

## Współczesne możliwości chemioterapii nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych

Krzysztof G. Jeziorski

*Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi bardzo istotny problem epidemiologiczny i kliniczny. W większości przypadków choroba ma charakter zaawansowany, co sprawia, że coraz większego znaczenia nabierają poszukiwania skuteczniejszych metod leczenia systemowego, w tym zwłaszcza chemioterapii. Do najbardziej aktywnych cytostatyków stosowanych w chemioterapii HCC należą: doxorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna, irinotekan, mitomycyna C, fluorodezoksyurydyna, mitoksantron, etopozyd, paklitaksel. Wymienione cytostatyki charakteryzują się odsetkiem odpowiedzi 10-20%. W porównaniu z monoterapią, polichemioterapia charakteryzuje się wyższym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 20-30%. Zarówno monoterapia, jak i polichemioterapia, pozostają bez wpływu na wydłużenie przeżyć chorych. Jednym z obiecujących programów polichemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią, ale jednocześnie toksycznych, jest schemat PIAF, w skład którego wchodzi: cisplatyna, interferon alfa-2b, doxorubicyna i 5-fluorouracyl. Do innych metod chemioterapii stosowanych w HCC należą: dotętnicza chemioterapia oraz przezcewnikowa dotętnicza chemoembolizacja. Terapia adiuwantowa raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych pozostaje nadal tematem kontrowersyjnym. Przeprowadzono bardzo mało badań klinicznych z losowym doбором pacjentów, a te które przeprowadzono charakteryzują się: 1) bardzo małą liczbą pacjentów uczestniczących w badaniu, 2) włączeniem do badania chorych z różnymi rozpoznaniem: rakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem brodawki Vatera, rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Chemioterapia paliatywna w terapii raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych nie jest zalecana ze względu na bardzo niską skuteczność. Na podstawie dotychczasowego stanu wiedzy brak jest wystarczających danych uzasadniających rutynowe stosowanie chemioterapii w terapii nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. Miejscem dla chemioterapii w tych nowotworach są wielośrodkowe badania randomizowane oparte na wykorzystaniu nowej generacji cytostatyków, terapii celowanej i innych metod leczenia onkologicznego, w tym radioterapii.*

### Current possibilities of chemotherapy for hepatocellular carcinoma and extrahepatic biliary duct cancers

*Advanced hepatocellular carcinoma (HCC) remains a major challenge for medical oncologists. Almost all different kinds of chemotherapeutic agents have been tested in this disease, yet none have shown substantial activity or a clear survival benefit. Of all combination therapies used in systemic chemotherapy, the PIAF regimen (cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil) has shown some promising results. However, this combination carries a high risk of toxicity. The same refers to HAI (Hepatic Arterial Infusion) and TACE (Transcatheter Arterial Chemoembolization). For patients with extrahepatic biliary duct cancers, no chemotherapy regimen seems to be of sufficient value to justify its use in clinical practice. Therefore, there exists a need for new, effective chemotherapeutic regimens in the management of HCC and extrahepatic biliary duct cancers.*

**Słowa kluczowe:** rak wątrobowokomórkowy, rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, chemioterapia

**Key words:** hepatocellular carcinoma, extrahepatic biliary duct cancers, chemotherapy

Nowotwory złośliwe wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych stanowią bardzo istotny problem epidemiologiczny i kliniczny. Jedną z metod stosowanych w leczeniu tych nowotworów jest chemioterapia. Istnieją

jednak duże trudności w ocenie skuteczności chemioterapii nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych:

- większość badań stanowią badania II fazy oparte na małej liczbie chorych,
- mniejszość stanowią badania wielośrodkowe III fazy,
- brak schematów chemioterapii, które można by uznać za referencyjne a badaniach III fazy,

- badania dotyczą różnych programów chemioterapii o odmiennych dawkach i sposobach podawania cytostatyków,
- nowotwory te charakteryzuje niehomogenność (odmienne: biologia, chemiowrażliwość, rokowanie).

