

การให้ยาป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions)

จากยา Paclitaxel

ชำนาญ เกียรติพิรุณกุล

สาขาวิชามะเร็งวิทยานรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

Hypersensitivity Reactions Induced by Paclitaxel : Focus on Premedication

Chumnan Kietpeerakool

Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine, Chiang Mai University Chiang Mai 50200, Thailand

Purpose of review

Paclitaxel is widely employed in standard oncologic treatment including cancer of ovary, breast and lung. Although it is generally well tolerate, some potential serious adverse affects had been reported especially hypersensitivity reaction which became the most characteristics toxicity and could be prevented by various prophylactic treatments. This review summarized the results from published studies which conducted to investigate the efficacy of prophylactic management, of particular interest in premedication regimen.

Relevant findings

The overall incidence of hypersensitivity reaction of paclitaxel had been reported in up to 40% in phase I study. The polyoxyethylated castor oil or cremophor EL which dissolved paclitaxel was thought to be causative based on animal study and experience in other drugs formulated in this solvent. After the introduction of the standard premedication regimen consisted of 20 mg dexamethasone orally or intravenously 12 and 6 hours before treatment, 50 mg diphenhydramine (H1 antagonist), 20 mg famotidine (H2 antagonist) intravenously 30 minutes before infusion of paclitaxel, the incidence of major hypersensitivity reaction had decreased to be

approximately 1- 2%. However, this regimen is quite inconvenient. So the modified regimen consisted of 20 mg dexamethasone intravenously at the same time as histamine-antagonist drugs administration was proposed and demonstrated its effectiveness as the standard regimen. Although current data from several retrospective analyses comparing the effectiveness of both prophylactic regimens are still inconclusive, it is clear that both premedication regimens have not completely eliminate major drug reaction. Thus, the patient who treated with paclitaxel should be actively monitored and recognized for this adverse affect regardless of premedication type.

Conclusions

The incidence of hypersensitivity reaction induced by paclitaxel is clearly decreased after premedications including corticosteroid and histamine-blocking drugs. The superiority of the standard versus modified premedication regimen is still awaited from a prospective randomized study. The intensive monitoring is highly advocated for early recognition and treatment of major reaction which is still incompletely eliminated by current prophylactic management.

Key words: Hypersensitivity reaction, Paclitaxel, Antineoplastic drug

วัตถุประสงค์

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษามะเร็งในหลายอวัยวะ เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งปอด ผลข้างเคียงที่สำคัญที่พบบ่อยได้แก่ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions, HSRs) บทความนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะรวบรวมผลการศึกษาก่อนการเกิด HSRs และการประสิทธิผลการให้ยาป้องกันการเกิด HSRs จากการให้ยา paclitaxel

ผลการศึกษา

จากการศึกษาใน phase I ของการใช้ paclitaxel พบอุบัติการณ์การเกิด HSRs สูงถึงร้อยละ 40 เชื่อว่าสาเหตุน่าจะเกิดจาก polyoxyethylated castor oil หรือ cremophor EL ซึ่งเป็นตัวทำละลายยา paclitaxel เนื่องจากมีรายงานการเกิด HSRs ในสัตว์ทดลองและในยาอื่นๆ ที่ใช้ cremophor EL เป็นตัวทำละลายเช่นกัน มีการใช้ยาป้องกันการเกิด HSRs ประกอบด้วย dexamethasone ขนาด 20 มิลลิกรัม รับประทานหรือฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้ยา paclitaxel 12 และ 6 ชั่วโมง ร่วมกับ diphenhydramine (H1 antagonist) ขนาด 50 มิลลิกรัม และ famotidine (H2 antagonist) ขนาด 20 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้ยา paclitaxel 30 นาที พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด HSRs ชนิดรุนแรงลงเหลือร้อยละ 1-2 เท่านั้น แต่ความไม่สะดวกในการบริหารยาในรูปแบบดังกล่าว ทำให้มีการปรับเปลี่ยนการบริหารยาโดยให้ dexamethasone ก่อนให้ยา paclitaxel 30 นาทีเพียงครั้งเดียว พบว่า สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด HSRs ได้ใกล้เคียงกับการบริหารยาในรูปแบบเดิม แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลการบริหารยาทั้งสองรูปแบบ อย่างไรก็ตาม การให้ยาป้องกันการเกิด HSRs แบบดั้งเดิมและแบบใหม่ยังคงต้องรอผลจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ต่อไป

