

Oksaliplatyna jest nową pochodną platyny trzeciej generacji z obecnością grupy 1,2-diaminocykloheksanowej (DACH), która hamuje replikację DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań w obrębie DNA. Badania *in vitro* z użyciem różnych linii komórkowych potwierdziły skuteczność przeciwnowotworową oksaliplatyny, również w przypadkach stwierdzanej oporności na cisplatinę i karboplatinę. Skuteczność leczenia oksaliplatyną w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami oceniano w badaniach klinicznych u chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego. W leczeniu pierwszej linii oksaliplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym umożliwia uzyskanie większego odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu wolnego od progresji u tych chorych. Ponadto u pacjentów z rakiem jajnika, wcześniej leczonych cisplatiną, oksaliplatyna jest podobnie skuteczna jak paklitaksel. Obiecujące wstępne wyniki uzyskano również u chorych z innymi nowotworami, np. chłoniakami niezłazycznymi, rakiem trzustki, rakiem piersi. Najczęstsze objawy niepożądane występujące w czasie leczenia oksaliplatyną dotyczą układu nerwowego, krwiotwórczego i przewodu pokarmowego. Stałym objawem ubocznym oksaliplatyny jest obwodowa polineuropatia czuciowa, manifestująca się parestezjami i dyzestezjami w obrębie kończyn, wywoływana lub nasilana ekspozycją na zimno. Ma charakter kumulacyjny, zależy od dawki, ale jest w większości przypadków odwracalna w ciągu kilku miesięcy po zaprzestaniu leczenia. W odróżnieniu od cisplatin, oksaliplatyna nie wykazuje działania nefro- i otoksydacyjnego.

Słowa kluczowe: oksaliplatyna, rak jelita grubego, rak jajnika.

Oksaliplatyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne

Oxaliplatin – pharmacological properties and clinical efficacy

Monika Paluszewska

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Od czasu wprowadzenia przed 30 laty do leczenia nowotworów cisplatinę poszukiwano nowych pochodnych o mniejszej toksyczności i lepszej skuteczności przeciwnowotworowej. Zsyntetyzowano i przebadano wiele związków, ale badania udowodniły, że dopiero pochodne zawierające w swojej cząsteczce grupę 1,2-diaminocykloheksanową (DACH) charakteryzują się, dzięki swojej budowie większą aktywnością cytotoksyczną i brakiem oporności krzyżowej w stosunku do cisplatin. Lekiem, którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych jest oksaliplatyna ([SP-4-2(IR-trans-1,2-cykloheksanodiamino-N,N') [etanodiol(2-O,O')] platyna), inne są jeszcze w fazie wczesnych badań klinicznych [1-3].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania oksaliplatyny nie został w pełni wyjaśniony, ale cytotoksyczne działanie leku zależy przede wszystkim od zahamowania replikacji DNA. Działanie cytotoksyczne polega na tworzeniu krzyżowych połączeń między aktywną pochodną platyny a dwiema sąsiednimi cząsteczkami guaniny lub sąsiednimi

cząsteczkami guaniny i adenozyliny podwójnej helisy DNA. Połączenia tworzone przez oksaliplatynę z DNA są najprawdopodobniej identyczne, jak tworzone przez inne pochodne platyny. Silniejsze działanie cytotoksyczne i hamowanie replikacji DNA zależy od obecności dużej grupy DACH w cząsteczce oksaliplatyny, która decyduje również o braku oporności krzyżowej między oksaliplatyną i cisplatiną. Grupa DACH może także hamować procesy naprawy helisy DNA poprzez zahamowanie lub zmniejszenie łączenia się z nią specyficznych kompleksów białek i enzymów uczestniczących w procesach postreplikacyjnej naprawy DNA. W wyniku tych procesów dochodzi do uszkodzenia integralności łańcucha DNA i indukcji apoptozy.