### Rak wątrobowokomórkowy

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest piątym najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn na świecie, ósmym najczęściej występującym u kobiet i stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych [1, 2]. Wieloczynnikowa etiologia, częste współistnienie innych chorób wątroby, późna manifestacja choroby sprawiają, że HCC jest chorobą o niepomyślnym rokowaniu. 5-letnie przeżycia u nie leczonych chorych nie przekraczają 5% [3-5]. Według ostatnich dostępnych danych (stan na 30 maja 2005 r.) w Polsce w 2003 r. [6] standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka wątrobowokomórkowego w populacji mężczyzn i kobiet wynosił odpowiednio: 3,3/100 000 i 2,0/100 000. Standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły odpowiednio: 4,2/100 000 oraz 2,5/100 000. Powyższe dane obejmują łącznie także nowotwory przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych.

Pośród wielu metod stosowanych w terapii HCC (radiotermoablacja, dotętnicza chemoembolizacja, dowątrobowa alkoholizacja, resekcja, przeszczep wątroby, hormonoterapia, immunoterapia, chemioterapia systemowa) jedynie chirurgiczna resekcja guza i przeszczep wątroby są metodami leczącymi. Niestety, w większości przypadków choroba ma charakter zaawansowany, co sprawia, że zarówno resekcja guza jak i przeszczep wątroby nie są możliwe. Ponadto nawrót choroby po radykalnych zabiegach resekcyjnych, przy braku skutecznych metod leczenia uzupełniającego, dotyczy około 2/3 chorych. Stąd też coraz większego znaczenia nabierają poszukiwania skuteczniejszych innych metod leczenia HCC, w tym zwłaszcza chemioterapii.

Do przyczyn niepowodzeń chemioterapii u chorych na raka wątrobowokomórkowego zaliczyć należy:

- wysoki poziom dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) powodujący oporność na 5-fluorouracyl,
- nadekspresję genu odpowiedzialnego za oporność wielolekową typu I (MDR 1) prowadzącą do powstawania glikoproteiny p.

Produkt genu wielolekowej oporności – p-glikoproteinę – stwierdza się nawet u 67,4% chorych na HCC, co może tłumaczyć słabe wyniki chemioterapii systemowej. Ponadto u 60-80% chorych stwierdza się współistniejącą marskość wątroby i związane z nią zaburzenia czynności wątroby powodujące: obniżenie aktywności enzymów metabolizujących leki, zaburzenia wchłanianie, wiązanie się leków z białkami osocza, dystrybucję i eliminację leków przez nerki.

### Chemioterapia systemowa HCC

Do najbardziej aktywnych cytostatyków stosowanych w chemioterapii HCC należą: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna, irinotekan, mitomycyna C, fluorodezoksurydyna, mitoksantron, etopozyd, paklitaksel. Wymienione cytostatyki charakteryzują się odsetkiem odpowiedzi 10-20%.

Antracykliny należą do cytostatyków o największej aktywności [7]. W porównaniu z monoterapią, polichemioterapia charakteryzuje się wyższym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym w wielu badaniach 20-30% [8-10]. Zarówno monoterapia, jak i polichemioterapia, pozostają bez wpływu na wydłużenie przeżyć chorych [11]. Za standard postępowania w chemioterapii HCC uważana jest doksorubicyna (podawana zazwyczaj w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) w rytmie co 21 dni), która w wielu badaniach klinicznych III fazy stanowi ramię porównawcze dla badanych nowych leków.

W poszukiwaniu poprawy wyników chemioterapii systemowej w HCC prowadzone są badania nad kojarzeniem tej metody leczenia z immunoterapią. W badaniach dotyczących kojarzenia chemioterapii z immunoterapią najczęściej badany jest interferon alfa. Jest on lekiem o działaniu immunomodulującym, stosowanym m.in. w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. W badaniach doświadczalnych wykazano jego antyproliferacyjne działanie w odniesieniu do ludzkich komórek raka wątroby PLC/PRF/5 zarówno *in vitro* jak i *in vivo* [12].

