

Rezisztencia a petefészekrákos betegek platina-bázisú kemoterápiája során – a paclitaxel mint kezelési lehetőség

HERNÁDI ZOLTÁN DR., HUGA SÁNDOR DR., LUKÁCSKÓ LORÁND DR., KRASZNAI ZOÁRD DR., SÁPY TAMÁS DR.

A Debreceni Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr. egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: Első vonalbeli CP vagy CAP típusú kemoterápiával szemben rezisztens petefészekrákos betegek körében vizsgáltuk a kialakult rezisztencia jellegét és áttörési lehetőségeit paclitaxel alkalmazásával. Második vonalban 59 betegből Taxol-kezelést alkalmazva teljes remissziót (TR) 4 betegnél (6,8%), részleges remissziót (RR) 10 betegnél (16,9%) sikerült elérni (objektív remisszió – OR: 14/59; 23,7%). 25 betegnél a second-line Taxol-kezelés a daganat stasisát (stabilizáció – ST: 42,4%) biztosította. A remisszió 9 esetben előző remissziót vagy stabilizációt követő relapszusban következett be. Kiemelendő ugyanakkor, hogy az első vonalbeli platinakezelés alatt progressziót mutató 22 beteg közül 11-nél (50%) bizonyult a Taxol-kezelés hatékonynak, 6 betegnél biztosítva a daganat növekedésének leállítását és további 5 betegnél a daganat térfogatcsökkenését. A Taxol-kezelés mellékhatásait értékelve megállapítható, hogy súlyos toxicitás nem fordult elő. Transzfúzió, humán erythropoetin vagy kolóniastimuláló faktor adása, valamint szeptikus láz vagy granulocytopenia miatti antibiotikus kezelés nem történt.

Kulcsszavak: *ovarium-carcinoma, second-line kemoterápia, Taxol*

A petefészekrák a nemzetközi statisztikák szerint az ötödik leggyakoribb, a női lakosság körében észlelt rosszindulatú megbetegedés, világszerte 140 000-re tehető az évente felismert új esetek száma [1]. Ugyanakkor a legtöbb nőgyógyászati rákos beteg petefészekrákban hal meg, jelezve a megbetegedés rossz prognózisát.

Az európai viszonyokat talán a legjobban a nagy-britanniai adatok tükrözik, ahol évente 5000 új petefészekrákos beteget regisztrálnak, a petefészekrákra visszavezethető halálozások száma pe-

dig évi 4 500 [1]. Hazánkban az új megbetegedések száma évi 680-700-ra becsülhető a regionális rákstatisztikai adatok szerint. Biztosabbak a mortalitásra vonatkozó adatok, amelyek szerint 1996-ban 606 női lakos halt el petefészekrákos megbetegedésben [2].

Mindezekből következik, hogy a daganattípus súlya a morbiditásban, de a mortalitásban még inkább jelentős, a terápiás eredmények javítása nemzetközileg több ezer, hazai vonatkozásban pedig több száz nőbeteg életét hosszabbíthatná meg évente. A sebészeti technikákban, a kemo- és radioterápiában az utóbbi évtizedekben tapasztalt fejlődés ellenére az ötéves túlélési arány 40% körül stagnál.

A szerzők közleményükkel tisztelőnek Dr. Lampé László egyetemi tanár hetvenedik és Dr. Borsos Antal egyetemi tanár hatvanadik születésnapja alkalmából.

A petefészekrák a solid tumorok körében az elsők között került be a kemoterápiával befolyásolható daganatok csoportjába. A 70-es évek végéig az alkiláló szerekkel végzett kemoterápia volt az uralkodó. Napjainkban a platina-bázisú protokollok jelentik a kemoterápia fő vonalát. A petefészekrák kemoterápiájának történetét áttekintve egyértelmű, hogy az ovarium-carcinoma ma már a kemoszenzitív tumorok közé tartozik, a fejlődést pedig jelzi a remissziós arány növekedése, a túlélési eredmények javulása. Változatlanul megoldatlan kérdés a két éven belül mintegy 60%-ban recidiváló daganatok terápiája.