Antyproliferacyjne działanie oksaliplatyny potwierdzono w badaniach *in vitro* na szeregu nowotworowych linii komórkowych. Ponadto potwierdzono większą aktywność cytotoksyczną oksaliplatyny niż cisplatin i karboplatin w stosunku do niektórych lekoopornych nowotworowych linii komórkowych. W badaniach *in vivo* na modelu mysim udowodniono podobną do cisplatin aktywność cytostatyczną w raku jelita grubego, czernia-

Oxaliplatin is a new third-generation platinum complex with a 1,2-diaminocyclohexane (DACH) carrier ligand that inhibits DNA synthesis, primarily by causing intrastrand cross-links in DNA. Oxaliplatin has shown in vitro and in vivo efficacy against many tumor cell lines, including some that are resistant to cisplatin and carboplatin. In patients with advanced colorectal cancer, oxaliplatin has been tested as a monotherapy and in combination with other agents. First-line therapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil/folinic acid improves response rate and median progression-free survival in patients with advanced colorectal cancer. In addition, oxaliplatin has shown efficacy in patients with platinum-pretreated ovarian cancer with response rates similar to paclitaxel in these patients. Promising results have also been found with oxaliplatin in patients with non-Hodgkin's lymphoma, pancreatic cancer, breast cancer and other tumors. The main toxicities occurring with oxaliplatin are neurological, haematological and gastrointestinal. The most constant side effect of oxaliplatin is peripheral sensory neuropathy which is manifesting as paresthesia and dysesthesia in the extremities and is induced or exacerbated by exposure to cold. This neurological toxicity is dependent on the cumulative dose of oxaliplatin but reversible within a few months of discontinuation of the treatment in the majority of cases. Unlike cisplatin, oxaliplatin is not associated with renal or auditory toxicity.

Key words: oxaliplatin, colorectal cancer, ovarian cancer.

ku, niektórych liniach białaczkowych, a większą skuteczność niż cisplatyny, np. w raku piersi i mięsaku. Ponadto potwierdzono addycyjny lub synergistyczny efekt skojarzeń oksaliplatyny z niektórymi innymi cytostatykami, przede wszystkim z 5-fluorouracylem [1, 4].

METABOLIZM LEKU

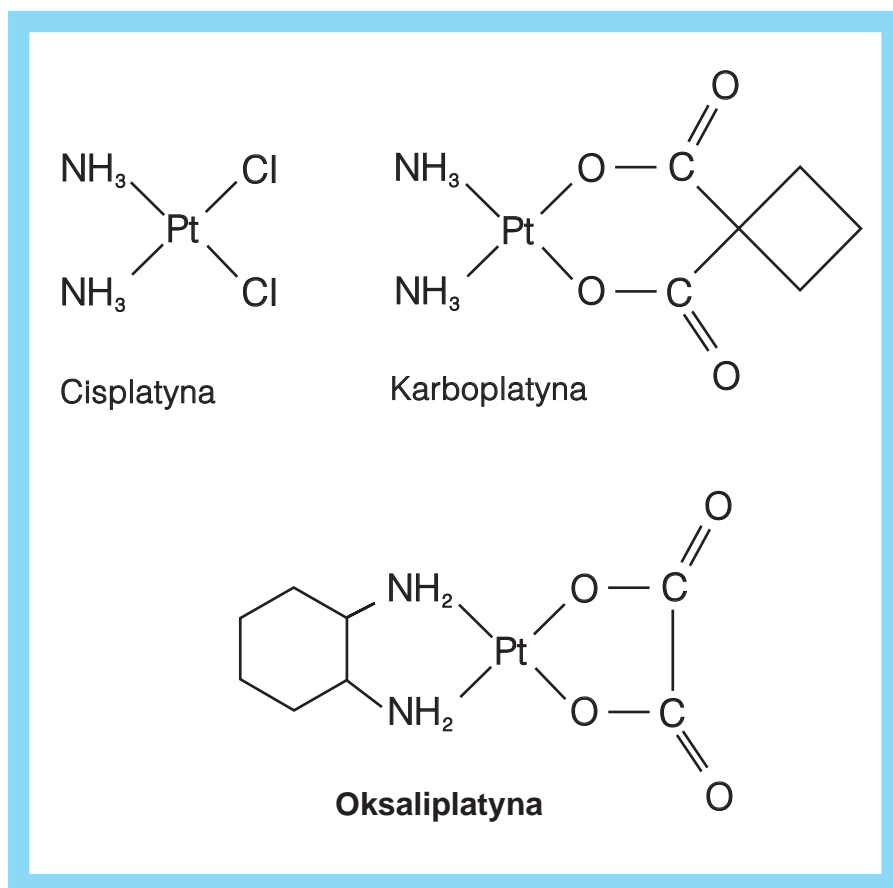
Oksaliplatyna podlega w organizmie nieenzymatycznej biotransformacji do aktywnych pochodnych, które szybko i silnie łączą się z białkami surowicy i erytrocytami. Właściwości przeciwnowotworowe wykazują jednak pochodne cytostatyku pozostające w surowicy w postaci wolnej niezwiązanej z białkami i erytrocytami. W badaniach in vitro stwierdzono, że maksymalne przyłączenie leku do erytrocytów występuje w ciągu 2 godz. od podania, a związany z erytrocytami lek nie podlega uwalnianiu do surowicy [1, 5].