Jednym z obiecujących programów polichemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią, ale jednocześnie toksycznych jest schemat PIAF, w skład którego wchodzi: cisplatyna, interferon alfa-2b, doksorubicyna i 5-fluorouracyl [13]. U żadnego chorego nie stwierdzono całkowitej regresji, natomiast u 26% (u 13 spośród 50 pacjentów) leczonych tym programem stwierdzono częściową regresję, a u 42% chorych spadek stężenia AFP w surowicy krwi powyżej 50%. Interesujące jest, że spośród 9 chorych, u których w badaniu tomograficznym stwierdzono częściową regresję, a następnie przeprowadzono zabieg resekcyjny, u 4 stwierdzono całkowitą regresję patologiczną. Jak wspomniano, program charakteryzuje się wysoką toksycznością, zwłaszcza mielotoksycznością i zapaleniem błon śluzowych. Autorzy badania odnotowali 2 zgony (4%) z powodu gorączki neutropenicznej. W kolejnych publikacjach autorzy programu PIAF wskazali, którzy chorzy mogą odnieść korzyść z terapii tym programem [14, 15]: chorzy, u których: 1) nie stwierdzono marskości wątroby, 2) stężenie bilirubiny w surowicy krwi jest niskie, 3) stwierdzono zakażenie wirusem HCV.

Do grupy chorych o niepomyślnym rokowaniu należą chorzy, u których stwierdzono: 1) wysoki stopień zaawansowania choroby w skali Okudy, 2) marskość wątroby, 3) zajęcie naczyń krwionośnych. Ze względu na znaczną toksyczność programu PIAF oraz fakt dyskwalifikacji od leczenia znacznej grupy chorych, u których stwierdzono marskość wątroby, trwają badania nad nowymi programami chemioterapii, charakteryzujące-

mi się skutecznością oraz akceptowalną toksycznością. Jednym z takich programów jest terapia 5-fluorouracylem podawanym w ciągłym wlewie dożylnym w skojarzeniu z interferonem alfa [16]. U podstaw konstrukcji tego programu leży fakt wzmagania efektu cytotoksycznego fluoropirymidyn przez interferon, prawdopodobnie poprzez działanie na fosforylaze tymidynową – enzym uczestniczący w metabolizmie fluoropirymidyn. W grupie chorych poddanych terapii tym programem całkowite przeżycie wyniosło 19,5 miesięcy. Toksyczność terapii obejmowała: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenie oraz upośledzenie czynności szpiku kostnego. Program ten wg autorów zalecany jest u chorych, u których HCC rozwinął się na podłożu marskości wątroby i u których bardziej agresywne leczenie np. programem PIAF jest przeciwwskazane.

Badanie nowych leków cytostatycznych w chemioterapii HCC jest utrudnione ze względu na fakt, że wątroba pozostaje głównym narządem aktywacji i inaktywacji wielu leków, a towarzyszące HCC zaburzenia czynności wątroby utrudniają badanie nowych leków. Wśród nowych leków cytostatycznych badanych w chemioterapii systemowej HCC wymienić należy: pegylowaną liposomalną doksorubicynę, nolatreksed, gemcytabinę, tegafur/uracyl. W odróżnieniu od doksorubicyny, pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) charakteryzuje się dłuższym okresem krążenia w organizmie i akumulacją w wybranych tkankach, co w rezultacie prowadzi do większego wskaźnika terapeutycznego i zmniejszonej toksyczności [17] i możliwości stosowania nawet u chorych z upośledzoną czynnością wątroby [18]. W skojarzeniu z kapecytabiną lub gemcytabiną PLD okazała się nieskuteczna [19].