A paclitaxel – eltérő hatásmechanizmusára visszavezethetően – azon gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyek alkalmazása esetén az első vonalbeli platina-bázisú kemoterápiára rezisztens betegek körében is várható remisszió, terápiás eredmény [3].

Jelen kiértékelés célja a különböző típusú platina-bázisú kemoterápiával szemben jelentkező korai vagy késői rezisztencia kezelési – „áttörési” – lehetőségének vizsgálata a Taxoid csoporton belül legszélesebb körben alkalmazott paclitaxel vizsgálatával.

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Onkológiai Részlegén paclitaxel kezelésben részesült 59 – túlnyomórészt előrehaladott stádiumú – hámeredetű petefészekrákos beteget vontunk be a kiértékelésbe, akiknél már az első vonalban alkalmazott platina-bázisú kemoterápia során kemo-rezisztencia jelentkezett, vagy elsődleges remissziót követően egy éven belül progressziót, recidívát észleltünk. A sebészeti tumorredukció és az első vonalbeli kemoterápia a betegek egy részénél más intézetben történt, majd Taxol-kezelésre irányították hozzánk a betegeket.

A betegek életkora 18 és 70 év között változott, 50 év feletti túlsúlyal. A stádium szerinti megoszlás jel-

zi, hogy a betegek kivétel nélkül az előrehaladott III.–IV. stádiumba tartoztak. A leggyakoribb III. stádiumon belül (41/59 – 69,5%) is a hasúri generalizációt mutató III/C stádium dominált (27/41 – 65,9%). Az értékelt betegek többségénél a daganat cystadenocarcinoma serosum szövettani típusba sorolható (40/59 – 67,8%). A differenciáltsági fok szerinti megoszlás a G2 – G3 fokozat túlsúlyát jelzi (55/59 – 93,2%) (I. táblázat). Az első vonalbeli platina-bázisú kemoterápia 43 betegnél CP (750 mg/tfnm cyclophosphamide + 75 mg/tfnm cisplatin), 16 betegnél pedig CAP (600 mg/tfnm cyclophosphamide + 60 mg/tfnm doxorubicin + 60 mg/tfnm cisplatin) protokoll szerint történt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a primer kezelés során progressziót észleltünk, Taxol-kezelésre térünk át. Ugyancsak Taxol-kezelést indítottunk, ha az első vonalbeli platina-kezelésre reagáló betegeknél 1 éven belül recidívára – daganatprogresszióra utaló jelet tapasztaltunk.

A Taxol adagolása monoterápiában történt, 175 mg/tfnm dózisban, 3 órás intravénás infúzióban. A kezeléseket háromhetes intervallumokban végeztük.

A remissziót klinikai vizsgálatokkal és képalkotó módszerekkel (transzvaginális szonográfia, CT, MRI) értékeltük minden kezelési ciklus végén, egy betegnél konzekvensen ugyanahhoz a módszerhez ragaszkodva.

A mellékhatásokat jelző laboratóriumi vizsgálatok eredményei közül az adott ciklus utolsó értékeit vettük figyelembe. A nagyszámú érték közül statisztikailag a Student-féle t-próba felhasználásával a Taxol-kezelést megelőző és az utolsó terápiás ciklust követő eredményeket hasonlítottuk össze.

Eredmények

A prognosztikai faktorok szerinti megoszlást értékelve megállapítható, hogy a betegek többségénél azok kedvezőtlenek. Példaként említhető a kiterjedt hasi generalizációt mutató III/c stádiumok magas aránya (65,9%), továbbá a IV. stádium ugyancsak magas, 30,5%-os jelenléte. Mindezek következtében az első vonalbeli kemoterá-

I. táblázat

A betegek megoszlása a jelentősebb prognosztikai faktorok szerint

● Életkor (év) :	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70
● Betegszám:	1	1	3	12	17	25
● Stádium (FIGO):		III/B		III/C		IV
● Betegszám:		14		27		18
● Szövettani típus:	Cystadenocc. serosum	Cystadenocc. mucinosum		Endometrioid carcinoma		Differenciálatlan carcinoma
● Betegszám:	40	7		4		8
● Differenciáltsági fok:		G1		G2		G3
● Betegszám:		4		39		16

A második vonalbeli Taxol-kezelés jellemzői és eredményei

A kezelt betegek száma:	59			
Remissziók:	TR	RR	St	Pr
Betegszám:	4 (6.8%)	10 (16.9%)	25 (42.4%)	20(33.9%)
Objektív remissziók:	14/59 (23.7%)			
Progressziómentes túlélés:		medián: 3 hónap		(2–24 hónap)
Túlélés:		medián: 19 hónap		(6–44 hónap)

pia előtt a betegek többségénél jelentős mennyiségű reziduális tumor volt kimutatható.