Metabolity oksaliplatyny wydalone są przede wszystkim z moczem, tylko ok. 2 proc. podanej dawki leku wydalone jest z kałem. Eliminacja z organizmu oksaliplatyny jest dość wolna, 33 proc. jest usuwane w ciągu 48 godz., ale minimalne stężenia leku są wykrywane jeszcze po 63 dniach. U chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek nie stwierdzano jednak nasilenia toksycznego działania leku, mimo jego nieco wyższych stężeń w surowicy. Jest to szczególnie istotne u chorych z upośledzoną funkcją nerek po wcześniejszej chemioterapii i stosowaniu w okresach neutropenii antybiotyków nefrotoksycznych. Niezmieniony również pozostaje klirens cytostatyku u chorych z upośledzeniem funkcji wątroby. Wyniki badań dotyczące interakcji oksaliplatyny i 5-fluorouracylu sugerują ich synergistyczne i addycyjne działanie, nie stwierdzono natomiast interakcji farmakokinetycznych między oksaliplatyną a irinotekaniem i topotekaniem [1, 5].

ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Kliniczne zastosowanie oksaliplatyny to obecnie przede wszystkim leczenie zaawansowanego raka jelita grubego, w leczeniu którego – w odróżnieniu od innych pochodnych platyny – okazała się skuteczna. Ponadto oksaliplatyna jest obecnie w trakcie badań klinicznych, oceniających jej działanie w leczeniu przede wszystkim raka jajnika, a także innych nowotworów, jak np. chłoniaków niezaradczych, raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka trzustki i innych.

Rak jelita grubego jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonu chorych z nowotworami w krajach uprzemysłowionych. Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego jest leczenie chirurgiczne, pozwalające uzyskać wyleczenie u chorych z ograniczoną chorobą. Jednak dla większości chorych ze zmianami przerzutowymi jedynym leczeniem pozostaje paliatywna chemioterapia, której celem jest poprawa jakości ich życia. Od 40 lat w leczeniu cytostatycznym zaawansowanego raka jelita grubego najskuteczniejszym cytostatykiem był 5-fluorouracyl skojarzony z kwasem folinowym, ale odsetek odpowiedzi wynosił ok. 23 proc., a mediana czasu przeżycia ok. 10 mies. Z nowych cytostatyków właśnie oksaliplatyna, a ponadto irinotekan (CPT-11 inhibitor topoisomazy I) oraz raltitrexed (inhibitor syntetazy tymidylowej) wykazują aktywność kliniczną podobną lub większą od 5-fluorouracylu/kwasu folinowego. Odsetek odpowiedzi u chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego uzyskiwany po podaniu oksaliplatyny jako monoterapii w leczeniu pierwszej linii był podobny (20–24 proc.) [1, 6]. Poprawę wyników uzyskano jednak w leczeniu skojarzonym oksaliplatyny z chronomodulowanym 5-fluorouracylem/kwasem folinowym w porównaniu z leczeniem tylko 5-fluorouracylem/kwasem folinowym



Ryc. Budowa chemiczna cisplatyny, karboplatyny i oksaliplatyny

(51 proc. vs 22 proc. odpowiedzi, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji 9 vs 6,2 mies.), nie stwierdzono jednak znaczących różnic w całkowitym czasie przeżycia tych chorych (mediana czasu przeżycia 16,2 vs 14,7 mies.) [1, 6, 7]. U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszym leczeniu 5-fluorouracylem/kwasem folinowym leczenie skojarzone oksaliplatyny z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 13–45 proc. chorych. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi od 5 do 10 mies., a mediana całkowitego przeżycia wynosi od 9 do 17 mies. [1, 8].

