

Κεφάλαιο 46

Ταξάνες

Χ. Πανόπουλος

Τα κύτταρα υποστηρίζονται από ένα κυτταροσκελετό που αποτελείται από πρωτεϊνικές ίνες. Ένας αστεροειδής σχηματισμός από μικροσωληνίσκους, εκτείνεται από το κέντρο προς την επιφάνεια του κυττάρου.

Ο αστεροειδής αυτός σχηματισμός μικροσωληνίσκων αποτελεί το μεταφορικό σύστημα φορτίων μέσα στο κύτταρο. Το ενδοπλασματικό δίκτυο έλκεται από μοριακές πρωτεΐνες κίνησης, οι οποίες βρίσκονται κατά μήκος των μικροσωληνίσκων. Ζεύγη από το κάθε χρωμόσωμα προσκολλώνται στις απολήξεις ενός διπλού μικροσωληνίσκου και διαιρούνται προσεκτικά σε δύο θυγατρικά κύτταρα.

Ο κυτταροσκελετός διαφέρει από τον οστικό σκελετό γιατί αποτελεί μία δυναμική δομή. Συνεχώς συναρμολογείται και διαλύεται ανάλογα με τις ανάγκες του κυττάρου.

Οι βασικές λειτουργίες του κυτταροσκελετού, αποτελούν εξαιρετικούς στόχους για την δράση τοξινών και για την χημειοθεραπεία. Πολλοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει τοξίνες, οι οποίες εμποδίζουν την δυναμική αστάθεια των μικροσωληνίσκων, με αποτέλεσμα την αναστολή της ικανότητας διαίρεσης του κυττάρου.

Δύο τύποι φυτικών τοξινών χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική. Έχουν αμφότερες την ικανότητα αναστολής της κυτταρικής διαίρεσης, αλλά πετυχαίνουν τον στόχο τους με ακριβώς αντίθετο τρόπο¹⁻³.

Τα αλκαλοειδή της βίνκα, όπως η βι-

μπλαστίνη, η βινκριστίνη και η βινορελμπίνη, δεσμεύονται από την απόληξη των αναπτυσσόμενων μικροσωληνίσκων, εμποδίζοντας την προσθήκη περισσότερων διμερών της τουμπουλίνης. Ο σωληνίσκος δεν μπορεί έτσι να αναπτυχθεί, αλλά μπορεί ακόμη να αποσυναρμολογηθεί. Επομένως με αυτό τον τρόπο τελικά καταλήγουν σε τίποτα.

Οι μικροσωληνίσκοι αποτελούνται από δύο όμοιες πρωτεΐνες: τις άλφα και βήτα τουμπουλίνες. Ετεροδιμερή μίας άλφα και μίας βήτα υπομονάδας συναρμολογούνται σε ένα σταθερό κυλινδρικό σωλήνα. Οι ταξάνες, όπως η πακλιταξέλη και η δοσεταξέλη, δεσμεύονται από την βήτα τουμπουλίνη, με αποτέλεσμα την σταθεροποίηση του μικροσωληνίσκου και την αναστολή της διαδικασίας συναρμολόγησης και αποσυναρμολόγησής του.

Μετά από χορήγηση ταξανών, τα κύτταρα γεμίζουν από ένα μεγάλο αριθμό «πλαστών» αστεροειδών σχηματισμών, οι οποίοι σχηματίζονται μέσω του κυτταροπλάσματος.

ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ (TAXOL)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πακλιταξέλη ανακαλύφθηκε την δεκαετία του 1960, στα πλαίσια του προγράμματος του National Cancer Institute, το οποίο είχε σαν σκοπό τον εντοπισμό νέων φυσικών ουσιών με αντινεοπλασματική δράση¹.