บทสรุป

อุบัติการณ์การเกิด HSRs จากการให้ยา paclitaxel สามารถลดลงได้ด้วยการให้ยาป้องกันการเกิด HSRs ซึ่งประกอบด้วย corticosteroids และ histamine-blocking drugs ส่วนการเปรียบเทียบประสิทธิผลการให้ยาป้องกันการเกิด HSRs แบบดั้งเดิมและแบบใหม่ยังคงต้องรอผลจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะภูมิไวเกิน, Paclitaxel, ยาเคมีบำบัด

บทนำ

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันทั้งการใช้เป็นยาอันดับแรก (first-line drug) และยาที่ใช้ในการรักษากรณีที่กลับเป็นซ้ำของมะเร็งในหลายส่วนของร่างกาย เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิด non-small cell มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก เป็นต้น มีรายงานถึงผลข้างเคียงจากการใช้ paclitaxel หลายประการ เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท การกดไขกระดูก ผื่นผื่น ผลข้างเคียงต่อหัวใจ แต่ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดในการใช้ paclitaxel ได้แก่ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions, HSRs) โดยอาการที่พบบ่อยตั้งแต่อาการไม่รุนแรง เช่น คันตามตัว เกิดผื่นตามร่างกาย จนถึงกลุ่มที่มีอาการรุนแรงที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลมหรือเสียชีวิตจากภาวะ severe anaphylaxis ก็มีรายงานการเกิดแม้ในผู้ป่วยที่แข็งแรงดี¹ การศึกษาใน phase I พบอุบัติการณ์ของ HSRs ร้อยละ 40 และพบมีอาการรุนแรงจนต้องได้รับการรักษาสูงถึงร้อยละ 10.6²

กลไกการเกิด hypersensitivity reactions (HSRs)

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่สกัดมาจากเปลือกของต้น *Taxus brevifolia* เป็นยาที่ไม่ละลายในน้ำ แต่สามารถละลายใน polyoxyethylated castor oil (cremophor EL, CrEL) เอทานอล (ethanol) เมทานอล (methanol) อะซีโตน (acetone) และอีเธอร์ (ether) ยาที่ใช้ในทางคลินิกในปัจจุบันจะละลายใน 50% CrEL และ 50% dehydrated ethanol (Taxol; Bristol-Myers Squibb)³ ในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิด HSRs เป็นผลมาจากการใช้ CrEL เนื่องจากยาอื่นๆ ที่มีการใช้ CrEL เป็นตัวทำละลายได้แก่ cyclosporin A, teniposide, diazepam และ propofol ก็มีรายงานการเกิด HSRs เช่นเดียวกัน แต่ตัวยา paclitaxel ละลายยากจึงทำให้ต้องใช้ตัวทำละลายในปริมาณที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นๆ (ตารางที่ 1) ทำให้สามารถพบการเกิด HSRs จากการให้ paclitaxel ได้บ่อยกว่า^{4,5} มีการศึกษาที่พยายามจะอธิบายกลไกการเกิด HSRs ที่น่าจะเป็นไปได้ไว้ 3 กลไกคือ

1) IgE-mediated mast-cell degranulation / Type I hypersensitivity²

เป็นกลไกที่เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันจากการเกิดปฏิกิริยาของ IgE ที่อยู่บนผิวของ mast cell กับสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (mediators) หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ histamine ที่จะไปกระตุ้น histamine receptor ในบริเวณต่างๆ โดยถ้ากระตุ้น H1 receptor จะทำให้

เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและทางเดินอาหาร กระตุ้นให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นโดยจะออกฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 2-3 นาที ส่วนการกระตุ้น H2 receptor ทำให้เกิดการหลั่งกรดจาก gastric parietal cell การที่จะเกิด type I hypersensitivity นั้น ร่างกายจะต้องเคยได้รับสิ่งกระตุ้นมาแล้วก่อนหน้านั้น จึงจะทำให้ร่างกายมีการสร้าง IgE ไปเกาะที่ผิวของ mast cell เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอีกครั้ง ก็จะมีการตอบสนองดังที่กล่าวข้างต้น