A kedvezőtlen prognózisú daganatok túlsúlyra tükröződik az első vonalbeli kezelési eredményekben. Remissziót csupán 28,9%-ban (17/59 beteg) sikerült elérni, a stabilizáció aránya pedig viszonylag magas, 33,9% (20/59 beteg) volt. 22 betegnél a daganat a kezelés ellenére progrediált (37,3%).

A második vonalbeli Taxol-kezeléssel teljes remissziót 4/59 arányban (6,8%), részleges remissziót pedig 10/59 arányban (16,9%) értünk el. Igen magas azon betegek aránya (25/59 – 42,4%), akiknél a daganat térfogatcsökkenése nem érte el az 50%-ot, de a tumor térfogata egyértelműen csökkent, vagy minimális esetben növekedése hónapokra leállt és újabb daganatok, metastasisok nem jelentek meg. A remisszióba került betegek összesített aránya – OR: 14/59 (23,7%), azon betegek aránya pedig, akiknél a kezelés hatékonysága kimutatható volt (TR + RR + St), azaz a stabilizációt is ideszámítva, 39/59 (66,1%). A kezelés ellenére progrediáló tumorok (Pr) aránya ugyanakkor nem éri el a 34%-ot (20/59 – 33,9%) (II. táblázat).

Az első vonalbeli és második vonalbeli kezelésekre remisszióra gyakorolt hatásának összehasonlítása a következő eredményeket mutatja (III. táblázat). A második vonalbeli kezeléssel elért 14 remisszió közül 5 fordult elő (22,7%) primer platina-rezisztenciát mutató betegek körében, 3 pedig (17,6%) szekunder platina-rezisztencia esetén. Megállapítható ugyanakkor, hogy a 22, az első vonalbeli kezelés mellett progrediáló daganat közül a stabilizációkat is ide számítva, 11 betegnél biztosította a Taxol-terápia bevezetése a daganat stabilizációját vagy megkisebbitését. Az első vonalbeli platina-bázisú kezelés esetén 20 betegnél stabilizáció volt a maximális terápiás hatás, ezen csoporton belül 6 betegnél biztosított a Taxol-kezelés részleges vagy teljes remissziót (III. táblázat).

III. táblázat

Az első vonalbeli platina-bázisú kemoterápiával és a második vonalbeli Taxol-kezeléssel elért remissziók összefüggései

CP-CAP		TAXOL			
Remissziók/Betegszám		Remissziók/Betegszám			
		TR	RR	St	Pr
TR	13	1	2	6	4
RR	4	–	–	2	2
St	20	2	4	11	3
Pr	22	1	4	6	11
Összesen:		4	10	25	20

IV. táblázat

A második vonalbeli Taxol-kezelés mellékhatásai

	A Taxol-kezelés előtti átlagos érték	A Taxol-kezelés utáni átlagos értékelés	Statisztikai érték
GOT (U/1)	19,76 ±7,86	19,95 ±5,33	p=0,87
Creatinin (µmol/1)	84,35 ± 20,88	95,66 ± 28,77	p=0,012
Thrombocyta (G/1)	296,33 ±84,94	326,64 ±135,13	p=0,062
FVS (G/1)	5,40 ±2,05	5,60 ± 2,39	p=0,347
Haemoglobin (g/1)	116,25 ±14,26	111,15 ±16,27	p=0,010

A második vonalbeli Taxol-kezeléssel biztosítható progressziómentes túlélés tartamának medián értéke 3 hónap, 2 és 24 hónap közötti szélső értékekkel. A teljes túlélés, amely magában foglalja a progresszióba került betegek túlélését is, ennél lényegesen kedvezőbb és 19 hónapos medián értékkel jellemezhető (szélső értékek: 6–44 hónap).