Η πακλιταξέλη εντοπίστηκε σαν εκχύλισμα του φλοιού του έλατου της Βο-

ρείου Αμερικής *Taxus brevifolia*, την δεκαετία του 1970. Εργαστηριακές προκλινικές μελέτες έδειξαν σημαντικές κυτταροτοξικές ιδιότητες κατά διαφόρων τύπων καρκίνου. Ωστόσο, η κλινική εφαρμογή του φαρμάκου καθυστέρησε μέχρι την δεκαετία του 1980, λόγω των χαμηλών αποθεμάτων του φλοιού του δένδρου του Ειρηνικού και της πτωχής διαλυτότητας^{1,2}.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η πακλιταξέλη είναι παράγοντας, που δρα στους μικροσωληνίσκους, μέσω της προώθησης της συναρμολόγησης και σταθεροποίησης τους από τα διμερή της τουμπουλίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της καθυστερημένης φάσης G₂ της μίτωσης και την διακοπή της κυτταρικής διαίρεσης, καθώς και την βλάβη των χρωμοσωμάτων^{4,5}.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Δεν απορροφάται από το στόμα. Κατανέμεται ταχέως στα υγρά του σώματος και τους ιστούς. Η κατανομή της εξαρτάται από την δόση και την διάρκεια έγχυσης. Δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 89-98%.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 σε 6^α-υδροπακλιταξέλη, που αποτελεί τον δραστικό μεταβολίτη και σε αδρανείς μεταβολίτες. Υψηλές συγκεντρώσεις ανιχνεύονται στη χολή και απεκκρίνεται από τα ούρα σε ποσοστό 14% και από τα κόπρανα σε ποσοστό 71%.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 3-52,7 ώρες και εξαρτάται από την δόση και την διάρκεια έγχυσης, από την οποία εξαρτάται και η κάθαρση⁶⁻⁸.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Πρωτεύουσες

Καρκίνος μαστού, καρκίνος τραχήλου μήτρας και ενδομητρίου, καρκίνος ωοθηκών, καρκίνος πνεύμονα, σάρκωμα Kaposi

Άλλες ενδείξεις

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, λευχαιμίες, κακόηθες μελάνωμα⁹⁻¹⁶

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η έγχυση της πακλιταξέλης μπορεί να προκαλέσει οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στον διαλύτη της, το cremofor καθώς και στην ίδια την πακλιταξέλη. Η συχνότητα των αντιδράσεων έχει μειωθεί σημαντικά σε σχέση με το παρελθόν, χάρις στην προετοιμασία με συνδυασμό κορτιζόνης, αντιισταμινικού αναστολέα H₁ και αναστολέα H₂.

Η συνιστάμενη προθεραπεία έχει ως εξής: 12 και 6 ώρες πριν από τη χορήγηση 20 mg dexamethasone per os, 50 mg diphenhydramine και 150 mg ranitidine. Σε περίπτωση καθυστέρησης της δόσης επαναλαμβάνεται η προθεραπεία. Αν παρουσιασθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε νέα προθεραπεία και να λάβει το φάρμακο σε αργή έγχυση >6 ώρες και κάτω από στενή παρακολούθηση.

Η επανέγχυση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται μετά την ανάκαμψη των συμπτωμάτων, στο 25% του ρυθμού της προηγούμενης έγχυσης, τουλάχιστον για 5 λεπτά της ώρας, 50% για τουλάχιστον άλλα 5 λεπτά, 75% για τα επόμενα 5 λεπτά και αν δεν υπάρξει αντίδραση συνεχίζεται κανονικά η έγχυση με τον προγραμματισμένο ρυθμό.

Σε αντιδράσεις απειλητικές για την ζωή, η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να είναι οριστική. Πολύ σπάνια έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες αντιδράσεις, παρά την προθεραπεία. Η δοσεταξέλη έχει αντικαταστήσει σε ορισμένες περιπτώσεις την πακλιταξέλη, χωρίς να προκαλέσει τις ίδιες αντιδράσεις, παρ' ότι έχουν περιγραφεί διασταυρούμενες αντιδράσεις.

Η αγωγή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας περιλαμβάνει διακοπή της έγχυσης, γενικά μέτρα και αντιμετώπιση της υπότασης, της δύσπνοιας και του βρογχόσπασμου με χορήγηση υδροκορτιζόνης, αδρεναλίνης και αντιισταμινικού, καθώς και ενδεχόμενη υποστήριξη της αναπνοής.