W największym dotychczas przeprowadzonym badaniu III fazy porównującym przeżycia chorych poddanych chemioterapii doksorubicyną lub nowym inhibitorem syntetazy tymidylowej – nolatreksedem, przeprowadzonym na grupie 446 chorych średni czas przeżycia wynosił odpowiednio 31 tygodni *versus* 20,7 tygodni, a średni czas przeżycia do progresji choroby odpowiednio 10 i 12 tygodni. Zaobserwowano zaskakująco niski odsetek odpowiedzi obiektywnych (całkowita + częściowa regresja) zarówno w grupie chorych leczonych doksorubicyną (4%), jak i nolatreksedem (1,4%). Badanie to wykazało minimalną skuteczność nolatreksedu [20].

### Chemioterapia dotętnicza HCC

Stosując dotętniczną chemioterapię (HAI – *hepatic arterial infusion*) uzyskuje się odsetek odpowiedzi wynoszący od 10 do 69%. HAI opiera się na wykorzystaniu podwójnego unaczynienia wątroby. Wykorzystuje efekt tzw. pierwszego przejścia leku przez wątrobę i selektywnego podania leku do tętnicy wątrobowej. Teoretycznie oznacza to wyższe stężenie leku w wątrobie oraz ograniczenie toksyczności systemowej [21]. Największymi szansami odpowiedzi klinicznej charakteryzują się cytostatyki posiadające wysoki wskaźnik dystrybucji oraz krótki okres biologicznego półtrwania w wątrobie. Modelowym cytostatykiem

jest tutaj: fluorodezoksyurydyna, w mniejszym stopniu: 5-fluorouracyl, cisplatyna, doksorubicyna i epirubicyna. Pochodne fluoropyrimidyn charakteryzują się 100-400-krotnym wzrostem ekspozycji wątroby na działanie leku w trakcie HAI w porównaniu do leczenia systemowego (21,22). HAI nie jest metodą bardziej skuteczną niż chemioterapia systemowa w terapii HCC. Mimo, że toksyczność systemowa jest ograniczona, HAI charakteryzuje się powikłaniami miejscowymi, takimi jak m.in.: nieszczelność ceownika umieszczonego dotętniczo, krwotok, zakażenia bakteryjno-grzybicze, zatorowość, dekompenacja wątroby. Dlatego metoda ta nie jest zalecana do standardowego stosowania.

### Przecewnikowa dotętnicza chemoembolizacja HCC

Przecewnikowa dotętnicza chemoembolizacja (TACE – *transcatheter arterial chemoembolization*) wywołuje niedokrwienną martwicę guza wątroby oraz podobnie jak HAI zapewnia wysokie stężenie cytostatyku w zmienionej nowotworowo wątrobie przy minimalnej toksyczności systemowej. Inną zaletą TACE jest zwiększenie czasu kontaktu komórek nowotworowych z lekami cytotoksycznymi poprzez czasowe zahamowanie unaczynienia tętniczego wątroby przez zastosowanie substancji embolizujących [21]. Do najczęściej stosowanych cytostatyków stosowanych w tego rodzaju terapii należą: doksorubicyna, epirubicyna, cisplatyna, mitomycyna C, floksurydyna. Dobór cytostatyku zależy od polityki stosowanej przez dany środek onkologiczny. Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na przewagę któregoś z wymienionych leków, choć niektórzy badacze preferują stosowanie cisplatyny na podstawie danych pochodzących z badań prowadzonych bez doboru losowego chorych [23, 24]. Jako substancję wywołującą okluzję naczyń tętniczych wątroby stosuje się m.in.: alkohol poliwinylowy, mikrosfery skrobiowe, oleje metaliczne, sproszkowaną piankę żelatynową. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii TACE należą tzw. objawy po-embolizacyjne: gorączka, nudności, wymioty, ból w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, ponadto: krwotok z guza, niewydolność wątroby, zapalenie trzustki, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, ropień wątroby, podwyższenie parametrów biochemicznych wątroby. Kandydatami do terapii TACE są chorzy z guzami ograniczonymi do wątroby i bez przeciwwskazań do terapii takimi jak: niewyrównana marskość wątroby, żółtaczka, zakrzepica żyły wrotnej. Dyskusyjną pozostaje kwestia wpływu TACE na wydłużenie przeżyć chorych. Mimo zachęcających wyników wskazujących na regresję guza, w większości badań nie wykazano wpływu TACE na poprawę przeżyć chorych. W jednym z badań przeprowadzonych na grupie nieresekcyjnych chorych na HCC z marskością wątroby w skali A i B wg Child-Pugha wykazano wyższy odsetek przeżyć u chorych poddanych TACE w porównaniu z chorymi poddanymi embolizacji bez chemioterapii i grupą kontrolną. 2-letnie przeżycia wynosiły odpowiednio: 63%, 50% i 27% (25). Wyniki tego badania podważają dotychczasowy pogląd, że TACE,

