxel + vinorelbin

Další studie fáze I (Johnston a spol.)⁽⁵⁸⁾ jako týdenní režim pro kombinaci docetaxel + vinorelbin doporučil do dalších studií fáze II docetaxel v dávce 25 mg/m² a vinorelbin 20 mg/m² bez podpory růstových faktorů, v případě podání G - CSF docetaxel 35 mg/m²/týden a vinorelbin 20 mg/m²/týden.

Trojkombinační režimy v týdenním podání

Pectasides a spol. ve studii fáze II⁽⁵⁹⁾ hodnotil týdenní podání carboplatina AUC 2, docetaxel 20 mg/m², irinotekan 60 mg/m² den 1, 8, 15 každých 5 týdnů. ORR byl 56 %, medián času do progresu 9, 6 měsíce, medián přežití 14,8 měsíce a jednoroční přežití 55 %, neutropenie G 3/4 byla u 26 % pacientů, průjem G 3/4 u 28 %, nevolnost/zvracení G 3/4 u 18 %, neurotoxicita G 3/4 u 10 %.

Závěr

Souhrnně lze podle posledních informací hodnotit postavení docetaxelu v léčbě NSCLC takto:

Uvedený přehled jednotlivých studií fáze II a III prokazuje, že

docetaxel v léčbě pokročilých forem plicní rakoviny dosahuje stejné úrovně efektivity jako ostatní cytostatika III generace. Jeho výhodou je bezpečnost podání za premedikace kortikoidy, přijatelná je hematologická i nehematologická toxicita při dávce 75 mg/m² a intervalu 3 týdnů. Dále efektivita jak v monoterapii, tak v kombinovaných režimech s platinovými či neplatinovými deriváty v terapii 1. linie pro pokročilý nemalobuněčný bronchogenní karcinom.

Pro nemocné léčené týdenními režimy v 2. linii terapie je nespornou předností docetaxelu účinnost a dobrá tolerance. Platí to i u pacientů předléčených v 1. linii paclitaxelem - díky nezkřížené rezistenci těchto preparátů.

Týdenní podání je také vhodnou terapií starších pacientů a pacientů v horším klinickém stavu.

Na základě předložených informací u pokročilých forem nemalobuněčného bronchogenního karcinomu nyní probíhá řada studií s využitím docetaxelu v neoadjuvantní terapii lokálně pokročilých plicních nádorů. Pro své radiosenzibilizační vlastnosti je v klinických studiích zkoušen v konkomitantní chemoradioterapii inoperabilních tumorů ve stadiu III.