Mindkét utóbbi terápiás eredmény értékelésénél figyelembe kell vennünk, hogy a betegkövetés még nem fejeződött be. A betegek életminősége a daganat remissziójával vagy stabilizációjával párhuzamosan javult, az ascitesképződés megszűnt.

A mellékhatások értékelése során nyert adatok összesítéséből a myelotoxicitást jelző, a haemo-, thrombo- és granulocytopenia monitorizáló haemoglobin-, fehérvérsejt- és thrombocytá-értékeket emeltük ki. Értékeljük továbbá a nephrotoxicitást monitorizáló szérumban kreatininszint-változást, valamint a hepatotoxicitást jelző májenzim-szintek közül a GOT-szintek változását (IV. táblázat).

Kiemelendő, hogy transzfúziót igénylő súlyos anaemia, granulocytopenia miatti CSF-alkalmazás, thrombocytá-koncentráció adását szükségessé tevő thrombocytopenia nem fordult elő. Szeptikus, lázas állapot miatt kórházi felvétel és antibiotikus kezelés nem történt. Nephrotoxicitást jelző magas kreatininérték sem fordult elő. A distalis végtagregiókra lokalizálódó kismértékű perifériás neuropathiát jelző paraesthesiát 11/59 arányban (18,6%) említettek a kezelt betegek. Súlyos hyperergiás, anaphylaxiás reakciót nem észleltünk. Egy betegnél fordult elő a hatodik kezelési ciklusban a teljes bőrfelületet érintő, de szteroid és lokális kezelést követően gyógyult allergodermatitis.

A Taxol-kezelési sorozatot megelőző és azt követő laboratóriumi értékek összehasonlítása, a különbségek statisztikai értékelése ugyanakkor jelzi, hogy a különbség szignifikáns a nephrotoxicitást jelző szérumban kreatininszint növekedése és az anaemia mértékét monitorizáló haemoglobin-szint csökkenése tekintetében ($p = 0,012$; $p = 0,010$). Megállapítható, hogy mindkét, mértékében szignifikánsnak bizonyult toxicitási manifesztáció azokat a betegeket érintette, akiknél már a kezelés előtt is, a kezelést ugyan nem kontraindikáló, de marginálisan alacsony haemoglobin-szint és határértékű szérumban kreatininérték volt észlelhető.

Megbeszélés

A petefészekrák kemoterápiájának napjainkban is megoldatlan kérdése a platina-bázisú első vonalbeli kezelés után recidiváló, vagy az esetleg már a kezelés alatt progressziót mutató betegek terápiája. Jelentős számú betegről van szó, figyelembe véve az ovarium-carcinoma korábban részletezett epidemiológiai jellemzőit, továbbá azt a tényt, hogy két éven belül a betegek mintegy 50%-ánál merül föl a második vonalbeli kezelés szükségessége.

A Taxol egyedülálló hatásmechanizmusa alapján feltételezhető second-line effektivitása miatt fázis II. tanulmányok sorában vizsgálták platina-rezisztens petefészekrákos betegeken. *McGuire és mtsai* az elsők között igazolták a Taxol hatékonyságát ebben a betegpopulációban [3]. A 40, általuk kezelt beteg körében 11 RR-t és 1 TR-t igazoltak, amely összevontan 30%-os remissziós aránynak felel meg. A remisszió tartama 3 és 15 hónap között változott. A többnyire súlyosan előkezelt betegek platina-rezisztens alcsoportjában a remisszió aránya 24 volt, azon betegek körében pedig, ahol a platina-rezisztencia nem volt egyértelmű, 40% [3]. *Einzig és mtsai* 34 beteget kezelve a korábbi feltételek mellett 20%-os remissziós arányt észleltek, 2 és 30 hónap közötti tartammal. A remisszióba került betegek medián túlélése 27 hónap, a nem reagálók körében pedig 6 hónap volt [4].

A *Gynecologic Oncology Group* 48 platina-kezelt beteg második vonalbeli Taxol-terápiája során 37% remissziót mutatott ki. Lényegesen jobbnak találták a responderek arányát abban a csoportban, amelyen belül minimálisan 6 hónap tartamú iniciais response után lépett fel progresszió [5]. Új fejezetet jelent a vizsgálatok történetében a *Collaborative Research and Development Agreement (CRADA)*, amelyben már nagyszámú, 663 beteget értékelték. A teljes remisszió arányát 4%-nak, a részleges remissziót pedig 18%-nak találták [6].