nie jest zalecaną metodę do standardowego postępowania u chorych na HCC. Obecnie uważa się, że ta metoda leczenia powinna być rozważana nie tylko u chorych na nieresekcyjnego, ale i resekcyjnego HCC.

### Rak dróg żółciowych

Według ostatnich dostępnych danych (stan na 30 maja 2005 r.) w Polsce w 2003 r. [6] standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe pęcherzyka żółciowego w populacji mężczyzn i kobiet wynosił odpowiednio: 1,0/100 000 i 2,7/100 000. Standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły odpowiednio: 1,0/100 000 oraz 3,0/100 000. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwory złośliwe innych i nie określonych części dróg żółciowych w populacji mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio: 1,1/100 000 i 0,8/100 000, a standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły odpowiednio: 0,9/100 000 i 0,9/100 000.

W chemioterapii raka dróg żółciowych wyróżnić można następujące kierunki badawcze:

- biomodulację,
- stosowanie wlewów ciągłych,
- stosowanie wysokich dawek leków,
- badanie nowych leków.

### Chemioterapia adiuwantowa raka dróg żółciowych

Terapia adiuwantowa raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych pozostaje nadal tematem kontrowersyjnym. Przeprowadzono bardzo mało badań klinicznych z losowym doбором pacjentów (randomizowanych), a te które przeprowadzono charakteryzują się: 1) bardzo małą liczbą pacjentów uczestniczących w badaniu, 2) włączeniem do badania chorych z różnymi rozpoznaniem, m.in.: rakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem brodawki Vatera, rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W jednym z wielośrodkowych badań z doбором losowym, chorych po zabiegu resekcyjnym na drogach żółciowych poddano obserwacji lub uzupełniającej chemioterapii 5-fluorouracyłem i mitomycyną C. W grupie 508 chorych na nowotwory złośliwe dróg żółciowych znalazło się 140 z rozpoznaniem raka pęcherzyka żółciowego. Odsetek 5-letnich przeżyć był wyższy w grupie chorych poddanych adiuwantowej chemioterapii w porównaniu z grupą kontrolną i wynosił odpowiednio 26% *versus* 14% [26]. W odniesieniu do innych rozpoznań, tj. raka brodawki Vatera, raka przewodu żółciowego wspólnego nie zaobserwowano korzyści w wydłużeniu przeżyć [27]. Ponieważ niepowodzeniu w leczeniu raka pęcherzyka żółciowego dotyczą zarówno nawrotu miejscowego, jak i przerzutów odległych, zrozumiałe staje się kojarzenie chemioterapii z radioterapią. Zaobserwowano 64% 5-letnich przeżyć u chorych poddanych adiuwantowej chemio-radioterapii z 5-fluorouracyłem [28]. Obecnie poszukuje się leków o większej aktywności, niż dotychczas stosowane cytostatyki. Jednym z leków badanych w skojarzonym leczeniu adiuwantowym jest gemcytabina.