Literatura

1. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK Phase II study of docetaxel in patient of recurrent or metastatic non - small cell lung cancer J. Clin Oncol 12: 1238 - 1244, 1994
2. Francis P, Rigas JR, Kris MG et al. Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non - small cell lung cancer J Clin Oncol 12: 1232 - 1237, 1994
3. Burris H, Eckhardt J, Fields S et al. Phase II trial of Taxotere with non - small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 12: 335 1993 abstr 1116
4. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N et al: Docetaxel (Taxotere) is active in non - small cell lung cancer: A phase II trial of the EORTC Early clinical Trials Group, Br J Cancer 70: 384 - 387, 1994
5. Miller VA, Rigas JR, Kris MG et al. Phase II trial of docetaxel in patient with stage III and IV non - small cell lung cancer J Clin Oncol 12: 1232 - 1237, 1994
6. Kudo S, Hino M, Fujita A et al Late phase II clinical study of RP (docetaxel) in patients with non small cell lung cancer, Gan To Kagaku Ryoho 21: 2617 - 2623, 1994
7. Kawahara M, Furuse K, Wantabe K et al, Phase II studies of docetaxel in patients with non -small cell lung cancer (NSCLC) Ann Oncol 5: 148, 1994 suppl 7
8. Frances A. Shepherd, Frank V. Fossella, Thoms Lynch, J. Armand, J. Rigas, M. Kris, Docetaxel (Taxotere) shows survival and Quality of Life benefits in second - line treatment of non small cell lung cancer, A review of two phase III trials
9. Shepherd F, Dancy J, Ramlal R et al: A prospective randomized trial of docetaxel (Taxotere) versus best supportive care in patients with non - small cell lung cancer previously treated with platinum - based chemotherapy J Clin Oncol 18: 2095 - 2103, 2000
10. FossellaF, Devore R, Kerr R at al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non -small cell lung cancer previously treated with a platinum containing agent J Clin Oncol 18: 2354 - 2363, 2000
11. Cole JT, Gralla RJ, Marques CB et al: Phase I/II study of cisplatin and docetaxel in non small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 14: 1087, 1995
12. Millward MJ, Zalberg J, Bishop JF et al: Phase I trial of docetaxel and cisplatin in previously untreated patients with advanced non -small cell lung cancer J Clin Oncol 15: 750 - 758, 1997
13. Watanabe K, Hayashi I, Segawa Z et al: Phase I/II study of docetaxel and cisplatin in previously untreated metastatic non - small cell lung cancer Ann Oncol 9: 91, 1998 (suppl4) (abstr 437P)
14. Le Chevalier T, Monnier A, Douillard JZ, et al: Docetaxel (Taxotere) plus cisplatin: An active alternative and well tolerated combination in patients with advanced non small cell lung cancer, Eur J Cancer 34: 2032 - 2036, 1998
15. Zalberg J, Millward M, Bishop J et al: Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non - small cell lung cancer J Clin Oncol 16: 1948 - 1953, 1998
16. Belani CP, Bonomi P, Dobbs T et al: Multicenter phase II study docetaxel and cisplatin combination in patients with non - small cell lung cancer, Proc Am Soc Clin Oncol 16: 462a, 1997 (abstr1660)
17. FaderlB, Von PawelJ, Wagner H et al: Phase II study of docetaxel plus cisplatin in a circadian timing as first line chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer Eur J Cancer 35: 256, 1999 (suppl4) (abstr 1017)
18. Cole JT, Gralla RJ, Rittenberg CN et al: Defining the dose of docetaxel (Taxotere) in combination of chemotherapy of non - small cell lung cancer: Preserving the efficacy with lower dose regimens. Proc Am Soc Clin Oncol 16: 456a, 1997 (abstr 1671)