Φαίνεται ότι οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται σε μη ανοσολογική απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμβαίνουν συνήθως κατά την πρώτη ώρα της έγχυσης (75% συμβαίνουν κατά τα 10 πρώτα λεπτά). Η συχνότητα και η σοβαρότητα των αντιδράσεων δεν επηρεάζεται από την δόση ή τον τρόπο χορήγησης. Καθυστερημένη εμφάνιση εξανθήματος, 7-10 ημέρες μετά την θεραπεία, έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi¹⁷⁻¹⁹.
Κύηση

Υπάρχουν ενδείξεις κινδύνου βλάβης του εμβρύου, αλλά πρέπει να ζυγίζεται το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αιμοποιητικό: Αναιμία (62%, σοβαρή 6%), ουδετεροπενία (σοβαρή 6-21%, ναδίω 8-11 ημέρες, ανάκαμψη 15-21 ημέρες), θρομβοπενία (6%)

Κυκλοφορικό: Αρρυθμίες (ασυμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία,

κομβική ταχυκαρδία), παροδική ταχυκαρδία, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλωιώσεις, οίδημα, υπέρταση, υπόταση (24%, συνήθως παροδική, κατά την διάρκεια της έγχυσης), έμφραγμα μυοκαρδίου (σπάνια). Υπόταση, συνήθως ασυμπτωματική, παρ' ότι σε μερικές περιπτώσεις χρειάζεται διακοπή του φαρμάκου.

Δερματικές: Ερεθίζει αν εξαγγειωθεί. Αλωπεκία (87%), η οποία συνήθως είναι πλήρης και παρατηρείται σε 14-21 ημέρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου και εμφανίζεται αιφνιδίως. Ερυθρότητα παρατηρείται στο 28%. Σπάνιες αντιδράσεις με την ακτινοβολία

Γαστρεντερικές: Ήπιο εμετογόνο. Ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, εντερική απόφραξη (4%), βλεννογονίτιδα (31%) συχνότερη με την 24ωρη έγχυση.

Ηπατικές: Ηπατική νέκρωση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (σπάνιες)

Λοιμώξεις: Εμπύρετη ουδετεροπενία (12%).

Νευρολογικές: Σπάνια αταξία, εγκεφαλοπάθεια, επιληψία. Μυοπάθεια (25-50%). Περιφερική νευροπάθεια (64%, σοβαρή 4%). Συνήθως είναι αισθητικού τύπου και εμφανίζεται σαν ήπια παραισθησία. Ορισμένοι ασθενείς αναφέρουν καυσαλγίες κυρίως στα κάτω άκρα. Η συχνότητα είναι αυξημένη, όταν χορηγείται με άλλα νευροτοξικά φάρμακα όπως η πλατίνα.

Πόνος: Αρθραλγία/μυαλγία (54%, σοβαρή 12%). Εξαρτάται από την δόση και τον ρυθμό έγχυσης. Συνήθως παροδική, παρατηρείται μετά από 2-3 ημέρες και λύεται μετά από μερικές ημέρες. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση ΜΣΑ και παρακεταμόλη^{8,9}.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Έχει συνεργική δράση με τις

ανθρακυκλίνες αυξάνοντας την τοξικότητά τους και κυρίως την καρδιοτοξικότητα. Ο συνδυασμός με πλατινούχα σκευάσματα αυξάνει την τοξικότητά του. Πρέπει να χορηγείται πριν από τα πλατινούχα. Αυξάνει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης και μειώνει τον μεταβολισμό της²⁰.

ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Δεν χορηγείται υποδόρια, ενδομυϊκά ή push. Η ενδοφλέβια έγχυση γίνεται με διάλυση σε φυσιολογικό ορό ή D5W σε 1-3 ώρες, σε φιάλες και σωλήνες έγχυσης μη-PVC με ειδικά φίλτρα. Μπορεί να χορηγηθεί και σε 24ωρη συνεχή έγχυση. Έχει χορηγηθεί και ενδοπεριτοναϊκά²¹.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Εβδομαδιαία: 50-80 mg/m².

Δεκαπενθήμερη εντατικοποιημένη: 175 mg/m² σε τριωρη έγχυση.

Ανά 3 ή 4 εβδομάδες: 135-175 mg/m² σε 3ωρη έγχυση.

Κατά κανόνα δεν χορηγείται παράλληλα με ακτινοβολία. Δεν χρειάζεται μείωση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Μείωση δόσης χρειάζεται σε ηπατική ανεπάρκεια ανάλογα με τις τιμές της AST και της χολερυθρίνης²²⁻²⁵.