### Chemioterapia paliatywna dróg żółciowych

Chemioterapia paliatywna w terapii raka pęcherzyka żółciowego nie jest zalecana ze względu na bardzo niską skuteczność. W badaniu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) odsetek odpowiedzi na paliatywną chemioterapię u chorych na nieresekcyjnego raka pęcherzyka żółciowego nie przekraczał 10%, a chorzy nie przeżywali dłużej niż 18 miesięcy [29]. Nowe badane leki: kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel, irinotekan, S-1 charakteryzują się odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 0-20%, a polichemioterapia odpowiedziami rzędu 20-30% przy jednocześnie większej toksyczności i niejasnym wpływie na poprawę przeżyć. Kapecytabina charakteryzuje się odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 14% [30], a jej wpływ na wydłużenie przeżyć największy jest w chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego (średni czas przeżycia wynosi 9,9 miesięcy). Gemcytabina badana jest w skojarzeniu z innymi cytostatykami, zwłaszcza kapecytabiną i cisplatyną. W skojarzeniu z kapecytabiną daje odsetek odpowiedzi wynoszący 31%, a całkowity czas przeżycia wynosi 14 miesięcy [31]. W skojarzeniu z cisplatyną gemcytabina daje odsetek odpowiedzi wynoszący około 60% [32, 33]. Nowy lek S-1 składający się z tegafuru, chlorodihydropirydyny i oteracylu potasu daje odsetek odpowiedzi 21,1%, przy całkowitym czasie przeżycia 8,3 miesięcy [34]. W celu poprawy wyników leczenia poszukuje się innych sposobów podawania cytostatyków: dotętniczo i dootrzewnowo. W przypadku dootrzewnowego podawania mitomycyny w rytmie co 6 tygodni obserwowano odsetek odpowiedzi wynoszący 60%, a 1-letnie przeżycie chorych wynosiło 68% [35]. W przypadku kojarzenia chemioterapii dotętnicznej (epirubicyna + cisplatyna) podawanej w skojarzeniu z chemioterapią dożylną 5-fluorouracyłem obserwowano odsetek odpowiedzi wynoszący 70%, a 2-letnie przeżycia wyniosły 55% [36]. W chemioterapii systemowej próbuje się wykorzystać biomodulację, wysokie dawki leków oraz ciągłe wlewy. W badaniu II fazy [37] prowadzonym w ramach Grupy Nowotworów Układu Pokarmowego EORTC badaniu poddano 58 chorych. Jedna grupa chorych otrzymała 5-fluorouracyl podawany dożylnie w ciągłym wlewie 24-godzinnym raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni w dawce 3 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) a druga grupa schemat trzylekowy podawany również raz w tygodniu przez 6 kolejnych podań: folinian wapnia 500 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie 1-godzinnym, 5-fluorouracyl 2 g/m<sup>2</sup> pc. we wlewie 24-godzinnym oraz cisplatynę 50 mg/m<sup>2</sup> pc. podawaną co 2 tygodnie. Odsetki odpowiedzi w ramieniu monoterapii i polichemioterapii wynosiły odpowiednio: 7,1% i 19%. Dłuższe całkowite przeżycia obserwowano w ramieniu drugim (8 miesięcy *versus* 5 miesięcy). Jednakże polichemioterapia obciążona była większą toksycznością.

Podsumowując należy stwierdzić, że na podstawie dotychczasowego stanu wiedzy brak jest wystarczających danych, które uzasadniałyby rutynowe stosowanie chemioterapii w terapii nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. Miejscem dla chemioterapii w tych nowotworach są wielośrodkowe



badania randomizowane oparte na wykorzystaniu nowej generacji cytostatyków, terapii celowanej i innych metod leczenia onkologicznego, w tym radioterapii.