Badania kliniczne dowodzą również, że oksaliplatyna może być skuteczna w zaawansowanym raku jelita grubego w skojarzeniu z irinotekaniem (w leczeniu drugiej linii 28–44 proc. odpowiedzi) i raltitrexedem (w leczeniu pierwszej linii 62 proc. odpowiedzi) [1]. Ostatnio przeprowadzono również badania kliniczne z zastosowaniem

trójlekowej terapii zaawansowanego raka jelita grubego z zastosowaniem oksaliplatyny, 5-fluorouracylu/kwasem folinowym i irinotekanu. Uzyskano wysoki odsetek odpowiedzi u leczonych chorych – 58 proc., mediana czasu do progresji choroby wynosiła 13 mies. Chociaż ocena całkowitego czasu przeżycia tych chorych nie została jeszcze zakończona, a grupa chorych (31 osób) nie była duża, wyniki są zachęcające, konieczne są jednak dalsze badania, w tym porównawcze ze schematem leczenia dwulekowego (5-fluorouracyl/kwas folinowy z irinotekaniem) [9].

Obiecujące wyniki w badaniach II fazy uzyskano również u chorych z rakiem jelita grubego stosując leczenie skojarzone oksaliplatyny z kapecytabiną (49 proc. odpowiedzi w leczeniu pierwszego rzutu i 15 proc. odpowiedzi w leczeniu drugiego rzutu) [10].

Chemioterapia skojarzona – oksaliplatyna z 5-fluorouracylem/kwasem

folinowym jest również skuteczna w zmniejszeniu wielkości przerzutów raka jelita grubego do wątroby, co umożliwia leczenie chirurgiczne chorych z wcześniej nieoperacyjnym nowotworem. U chorych tylko z przerzutami do wątroby wcześniejsze podanie leczenia oksaliplatyny z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym pozwoliło na uzyskanie ≥ 50 proc. zmniejszenia rozmiarów wcześniej nieoperacyjnych przerzutów do wątroby i późniejsze poddanie ich zabiegowi operacyjnemu, który doprowadził do uzyskania całkowitej remisji u 58 z 151 ocenianych chorych. Mediana całkowitego przeżycia wszystkich 151 chorych wynosiła 24 mies., natomiast chorych operowanych wynosiła 48 mies., a przeżycie 5-letnie – 50 proc. [6, 11]. W toku są dalsze wieloośrodkowe badania z zastosowaniem oksaliplatyny oraz innych cytostatyków w leczeniu raka jelita grubego i na ostateczne wyniki trzeba jeszcze poczekać.

W chwili obecnej leczeniem z wyboru zaawansowanego raka jajnika jest skojarzona chemioterapia paklitakselem z cisplatyną lub karboplatyną pozwalająca na uzyskanie odpowiedzi u 70–80 proc. chorych. Jednak u wielu z nich dochodzi do wznowy raka, w części przypadków z opornością komórek nowotworowych na pochodne platyny.

U chorych z rakiem jajnika w badaniach klinicznych oceniano skuteczność leczenia oksaliplatyną zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z cyklofosfamidem, cisplatyną i/lub paklitakselem. Badania w większości dotyczyły chorych z nawrotem nowotworu po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny, ale przeprowadzono również badania, w których oksaliplatyna została podana w ramach terapii pierwszoliniowej. W leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z cyklofosfamidem oksaliplatyna jest porównywalnie do cisplatyny skuteczna w zaawansowanym raku jaj-

nika (33 proc. vs 42 proc. odpowiedzi, mediana przeżycia 36 vs 25 mies.) [12]. Natomiast u chorych z nawrotem raka jajnika po wcześniejszym leczeniu cisplatyną leczenie oksaliplatyną w monoterapii w dawce 100–130 mg/m² pozwala na uzyskanie odpowiedzi w 16–26 proc. z medianą czasu przeżycia 10–15 mies. Dotyczyło to zarówno chorych z rakiem jajnika platynowrażliwym, jak i platynoopornym. W badaniach porównawczych oksaliplatyna wykazuje porównywalną skuteczność jak paklitaksel, jako monoterapia drugiej linii leczenia (16 proc. vs 17 proc. odpowiedzi, mediana przeżycia 42 vs 37 mies.). Oceniano również różne programy leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny w skojarzeniu z paklitaksellem, cisplatyną lub oboma lekami, wyniki były obiecujące (40–75 proc. odpowiedzi), ale wymagają jeszcze potwierdzenia na większych grupach chorych [13].