ΔΟΣΕΤΑΞΕΛΗ (ΤΑΧΟΤΕΡΕ)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Αναστολέας της μίτωσης, κυτταροτοξικό.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η δοσεταξέλη είναι ημισυνθετικό παράγωγο των βελονών του Ευρωπαϊκού κωνοφόρου *Taxus baccata*. Προωθεί την συναρμολόγηση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποσυναρμολόγησή τους, με αποτέλεσμα αναστολή της μίτωσης και κυτταρικό θάνατο. Παρ' ότι τόσο η πακλιταξέλη όσο και η δοσεταξέλη δε-

σμεύονται από το ίδιο σημείο του μικροσωληνίσκου, η δέσμευση της δοσεταξέλης είναι 1-5 φορές ισχυρότερη. Η δοσεταξέλη είναι επίσης ακτινοευαίσθητοποιός παράγοντας και ειδική της φάσης του κύκλου²⁶⁻²⁸.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Δεν απορροφάται από το στόμα. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς και τα όργανα εκτός από τον εγκέφαλο. Δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Πολύ χαμηλά επίπεδα ανιχνεύονται στον εγκέφαλο πειραματοζώων. Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό >95%. Δεν υπάρχει ενεργός μεταβολίτης του φαρμάκου. Ποσοστό 6% ανιχνεύεται στα ούρα μετά από 7 ημέρες. Στα κόπρανα ανιχνεύεται το 75% σε 7 ημέρες, εκ του οποίου το 80% απεκκρίνεται τις πρώτες 2 ημέρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 11 ώρες^{29,30}.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Πρωτεύουσες:

Καρκίνοι μαστού, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος προστάτη, καρκίνος στομάχου.

Άλλες:

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, μεσοθηλίωμα, καρκίνος ωθηκών^{26,27}.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαίσθησίας στο φάρμακο και σε άτομα με σοβαρή ηπατοπάθεια. Μπορεί να παρουσιάσει διασταυρούμενη ευαισθησία με την πακλιταξέλη.

Ασθενείς που λαμβάνουν 100 mg/m² δοσεταξέλης, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων αν έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες και αλκαλική φωσφατάση. Η ηπατική

δυσλειτουργία μειώνει την κάθαρση και αυξάνει επομένως την έκθεση στο φάρμακο. Μεταξύ των ανεπιθυμητών ενεργειών περιλαμβάνεται η απειλητική για την ζωή σήψη και η γαστρεντερική αιμορραγία, η εμπύρετη ουδετεροπενία, οι λοιμώξεις, η θρομβοπενία, η στοματίτιδα και η ασθένεια.

Η κατάχρηση αλκοόλης αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών νευροτοξικών αντιδράσεων.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ανοσοποιητικό: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (21%, σοβαρές 4%). Συνήθως παρατηρούνται κατά τους 2 πρώτους κύκλους και γενικότερα κατά τα πρώτα λεπτά της έγχυσης. Τα σημεία και τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν σε 15 περίπου λεπτά από την διακοπή της έγχυσης. Οι πλέον ήπιες εκδηλώσεις είναι εξάνθημα, κνησμός, δυσφορία, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, πυρετός με ή χωρίς ρίγος. Αν τα συμπτώματα είναι ήπια δεν διακόπτεται η έγχυση. Σε σοβαρές αντιδράσεις, όπως είναι η υπόταση, που χρειάζεται αντιμετώπιση, ο βρογχόσπασμος και το γενικευμένο ερύθημα, διακόπτεται η έγχυση³¹⁻³³.

Προκειμένου να προληφθούν οι ενδεχόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλά και η κατακράτηση υγρών, συνιστάται προθεραπεία με δεξαμεθαζόνη 8 mg δις ημερησίως για 3 συνεχόμενες ημέρες, αρχίζοντας από την προηγούμενη ημέρα της θεραπείας. Η προθεραπεία μειώνει και την συχνότητα σοβαρής στοματίτιδας και λοίμωξης^{34,35}.

Αιμοποιητικό: Αναιμία (90%, σοβαρή 9%). Εμπύρετη ουδετεροπενία (11%). Ουδετεροπενική λοίμωξη (σοβαρή 6%). Σηπτικός θάνατος (1,7%). Ουδετεροπενία (96%, σοβαρή 75%). Ναδιό 8 ημέρες, διάρκεια σοβαρής ουδετεροπενίας 7 η-

μέρες. Θρομβοπενία (8%).