2) Non IgE-mediated idiosyncratic mast - cell degranulation⁵

เป็นการกระตุ้นที่เชื่อว่าทำให้มีการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์โดยเฉพาะ histamine แต่ไม่ได้ผ่าน IgE pathway เนื่องจากไม่ได้มีการรับสิ่งกระตุ้นมาก่อนหน้านั้น

3) Complement activation^{6,7}

เป็นการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ของร่างกายโดยความรุนแรงจะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ CrEL ในเลือด พบว่าระดับความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของ CrEL ในเลือดที่สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์คือ 2 µl/ml⁶

การเกิด HSRs ที่รุนแรง เช่น bronchospasm, blood pressure change, dyspnea จนถึงอาการเกิด anaphylaxis มักเกิดขึ้นในเวลาประมาณ 10-15 นาทีภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำและมักเกิดในการรับยาครั้งที่หนึ่งหรือสองได้บ่อยกว่าการรับยาในครั้งหลังๆ ส่วนอาการที่เกิดภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำที่นานกว่านี้ มักจะมีอาการเพียงเล็กน้อยและไม่จำเป็นต้องให้การรักษาที่จำเพาะ¹

การป้องกันการเกิด hypersensitivity reactions (HSRs)

1) Prolongation of infusion time

การศึกษาใน phase I พบว่า การเพิ่มเวลาในการให้ยา paclitaxel ทางหลอดเลือดดำจะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ HSRs ได้¹ แต่ในขณะเดียวกันมีรายงานว่า การให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลานานจะทำให้มีการกดการทำงานของไขกระดูกมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงไม่นิยมให้ paclitaxel ทางหลอดเลือดเป็นเวลานานๆ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว⁸ อย่างไรก็ตาม การศึกษาใน phase I นี้ยังไม่ได้มีการนำ premedication drug มาใช้

2) Premedication combination drugs

เพื่อที่จะลดอุบัติการณ์การเกิด HSRs จึงได้มีการนำ corticosteroid และ H1, H2 antagonist มาใช้ก่อนการให้ยา paclitaxel โดย standard prophylaxis regimen⁹ ประกอบด้วย

- diphenhydramine (H1 antagonist) 50 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้ paclitaxel 30 นาที
- famotidine (H2 antagonist) 20 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้ paclitaxel 30 นาที
- dexamethasone 20 มิลลิกรัม รับประทานที่เวลา 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนให้ paclitaxel

H1 และ H2 antagonist เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ยาจะออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 15-30 นาทีภายหลังจากรับประทาน ส่วน dexamethasone นั้นเป็น long acting steroid ที่มี biologic half - life ประมาณ 48 ชั่วโมงดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 6-10 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน dexamethasone จะยับยั้งกระบวนการอักเสบ ยับยั้งการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ ช่วยลด vascular permeability และช่วยรักษาภาวะการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ circulatory vasoconstrictor factor ให้อยู่ในภาวะสมดุล¹ ภายหลังจากที่มีการนำ standard prophylaxis regimen มาใช้ พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด HSRs จากร้อยละ 40 เหลือเพียงร้อยละ 1-2¹¹ อีกทั้งมีผลการศึกษารายงานของ The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group ที่รายงานการใช้ paclitaxel หยดเข้าทางเส้นเลือดดำในเวลา 3 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมงโดยให้ standard premedication ทุกราย พบว่า ไม่มีความแตกต่างของการเกิด HSRs ชนิดรุนแรง โดยพบร้อยละ 2.1 ในผู้ป่วยที่ได้รับในเวลา 3 ชั่วโมงและพบร้อยละ 1.0 ในผู้ป่วยที่ได้รับในเวลา 6 ชั่วโมง⁸