Az értékelésünk során tapasztalt remissziós arány (TR: 6,8%, RR:16,9%) megfelel az említett irodalmi adatoknak. Bizonyos fokig különböznek eredményeink a Taxol-kezeléssel elért remissziók azon szempontból való megoszlása tekintetében, hogy a kezelt betegek egyértelmű platina-rezisztenciával rendelkeztek-e (5/22 - OR: 22,7%), vagy pedig kezdeti remissziót követően alakult ki a rezisztencia (3/17 - OR: 17,6%). Azaz a primer platina-rezisztens betegek körében magasabb volt a remissziós arány, mint szekunder rezisztencia esetén. Feltételezhetően a háttérben a kezelt betegpopulációk különbözősége, továbbá a mérsékelt radikalitású, konvencionális dózisú első vonalbeli kezelés áll. Ez utóbbit támasztja alá a magas second-line remissziós arány (OR: 6/20 - 30%) a first-line St csoporton belül. Másrészt nem zárható ki, hogy az eltérő hatásmechanizmusra visszavezethető hatékonyság független attól, hogy primer vagy szekunder platina-rezisztenciáról van-e szó.

A fenti arányok jelzik ugyanakkor, hogy a Taxol-kezeléssel elért remissziók éppen azokat a betegeket érintették, akik ezt a leginkább igénylik,

akiknél az első remisszióba hozási kísérlet platina-bázisú kemoterápiával eredménytelen volt vagy korai relapszus jelentkezett. Különösen jelentős az előbbi csoport, amelyből megfigyeléseink szerint a Taxol indukálta remissziók jelentős száma került ki – a 14 Taxol-remisszióból 5 sorolható ide.

A remisszió tartama ugyancsak megfelel az irodalmi adatoknak. A remisszió elemzésével kapcsolatban lényeges eredménynek tartjuk a daganat stabilizálódásának magas arányát a platina-rezisztens Taxol-kezelt betegek körében. A súlyosan előkezelt, előrehaladott stádiumú betegpopulációban, ha stabilizációval is biztosítható az életminőség megfelelő szinten tartása, az élet meghosszabbítása, a remisszió elérésére nem kell feltétlenül törekednünk – nemegyszer súlyos toxicitás árán.

A kezelés mellékhatásai nagy mértékben függenek a Taxol-kezelést megelőző protokollok számától és az azokban szereplő gyógyszerektől. Többnyire a myelotoxicitás jelenik meg mint dózislimitáló mellékhatás [7]. Annak magyarázata, hogy egyedül a haemoglobinszint csökkenés mértéke bizonyult szignifikánsnak értékelésünk során, az, hogy minden betegünkönél az előzményben csak egyetlen kemoterápiás protokoll található, nevezetesen a mérsékelt dózistartományban végzett CP vagy CAP kezelés. Megemlítendő továbbá, hogy fontosnak tartottuk a platina-rezisztencia korai felismerését és az azonnali áttérést second-line Taxol-kezelésre.

A cisplatin tartalmazó gyógyszerkombinációk – a vesék védelmét szolgáló hidráció mellett is – gyakori mellékhatása a vesefunkció beszűkülése. Ez tükröződik saját megfigyeléseinkben is: a kreatininszint szignifikáns emelkedését figyeltük meg a kezelés kapcsán, annak ellenére, hogy a nephrotoxicitás nem jellemző a Taxol-kezelésre. Összefüggésben lehet a vesefunkció beszűkülésével a neuromuscularis toxicitás különböző formáinak megjelenése a kezelés alatt: a sensoros, a motoros, az autonóm idegrendszeret érintő neuropathia, továbbá myopathia és központi idegrendszeri toxicitás [8]. Kezelt betegek körében túlnyomórészt a sensoros típusú neuropathia volt megfigyelhető viszonylag magas arányban. Egy betegnél észleltünk járászavart okozó motoros neuropathiát.