19. Androulakis N, Korousis C, Kakolyris S et al: First -line treatment of non -small cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: A multicenter phase II study, Eur J Cancer 33: S236, 1997 (suppl 8) (abstr 1068)
20. Kim HK, Lee KS, Kim JS et al: Interim analysis of a phase II study of docetaxel (Taxotere) in combination with cisplatin in Korean patients with metastatic (stage IV) or unresected (stageIIIB) localized non - small cell lung cancer Proc Am Soc ClinOncol 18: 511, 1999 (abstr 1970)
21. Georgoulas V, Androulakis N, Dimopoulos AM et al: Fosrt line treatment of advanced non - small cell lung cancer with docetaxel and cisplatin? A multicenter phase II study Ann Oncol 9: 331 - 334, 1998
22. Mattson K, Saarinen A, Jekunen A Combination treatment with docetaxel (Taxotere) and platinum compounds for non - small cell lung cancer, Semin Oncol 24: S5 - S8, 1997 (suppl 14)
23. Giannakakis T, Papadouris S, Ziras N et al. Phase I/II study of docetaxel and carboplatin as 1st line chemotherapy inadvanced non - small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 17: 486a, 1998 (abstr 1870)
24. Belani CP Use of docetaxel and carboplatin for patients with non -small cell lung cancer. Oncology 11: 31 - 33, 1997 (suppl. 7)
25. Belani C: Docetaxel (taxotere) in combination with platinum -based regimens in non -small cell lung cancer: Results and future developements Semin Oncol 26: 15 - 18, 1999 (suppl 10)
26. Schutte W, Bork I, Wollschlaeger B et al: Docetaxel (Taxotere) and carboplatin in the treatment of advanced non - small cell lung cancer Ann Oncol 9: 90, 1998 (suppl 4)
27. Capozzoli MJ, Belani CP, Einzig A et al: Multi - instutional pase II trial of docetaxel and carboplatin combination in patients with stage IIIB and IV non - small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 17: 479 a, 1998 (abstr 1845)
28. Griesinger F, Kern W, Binder L et al: Outpatient Taxotere/carboplatin (T/C) combination therapy in NSCLC for induction in stage IIIB and palliation in stage IV. Proc Am Soc Clin Oncol 17: 487a, 1998 (abstr 1874)
29. Millward MJ, Bishop J, Lehnert M et al: Phase II tria of docetaxel and carboplatin in advanced non - small cell lung cancer Proc am Soc Clin Oncol 18: 517, 1999 (abstr 1994)
30. Arcenac A, Anderson A, Krasnow S: Docetaxel /carboplatin combination therapy for stage IIIB/IV non - small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 18: 495, 1999 (abstr 1910)
31. Belani CP, Rodrigues J, von Pawel J et al: A multicenter randomized phase III. study of docetaxel + cisplatin ev docetaxel + carboplatin vs vinorelbin + cisplatin in chemotherapy -naive patients with advanced and metastatic non - small cell lung cancer. Lung cancer, 29: 60, 2000 (suppl 1) (abstr 195)
32. Georgoulia V, Kouroussis C, Androulakis N, et al: docetaxel and gemcitabine in treatment of non - small cell lung cancer: preliminary reselts, Semin Oncol 34: S22 - S25, 1997 (suppl 14)
33. Ventriglia M, Estevez R, Alume H et al: Docetaxel (Taxotere) plus gemcitabine (Gemzar). A new combination in treatment of patients with advanced non - small cell lung cancer A preliminary analysis Ann Oncol 9: 96, 1998 (suppl 2) (abstr 365)
34. Rubio G, Blajman C, Capo A et al: Docetaxel and gemcitabine in metastatic non - small cell lung cancer. A phase II study. Preliminary feasibility report Proc am Soc Clin Oncol 18: 522, 1999 (abstr 2012)
35. Hejna M, Radere?, Kornek GV et al: Treatment advanced non - small cell lung carcinoma with Taxotere, gemcitabin and G - CSF Br J Cancer 80: 105, 1999 (abstr P307)
36. Georgoulas V, Kourousis C, Adroulakis N et al: Front - line treatment of advanced non - smll cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine A multicenter phase II trial J Clin Oncol 17: 914 - 920, 1999
37. KrugME, Miller VA, Phase II trials of vinorelbin amd docetaxel in treatment of advanced non - small cell lung cancer Semin Oncol 26,5: 24 - 26,1999 (suppl 16)