ต่อมา มีรายงานการศึกษาของ Markman และคณะ¹² ที่ปรับการให้ premedication ในผู้ป่วยบางรายเนื่องจากที่ Cleveland Clinic Cancer Center จะให้ยา dexamethasone แก่ผู้ป่วยไปรับประทานก่อนที่จะมารับยาเคมีบำบัด โดยรับประทาน 20 มิลลิกรัม ก่อนนอนและรับประทานอีก 20 มิลลิกรัมในตอนเช้าก่อนที่จะมารับยาเคมีบำบัดในวันนั้น ผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่ว่าเวลาใดเวลาหนึ่งหรือทั้งสองเวลา จะได้รับ premedication แบบใหม่ที่เรียกว่า modified prophylaxis regimen ซึ่งประกอบด้วย

- H1 และ H2 antagonist เช่นเดียวกับ standard prophylaxis regimen
- dexamethasone 20 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนให้ paclitaxel 30 นาที

จากการสังเกตพบว่า ไม่ทำให้เกิด HSRs มากขึ้น จึงได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 157 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ paclitaxel-based chemotherapy โดยในการรับยาครั้งแรก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ premedication แบบ

standard prophylaxis regimen ส่วนการรับยาในครั้งต่อไป ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ premedication แบบ modified prophylaxis regimen จากการศึกษาค้นคว้าพบว่าการเกิด HSRs ในกลุ่มที่ได้รับ standard prophylaxis regimen ร้อยละ 5 และเกิดร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับแบบ modified prophylaxis regimen ผู้ทำการศึกษาวินิจฉัยสรุปว่า สามารถใช้ modified prophylaxis regimen ได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ standard prophylaxis regimen โดยที่สะดวกกว่าและไม่ทำให้เกิดการได้รับยาเคมีบำบัดล่าช้าเนื่องจากการลืมนำรับประทานยาในแบบเดิม ทำให้มีการนำ premedication แบบ modified prophylaxis regimen ไปใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้แบบดังกล่าวออกมาอีกหลายการศึกษาโดยทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ retrospective study และมีการใช้ dexamethasone ในขนาดตั้งแต่ 5-20 มิลลิกรัม ร่วมกับการให้ H1 และ H2 antagonist พบการเกิด HSRs ประมาณ ร้อยละ 1-9 โดยที่พบการเกิด HSRs ชนิดรุนแรงน้อยกว่าร้อยละ 1 ซึ่งไม่ได้แตกต่างไปจากที่เคยมีรายงานจากการใช้แบบ standard prophylaxis regimen¹³⁻¹⁵

อย่างไรก็ดี มีการศึกษาของ Kwon และคณะ¹⁶ รายงานการศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องจำนวน 217 ราย เพื่อเปรียบเทียบการเกิด HSRs ในการได้รับเคมีบำบัดชนิด paclitaxel-based regimen พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 107 รายที่ได้รับ premedication แบบ standard prophylaxis regimen เกิด

HSRs ร้อยละ 7.5 และเป็นชนิดรุนแรง ร้อยละ 0.9 และผู้ป่วยจำนวน 110 รายที่ได้รับ premedication แบบ modified prophylaxis regimen เกิด HSRs สูงถึงร้อยละ 17.3 อีกทั้งยังพบชนิดรุนแรงถึงร้อยละ 7.3 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ทำการศึกษาค้นคว้าได้สรุปว่า การให้ premedication แบบ single dose intravenous dexamethasone ตามแบบ modified prophylaxis regimen จะพบการเกิด HSRs ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้แบบ two dose oral dexamethasone ตามแบบ Standard prophylaxis

กล่าวโดยสรุปแล้ว จะพบว่ายังคงมีความแตกต่างของผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นถึงประสิทธิภาพของการให้ premedication ทั้งสองรูปแบบดังตารางที่ 2 เนื่องจากการศึกษาทั้งหมดเป็น retrospective study ทำให้มีข้อจำกัดในการนำมาเปรียบเทียบและสรุปผล การที่จะสามารถทำให้เกิดข้อสรุปที่ถูกต้องจะต้องอาศัยการศึกษาชนิด randomized trials ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะใช้ตัวทำลายในการเตรียม paclitaxel ที่ไม่มีส่วนประกอบของ CrEL ซึ่งกำลังอยู่ในการศึกษา phase I เช่น การเตรียมในรูปแบบ liposome หรือ nanocapsule ซึ่งน่าจะลดการเกิด HSRs ลงได้¹⁷