A második vonalbeli kemoterápia során az életminőség megtartása az elsődleges cél, így minden azt kedvezőtlen irányban befolyásoló mellékhatás felértékelődik. Ezt figyelembe véve ésszerűnek tűnne a második vonalbeli Taxol-kezelés szelektív cytoprotekció melletti kivitelezése [9].

Az újabb irodalmi adatok arra hívják fel a fi-

gyelmet, hogy míg az első vonalbeli alkalmazás során a platina-bázisú kemoterápiával kezelt betegek 31%-a tehető daganatmentessé, az első vonalban paclitaxel tartalmú kombinációval kezelt csoportban ugyanezen betegek aránya mintegy 20%-kal magasabb. A magasabb remissziós arány kedvezőbb túlélési eredményekkel jár együtt, 10-20%-kal magasabb túlélést eredményezve a paclitaxellel kezelt betegek körében [10].

Ezzel összhangban vannak saját, a második vonalbeli kezelések során tett megfigyeléseink is, alátámasztva a Taxol első vonalbeli alkalmazásának előnyeit. A 22 beteg közül ugyanis, akiknél a műtétet követő első vonalbeli platinakezelés ellenére a daganat progrediált, Taxol-kezelésre áttérve 6 esetben sikerült a tumort stabilizálni, további 5 betegnél pedig a daganatot megkisebbiteni. Mindebből az a következtetés vonható le, hogy bár a paclitaxel a platina-rezisztencia kezelésének jelentős gyógyszere, amennyiben a Taxol-kezelés első vonalban, közvetlenül a műtét után történik, a betegek jelentős hányadánál kedvezőbb terápiás eredmény/mellékhatás arány érhető el.

Irodalom

- [1] Office of Population Censuses and Surveys Cancer statistics registrations 1989. MBI London: HMSO, 1994.
- [2] Magyar Statisztikai Évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal Kiadó, Budapest, 1997.
- [3] McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB et al. Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989; 111:273–279.
- [4] Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J et al. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with Taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:1748-1753.
- [5] Thigpen T, Blessing J, Ball H. et al. Phase II trial of Taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma. SA Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:604.
- [6] Trimble EL, Adams JD, Vena D et al. Taxol in patients with platinum-refractory ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:829.
- [7] Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: a novel investigational antineoplastic agent. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1247-1259.
- [8] Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995; 332:1004-1014.
- [9] Hernádi Z, Krommer K, Mayer Á et al. Előrehaladott stádiumú petefészekrákos betegek konvencionális és magas dózisú cyclophosphamide + cisplatin (CP) kezelése Amifostine védelemben. *M Nőorv L* 1999; 62:463-472.
- [10] 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* 1996; 334:1-6.

Hernádi Z, Huga S, Lukácskó L, Krasznai Z, Sápy T: *Chemotherapy resistance of ovarian cancer patients after platinum-based therapy – paclitaxel as a choice of treatment*

Ovarian cancer patients resistant to first line CP or CAP treatment were studied regarding the type of resistance and whether it could be overcome by paclitaxel. The second-line Taxol treatment resulted in CR in 4 patients (6.8%) and in PR in 10 patients (16.9%) – OR:14/59 – 23.7%. In case of 25 patients the second-line Taxol administration resulted in stabilization of the given state of the tumor (St.: 42.2%). Second-line remission was achieved in 9 patients after first-line stabilization or remission. It is remarkable that out of the

22 patients with progression during the first-line platinum-based chemotherapy in 11 patients (50%) the Taxol treatment proved to be effective resulting in either stabilization of the tumor (6 patients) or in decrease of the tumor volume (5 patients). Evaluation of the side-effects of Taxol treatment showed that serious toxicity did not occur. Administration of transfusion or human erythropoietin and CSF for severe anaemia or extreme granulocytopenia were not recorded. Septic fever requiring antibiotic treatment did not occur.

Key words: ovarian cancer, second-line chemotherapy, Taxol

D I V I G E L

transzdermális ösztradiol gél

Könnyen használható,
Nőies



Hormonpótlás lehetőség szerint individuálisan **Divina, Divitren, Divigél.**

Orion Pharma Kft. cím: 1137 Budapest, Katona József utca 14. Fax: 237-0603 Tel: 239-9095