Κυκλοφορικό: Δυσρυθμία (2%), ταχυκαρδία (1%). Κατακράτηση υγρών με προθεραπεία 52%, χωρίς προθεραπεία 82%. Η κατακράτηση υγρών εκδηλώνεται με οίδημα και σπανιότερα με πλευριτική συλλογή, ασκίτη, περικαρδιακή συλλογή και αύξηση του σωματικού βάρους. Συνήθως αρχίζει από τα κάτω άκρα και μπορεί να γενικευθεί και να εκδηλωθεί με αύξηση του σωματικού βάρους > από 3 κιλά. Η κατακράτηση υγρών οφείλεται σε αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και όχι σε υποαλβουμιναιμία ή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική βλάβη. Είναι αναστρέψιμη με την διακοπή της θεραπείας. Τα αντιισταμινικά δεν φαίνεται να μπορούν να ελέγξουν χρησιμεύουν στον έλεγχο της κατακράτησης υγρών, αν και υπάρχουν κάποια στοιχεία για ακριβώς το αντίθετο.

Καρδιακή ανεπάρκεια (0.3%). Υπέρταση (2%). Υπόταση (3%).

Σωματικά συμπτώματα: Κόπωση (62-72%, σοβαρή 13-14%). Πυρετός (32%, σοβαρός 2%).

Δερματολογικά: Αλωπεκία (76%). Αλλαγές των ονύχων (31%). Σπάνια σύνδρομο χειρός-ποδός. Κνησμός (48%).

Γαστρεντερικό: Ήπιο εμετογόνο. Διάρροια (39%). Ναυτία (39%). Στοματίτιδα (42%). Εμετός (22%).

Λοιμώξεις: Σε ποσοστό 22%.

Εργαστηριακές: Αύξηση τρανσαμινασών, χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης.

Νευρολογικές: Κινητική νευροπάθεια (14%). Αισθητική νευροπάθεια (49%).

Οφθαλμολογικές: Δακρύρροια (52% κυρίως με την εβδομαδιαία χορήγηση). Συνήθως έχει σχέση με την εβδομαδιαία χορήγηση.

Πόνος: Αρθραλγίες, μυαλγίες^{26,27,36}.

ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διαλυμένο σε 250 ml φυσιολογικού ορού σε 1 ώρα. Προηγείται προθεραπεία με 3 δόσεις δεξαμεθαζόνης κατ' ελάχιστον. Συνιστάται παρακολούθηση για σημεία αντίδρασης υπερευαισθησίας κατά τα πρώτα 10-15 λεπτά της ώρας. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για συνεχή έγχυση³⁶⁻³⁸.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Ανά 3 εβδομάδες: 100 mg/m² την πρώτη ημέρα της θεραπείας ή 20-40 mg/m² την πρώτη και όγδοη ημέρα θεραπείας.

Δεν μειώνεται η δόση σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε ηπατική ανεπάρκεια μειώνεται η δόση ανάλογα με τις τιμές της AST και της αλκαλικής φωσφατάσης. Σε σοβαρή περιφερική νευροπάθεια μειώνεται η δόση κατά 25-50%. Αν η συμπτωματολογία παραμένει διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου^{26,27,36-38}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Cincinnati, OH; 25 March 2004.
2. Wani MC, Taylor HL, Wall ME. Plant anti-tumor agents VI. The isolation and structure of taxol: a novel antileukemic and antitumour agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93: 2325-2327.
3. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. Cincinnati, OH; 25 March 2004.
4. Bristol-Myers Squibb Canada Pharmaceutical Group. Taxol product monograph. Montreal, Canada; 2006
5. Paclitaxel: Drug Information. In: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA.: UpToDate; 2006.
6. Panday VRN, Huizing MT, Willemse PHB, et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function. *Semin Oncol* 1997;24(4 SUPPL. 11).
7. Smorenburg CH, Ten Tije AJ, Verweij J, et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(2):196-202.
8. McEvoy GK, editor. AHFS 2005 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005. p. 1124-34.
9. Bristol-Myers Squibb. Taxol product monograph. Princeton, NJ 08543 USA; 2003.
10. BC Cancer Agency Genitourinary Tumour Group. BCCA Protocol summary for Palliative Therapy for Germ Cell Cancers using Paclitaxel and Gemcitabine. Vancouver: BC Cancer Agency; UGUTAXGEM, 2004.
11. BC Cancer Agency Gynecology Tumour Group. BCCA Protocol summary for Primary Treatment of Advanced/Recurrent Non-Small Cell Cancer of the Cervix with Carboplatin and Paclitaxel in Ambulatory Care Settings. Vancouver: BC Cancer Agency; GOCXCAT, 2005.
12. BC Cancer Agency Gynecology Tumour Group. BCCA Protocol summary for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer using Carboplatin and Paclitaxel (GO 95 01). Vancouver: BC Cancer Agency; GOENDCAT, 2006.
13. BC Cancer Agency Gynecology Tumour Group. BCCA Protocol summary for Primary Treatment of Invasive Epithelial Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer with NO Visible Residual Tumour (Moderate-High Risk), using Carboplatin and Paclitaxel. Vancouver: BC Cancer Agency; GOOVCATM, 2005.
14. BC Cancer Agency Gynecology Tumour Group. BCCA Protocol summary for Treatment of Small Cell Carcinoma of Cervix using PAclitaxel, Cisplatin, Etoposide and Carboplatin with Radiation (GO 95