อย่างไรก็ดีเมื่อการใช้ยา paclitaxel ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังคงมีความเสี่ยงที่จะเกิด HSRs ขึ้นโดยเฉพาะชนิดรุนแรง แม้จะมีการให้ premedication drugs ไม่ว่าจะในรูปแบบใดก็ตาม ดังนั้นจึงต้องมีการเฝ้าระวังขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาตลอดจนการให้การรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็วเพื่อลดผลกระทบต่อผู้ป่วยในกรณีที่มีการเกิด HSRs ขึ้น

ตารางที่ 1 เวกซ์ภัณฑ์ที่ละลายใน CrEL และปริมาณที่ใช้ในการทำละลาย⁵

Agent	Therapeutic class	Amount administered * (ml)
Aplidine	Antineoplastic	1.5
Clanfenur	Antineoplastic	10.3
Cyclosporin A	Immunosuppressives	3.5
Didemnin B	Antineoplastic	2.0
Paclitaxel	Antineoplastic	25.8
Teniposide	Antineoplastic	1.5
Diazepam	Sedatives	1.5
Propofol	Anesthetics	7.0

* For an average patient for a single administration of dose

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลการศึกษาการใช้ premedication ในการป้องกันการเกิด HSRs จากการใช้ paclitaxel

	No.Pt.	HSRs (%)	Severe HSRs (%)	Dose paclitaxel (mg)	Duration(hr)	Regimen
Bookman et al. (1996) ¹³	35	0	NR	135, 175, 225	3, 24	Include Standard* Modified**
Markman et al. (1997) ¹²	157	3.0	NR	NR	NR	5% in Standard* 3 % in Modified**
Micha et al. (1998) ¹⁴	183	2.0	NR	175	1	Modified**
Markman et al. (2000) ¹⁵	450	9.8	< 1.0	NR	3	Include Standard* and Modified**
Kwon et al. (2002) ¹⁶	107	7.5	0.9	135-175	3	Standard*
	110	17.3	7.3	135-175	3	Modified**

HSRs: Hypersensitivity reactions

NR: Not report

No. Pt: Number of patients

Standard*: Standard prophylaxis regimen

Modified**: Modified prophylaxis regimen

เอกสารอ้างอิง

- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995; 332: 1004-14.
- Weiss RB, Donehower RC, Wiernike PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol 1990; 8:1263-8.
- Adams JD, Flora KP, Goldspiel BR, Wilson JW, Arbuck SGI. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. J Natl Cancer Inst Monogr 1993; 15: 141-7.
- Lassus M, Scott D, Leylond JB. Allergic reaction associated with cremophor E containing antineoplastic. Proc Am Clin Oncol 1985; 4: 268.
- Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor E: the drawbacks and advantage of vehicle deletion for drug formulation. Eur J Cancer 2001; 37: 1590-8.
- Van Zuylen L, Gianni L, Verweij J, Mross K, Brouwer E, Loos WJ, et al. Inter-relationships of paclitaxel disposition, infusion duration and Cremophor EL kinetics in cancer patients. Anticancer Drugs 2000; 11: 331-7.
- Szebeni J, Alving CR. Formulation of complement-activating particle in aqueous solution of Taxol : possible role in hypersensitivity reaction. Int Immunopharmacol 2001; 1: 712-35.
- Eisenhauer EA, Ten Bakkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van derBurg MEL, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer : high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 1994; 12: 2654-66.
- McGuire WP, Hoskins WT, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer. N Eng J Med 1996; 344: 1-6.
- O'sullivan BT, Cutler DJ, Hunt GE, Walter C, Johnson GF, Caterson ID. Pharmacokinetics of dexamethasone and its relationship to dexamethasone suppression test outcome in depressed patient and healthy control study. Biol Psychiatry 1997; 41: 574-84.
- Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis G, Kalophonos CH, Samantas E, Boukovinas J, et al. Paclitaxel plus

- carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-85.
12. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3517.
 13. Bookman MA, McGuire WP, Kilpatrick D. Carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. A phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1895-902.
 14. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 122-4.
 15. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction: Experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 102-5.
 16. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, et al. A comparison of two prophylactic regimen for hypersensitivity reaction to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002;84:420-5.
 17. Van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest N drugs* 2001; 19: 125-41.