Przeprowadzono także badania kliniczne z zastosowaniem oksaliplatyny w monoterapii i/lub skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego, chłoniakami niezłośliwymi, rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, międzybłoniakiem, czerniakiem i rakiem trzustki. Większość tych badań obejmuje jednak niewielkie grupy chorych i ocena ich wyników wymaga dalszych obserwacji [1, 14, 15].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Objawy niepożądane występujące w czasie leczenia oksaliplatyną najczęściej dotyczą układu nerwowego, krwiotwórczego i przewodu pokarmowego. Najpoważniejszym, ale zwykle odwracalnym objawem ubocznym ograniczającym stosowanie leku jest obwodowa polineuropatia czuciowa. Neurotoksyczność jest typowa dla pochodnych platyny zawierających grupę DACH. Zaburzenia neurologiczne mogą mieć charakter ostry lub przewlekły, zależny od dawki ku-

mulacyjnej oksaliplatyny. Objawy ostre to dyzestezie (nieprawidłowe odczuwanie bodźców) i parestezie w obrębie kończyn, które występują u 85–95 proc. chorych i mogą być wywołane lub nasilone ekspozycją na zimno. Zwykle występują w ciągu kilku godzin po podaniu oksaliplatyny, są łagodne u większości chorych i ustępują w następnych godzinach lub dniach. Sporadyczne obserwowano skurcz gardła i krtani z umiarkowaną dusznością lub zaburzeniami połykania ustępujący po kilku godzinach. Wydłużenie czasu wlewu dożylnego oksaliplatyny wyraźnie zmniejsza częstość występowania ostrych objawów ubocznych. Jednak najbardziej typowa dla oksaliplatyny polineuropatia obwodowa czuciowa zależy od dawki kumulacyjnej cytostatyku. Ciężka postać polineuropatii występuje u 10–15 proc. chorych po zastosowaniu dawki kumulacyjnej 780 mg/m², a u ponad 50 proc. chorych po podaniu dawki kumulacyjnej 1 170 mg/m². W odróżnieniu jednak od polineuropatii po cisplatynie zaburzenia neurologiczne po oksaliplatynie szybko ustępują po zaprzestaniu podawania leku lub zmniejszają się po zredukowaniu dawki [1, 16].

Badania neurofizjologiczne dowodzą, że neurotoksyczność po oksaliplatynie jest spowodowana dysfunkcją kanału sodowego w neuronach obwodowych. W warunkach prawidłowych w wyniku aktywacji pod wpływem bodźca dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej neuronu, co jest wynikiem szybkiego napływu jonów sodowych przez właściwe dla tych jonów kanały. Powrót do fazy spoczynkowej wiąże się z zamknięciem kanału sodowego i otwarciem kanałów potasowych. Oksaliplatyna i jej metabolity powodują wydłużenie otwarcia kanału sodowego poprzez chelatowanie jonów Ca⁺⁺ [17]. Profilaktyczne podanie przed i po wlewie oksaliplatyny w 15-minutowym wle-

wie dożylnym glukonianu wapnia (1 g) i siarczanu magnezu (1 g) znacząco zmniejsza nasilenie neuropatii, a także astenii i biegunek po oksaliplatynie [18].

Objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego i krwiotwórczego są powszechne, ale łagodne lub umiarkowane. Nudności i wymioty zwykle są dobrze kontrolowane profilaktycznym i terapeutycznym podaniem antagonistów 5-HT₃. Biegunka zwykle o umiarkowanym nasileniu (1–2^o wg WHO) jest dość częsta, ale występuje głównie w czasie leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem przy zastosowaniu dużych dawek leku i przedłużonego wlewu, rzadko powoduje jednak konieczność przerwania leczenia [5].

Mielosupresja po podaniu oksaliplatyny jest stosunkowo rzadka i niewielka, szczególnie gdy lek jest podawany w monoterapii. Częstość objawów niepożądanych po oksaliplatynie wyraźnie zwiększa się, gdy lek podawany jest w połączeniu z innymi cytostatykami, zwykle 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, a także irinotekaniem, paklitaksellem, cyklofosfamidem.

W odróżnieniu do cisplatyny i karboplatyny oksaliplatyna nie wykazuje działania nefro- i ototoksycznego. Farmakokinetyka oksaliplatyny u chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek jest porównywalna. Maksymalna dawka oksaliplatyny 130 mg/m² nie powoduje pogorszenia funkcji nerek, oksaliplatyna nie ulega też kumulacji po kolejnych podaniach u chorych z upośledzoną funkcją nerek, może więc być w tych przypadkach odmiennie niż cisplatyna podawana bez konieczności modyfikacji dawki i wcześniejszego nawodnienia [1, 2, 5].