- 02). Vancouver: BC Cancer Agency; GOSMCC2, 2005.
15. BC Cancer Agency Lung Tumour Group. BCCA Protocol Summary for Adjuvant Carboplatin and Paclitaxel following Resection of Stage I, II and IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. Vancouver: BC Cancer Agency; LUAJCAT, 2005.
 16. BC Cancer Agency Lung Tumour Group. BCCA Protocol Summary for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Carboplatin and Paclitaxel. Vancouver: BC Cancer Agency; LUAVCAT, 2005.
 17. BC Cancer Agency Breast Tumour Group. BCCA Protocol Summary for Management of Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Agents. Vancouver: BC Cancer Agency; SCDRUGRX, 2005.
 18. Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: a role for docetaxel substitution. *Ann Oncol* 1998;9(5):573.
 19. Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, et al. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs* 2000;11(7):565-8.
 20. Baker AF, Dorr RT. Drug interactions with the taxanes: clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2001;27(4):221-33.
 21. BC Cancer Agency. Pharmacy Policy Number II-20: Guiding Principles for Chemotherapy Preparation Chart. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; 6 January 2006.
 22. Trissel L. *Handbook on Injectable Drugs*. 13th ed. Houston: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
 23. Government of Canada. Priority Substances List Assessment Report. Bis(2-ethylhexyl) Phthalate 1994.
 24. Jobet-Hermelin I, Mallevais M, Jacquot C, et al. Proposal of an acceptable limit concentration of released plasticizer from polyvinyl chloride in aqueous infusions. *J Pharm Clin* 1996;15:132-6.
 25. Cannistra SA. Intraperitoneal chemotherapy comes of age.[comment]. *N Engl J Med* 2006;354(1):77-9
 26. Aventis Pharma Inc. Taxotere product monograph. Saint-Laurent: Québec; 26 April 1999.
 27. Docetaxel. In: USP DI. Drug information for the healthcare professional. Update monographs. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc.; 16 August 2000.
 28. Ornstein DL, Nervi AM, Rigas JR. Docetaxel (Taxotere) in combination chemotherapy and in association with thoracic radiotherapy for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Thoracic Oncology Program. Annals of Oncology* 1999;10(Suppl 5):S35-40.
 29. Rosing H, Lustig V, van Warmerdam LJ, et al. Pharmacokinetics and metabolism of docetaxel administered as a 1-h intravenous infusion. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2000;45(3):213-8.
 30. Herrington JD, Di Nunno L, Rinehart JJ. Lack of CNS penetration of docetaxel in a patient with leptomeningeal carcinomatosis [letter]. *Annals of Pharmacotherapy* 1998;32(5):611-2.
 31. Tyson LB, Kris MG, Corso DM, et al. Incidence, course, and severity of taxoid-induced hypersensitivity reaction in 646 oncology patients (meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:585a.
 32. British Columbia Cancer Agency, Provincial Systemic Therapy Program. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents (guideline). January 1998.
 33. Repchinsky C, editor. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Ottawa, ON: Canadian Pharmacists Association; 2004.
 34. Noel DR. Fact sheet: Taxotere infusion. Aventis Pharma Inc; 22 September 1999.
 35. Trissel L. *Handbook on injectable drugs*. 11th ed: American Society of Health-System Pharmacists; 2000. p. 441-7