38. Miller VA, Grant SC, Ng K et al Phase I trial of docetaxel (DT and vinorelbine (VNR) with filgrastim (G - SCF) in patients with advanced non - small cell lung cancer (NSCLC) Proc Am Soc Clin Oncol 17, 1998 (Abstr 1813)
39. SchillerH, Larson M Pharo L Phase I trial of docetaxel and vinorelbine in patients with advanced non -small cell lung cancer previously treated with platinum - based chemotherapy Proc Am Soc Clin Oncol 16: 481a, 1997 (abstr 1733)
40. Douillard Y, Monnier A Le Chevalier T et al Phase I study of docetaxel in combination with vinorelbine in chemotherapy naive patients with advanced non - small cell lung cancer, proceedings from the 8th International Congress on Anti - Cancer Treatment, Paris 1998 (abstr 036)
41. Johnston E, Crawford, Garst et al: Phase I. trial of weekly docetaxel and vinorelbine in advanced non - small cell lung cancer Proc Am Soc Clin Oncol 18: 476, 1999/Abstr 1838)
42. Kourouis C, Androulakis N, Kakolyris S et al: First -line treatment of advanced non - small cell lung carcinoma with docetaxel and vinorelbine Cancer 83: 2083 -90, 1998
43. Trillet -Lenoir Y, Monnier A, Douillard Y et al: interim results of a phase II study of docetaxel (taxotere) and vinorelbine in chemotherapy naive patients with advanced non - small cell lung cancer Ann Oncol 7: 95, 1996
44. Walls JA, O'Rourke M Garfield D Asmar L First -line therapy of Taxotere and navelbine in patients with advanced non -small cell lung cancer (NSCLC): A phase II study Proc Am Soc Clin Oncol 19: 2158: 2000 (abstract)
45. Couteau C, Lokiec F, Vernillet L et al Phase I dose -finding and pharmacokinetic study of docetaxel in combination with irinotecan in advanced solid tumors Proc Am Soc Clin Oncol 16: 202a, 1997 (abstr 709)
46. Takeda K, Negoro S, Masuda N et al Phase I study of docetaxel and Irinotecan for previously Untreated advanced non - small cell lung cancer proc Am Soc Clin Oncol 18: 2019, 1999 (abstr)
47. Rich RS, Argiris A, Peccerillo K et al, Phase I dose escalation trial weekly docetaxel plus irinotecan in patients with advanced solid tumors, Proc Am Soc Clin Oncol 18: 868, 1999 (abstr)
48. Takeda K, Yamamoto N, Negoro S et al.: Randomized phase II study of docetaxel plus cisplatin versus DOC plus irinotecan in advanced non - small cell lung cancer a West Japan Thoracic Oncology Group study Proc Am Soc Clin Oncol 19: 1944, 2000 (abstr)
49. Satouchi M, Takada Y, Takeda K et al: Randomized phase II study of docetaxel plus cisplatin versus DOC plus irinotecan in advanced non - small cell lung cancer, A West - Japanese Thoracic Oncology Group study Proc Am Soc Clin Oncol 20: 1312 2001 (abstract)
50. Hainsworth JD, Burris HA III, Erland JB et al: Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer J Clin Oncol 16: 2164 - 2168.1998
51. Hainsworth JD Burris HA Litchy S et al: Weekly docetaxel in treatment of elderly patients with advanced non - small cell lung cancer, A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial, Cancer 89: 328 - 333, 2000
52. Fossella, ASCO, Proc Am Soc Clin Oncol 18: 868, 1999 (abstr)
53. Lilienbaum R Schwartz M Siegel L et al Phase II trial of weekly docetaxel in second line non - small cell lung cancer Lung cancer 29 (suppl1): 43, 2000 (abstr 139)
54. Serke, M, Rucker M Schonfeld N, Loddenkemper R Second line weekly docetaxel in advanced non - small cell lung cancer Lung Cancer 29 (suppl 1): 74, 200 (abstr 240)
55. Garcia -Lopez J, Domine M, Garrido P et al Early phase II of docetaxel in second line treatment of advanced non - small cell lung cancer, Preliminary results, proc Am Soc Clin Oncol 19: 2113, 2000 (abstr)
56. McKay CE, Hainsworth JD, Burris HA III. et al: Weekly docetaxel/gemcitabine in treatment of elderly patients with advanced non - small cell lung cancer, A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2606, 2001 (Abstr 2793)
57. Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, Phase I studies of cisplatin and docetaxel administered by three consecutive weekly infusions for advanced non - small cell lung cancer in elderly and non - elderly patients Jpn J Clin Oncol 31 (3): 100 - 6 2001 UI: 21234455
58. Johnston E Crawford J, Garst J, Bjurstrom A et al: Phase I trial of weekly docetaxel and vinorelbine in advanced non - small cell lung cancer Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 18: A1838 1999 UI: 99701830
59. Pectasides D, Glotsos N Bountouroglou N et al Weekly chemotherapy with carboplatin docetaxel and irinotecan in advanced non - small cell lung cancer, A phase II study Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2717: 2001 (abstr)