DAWKOWANIE

Oksaliplatyna jest w chwili obecnej przede wszystkim stosowana w skojarzeniu ze związkami

fluoropirimidynowymi w leczeniu pierwszoliniowym zaawansowanego raka jelita grubego. Zalecana dawka oksaliplatyny w tych schematach to 85 mg/m² jednorazowo co 2 tygodnie lub 130 mg/m² co 3 tygodnie. Cytostatyk powinien być podawany w 2–6-godzinny wlew przed podaniem 5-fluorouracylu/kwasu folinowego. Wskazane jest profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych. Nie jest wymagane poprzedzające nawodnienie. Szczególnej uwagi wymagają chorzy z wywiadem reakcji alergicznych po lekach z grupy platyny, ze względu na możliwość wystąpienia ostrych objawów neurologicznych (przede wszystkim dyzestezji gardła i krtani), konieczne jest w tych przypadkach wydłużenie czasu dożylnego wlewu oksaliplatyny.

Ostateczne zalecenia dotyczące dawkowania oksaliplatyny w innych nowotworach i w skojarzeniach z innymi cytostatykami (np. irinotekan) nie zostały jeszcze ustalone i wymagają zakończenia prowadzonych badań klinicznych [1, 2].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych potwierdzają, że oksaliplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym jest skutecznym sposobem leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego zarówno w terapii pierwszej linii, jak i u chorych opornych na wcześniej stosowane cytostatyki. Dotychczasowe wyniki badań nie potwierdziły co prawda wydłużenia całkowitego czasu przeżycia u tych chorych, ale wymaga to jeszcze dalszej obserwacji. Obiecujące wstępne wyniki stosowania oksaliplatyny w leczeniu innych nowotworów, szczególnie u wcześniej leczonych pochodnymi platyny chorych z rakiem jajnika, pozwalają sądzić, że dalsze badania przyniosą nowe dane dotyczące możliwości wprowadzenia oksaliplatyny do terapii onkologicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Cully CC, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000; 60: 895-924.
- O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. *Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs*. *Drugs* 2000; 59 Suppl 4: 19-27.
- Judson I, Kelland LR. *New developments and approaches in the platinum arena*. *Drugs* 2000; 59 Suppl 4: 19-27.
- Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. *Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity*. *Sem Oncol* 1998; 25 (2 Suppl 5): 4-12.
- Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. *Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin*. *Sem Oncol* 1998; 25 (2 Suppl 5): 13-22.
- Goldberg R. *Oxaliplatin in colorectal cancer: current studies*. *Oncology* 2000; 14 (12 Suppl 11): 42-47.
- de Grammont A, Figer A, Seymour M, et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
- Armand JP, Boige V, Raymond E, et al. *Oxaliplatin in colorectal cancer: an overview*. *Sem Oncol* 2000; 27 (5 Suppl 10): 96-104.
- Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, et al. *Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 26-2657.
- Borner MM, Dietrich D, Stupp R, et al. *Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1759-66.
- Giacchetti S, Itzhacki M, Gruia G, et al. *Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery*. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-69.
- Misset JL, Vennin P, Chollet PH, et al. *Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients*. *Ann Oncol* 2001; 12: 1411-15.
- Delalogue S, Laadem A, Taamma A, et al. *Pilot study of the paclitaxel, oxaliplatin, and cisplatin combination in patients with advanced/recurrent ovarian cancer*. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 569-74.
- Lorusso PM. *Oxaliplatin in tumors other than colorectal cancer*. *Oncology* 2000; 14 (Suppl 11): 33-37.
- Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. *Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic adenocarcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512-18.
- Misset JL. *Oxaliplatin in practice*. *Br J Cancer* 1998; 77 Suppl 4: 4-7.
- Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. *A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels*. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2293-97.
- Gamelin E, Gamelin L, Delva R, et al. *Prevention of oxaliplatin peripheral sensory neuropathy by Ca⁺ gluconate / Mg⁺ chloride infusions: a retrospective study*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 157a (abstr 624).

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Monika Paluszewska**

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel./faks 0 (prefiks) 22 659 75 77