**Dr n. med. Krzysztof Jezierski**

Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu  
Pokarmowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

## Piśmiennictwo

- Bosch FX, Ribes J, Cléries R i wsp. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J i wsp.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clin* 2005; 55: 74-108.
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V i wsp. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-91.
- Parawode A, Tangkijvanich P, Voravud N. Outcomes of primary hepatocellular carcinoma treatment: an 8-year experience with 368 patients in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 860-4.
- Bialecki ES, Di Bisceglie AM: Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 485-9.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; 2005.
- Nerenstone S, Friedman M. Medical treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 603-12.
- Falkson G, MacIntyre JM i wsp. Primary liver cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1984; 54: 970-7.
- Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M i wsp. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: A phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1784-8.
- Tanioka H, Tsuji A, Morita S i wsp. Combination chemotherapy with continuous 5-fluorouracil and low-dose cisplatin infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23(2C): 1891-7.
- Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C i wsp. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systemic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1977; 8: 117-36.
- Dunk AA, Ikeda T, Pignatelli M i wsp. Human lymphoblastoid interferon – in vitro and in vivo studies in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1986; 2: 419-29.
- Leung TW, Patt YZ, Lau WY i wsp. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676-81.
- Lau WY, Leung TW, Lai BS i wsp. Preoperative systemic chemioimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233: 236-41.
- Leung TW, Tang AM, Zee B i wsp. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer* 2002; 94: 421-7.
- Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD i wsp. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 421-7.
- Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumors. *Drugs* 1977; 54 (suppl 4): 15-21.
- Hong RL, Tseng YL, Chang FH. Pegylated liposomal doxorubicin in treating a case of advanced hepatocellular carcinoma with severe hepatic dysfunction and pharmacokinetic study. *Ann Oncol* 2000; 11: 349-53.
- Poh SB, Bai LY, Chen PM. Pegylated liposomal doxorubicin-based combination chemotherapy as salvage treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 540-6.
- Porta C, Ruff P, Feld R i wsp. Results of a phase III, randomized controlled study, the largest ever completed in hepatocellular carcinoma (HCC), comparing the survival of patients with unresectable HCC treated with nolatreksed (NOL) od doxorubicin (DOX). W: *Proceedings of the 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 26-28 Jan.2006; San Francisco, California, s. 133 (Abstract 97).
- Colleoni M, Audisio RA, De Braud F i wsp. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs* 1998; 55: 367-82.
- Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer* 1988; 15:1-31.
- Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC i wsp. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 1319-31.
- Ueno K, Miyazono N, Inoue H i wsp. Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma – evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2000; 88: 1574-81.
- Llovet JM, Real MI, Montana X i wsp. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
- Takada T, Amano H, Yasuda H i wsp. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.
- Hanazaki K. Systemic chemotherapy following non-curative resection may increase survival for people with gall bladder carcinoma, but non carcinomas of the pancreas, bile duct or ampulla of Vater. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 135-7.
- Kresl JJ, Schild SE, Henning GT i wsp. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 167-75.
- Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9.
- Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A i wsp. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578-86.
- Knox JJ, Hedley D, Oza A i wsp. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary carcinoma: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332-8.
- Malik IA, Aziz Z i wsp. Gemcitabine and cisplatin is a highly effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 174-7.
- Thongprasert A, Napapan S, Charozutum C i wsp. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279-81.
- Ueno H., Okusaka T, Ikeda M i wsp. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract carcinoma/. *Br J Cancer* 2004; 91: 1769-74.
- Kairaluoma MI, Leinonen A, Niemela R i wsp. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in liver and gallbladder cancers. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 45-50.
- Cantore M, Rabbi C, Guadagni S i wsp. Intra-arterial hepatic chemotherapy combined with continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1687-88.
- Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL i wsp. A randomized phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005; 41: 398-403.

Otrzymano i przyjęto do druku: 5 lipca 2006 r.