

SYSTÉMOVÁ LIEČBA KARCINÓMU PEČENE

Radovan Barilla¹, Tomáš Šálek²

¹ Onkologické a rádioterapeutické centrum NsP Š. Kukuru, Michalovce

² Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je piaty najčastejší nádor a tretia najčastejšia príčina úmrtia pre zhubný nádor. U prevažnej väčšiny pacientov (> 80 %) sa diagnostikuje v pokročilom štádiu choroby. Avšak aj u pacientov po resekcii je rekurencia choroby za obdobie 2 rokov asi 50 %. Pri voľbe najvhodnejšieho postupu je dôležitým kritériom Child-Pughova klasifikácia. Účelom nášho článku bude zväziť najvhodnejšie prístupy v liečbe chemoterapiou, imunochemoterapiou, hormonálnou liečbou, pripomenúť nové možnosti cielenej liečby, ktoré sú dnes k dispozícii a zhrnúť niektoré princípy podpornej terapie.

Kľúčové slová: hepatocelulárny karcinóm, chemoterapia, imunoterapia, hormonálna liečba, cieleňá liečba, sorafenib, podporná liečba.

SYSTEMIC TREATMENT FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CANCER

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer-related death. A majority of HCC patients (> 80 %) presents with advanced or unresectable disease. Even for those with resected disease, the recurrence rate can be as high as 50 % at 2 years. The patients hepatic reserve, as indicated by Child-Pugh classification, often dictates therapeutic option. The purpose of this article is to discuss the most appropriate approaches using chemotherapy, immunochemotherapy, hormonal treatment and explaining of some new options of targeted therapy, which has been recently approved and briefly describe principles of supportive care.

Key words: hepatocellular cancer, chemotherapy, immunotherapy, hormonal treatment, targeted therapy, sorafenib, supportive care.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (1): 36–41

Úvod

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je agresívny zhubný nádor, ktorý najčastejšie vzniká v teréne chronických ochorení pečene resp. pečenej cirrhózy, zvyčajne v konečných štádiách choroby. Pomer postihnutia mužov a žien je asi 4 : 1. Väčšina prípadov (> 80 %) sa diagnostikuje v pokročilom štádiu choroby. Avšak aj u pacientov, ktorí sa podrobili operácii, je rekurencia choroby počas 2 rokov od zároku 50 %. Dôležitý faktor pri výbere liečby predstavuje funkčná rezerva pečene, ktorá sa hodnotí podľa Child-Pughovej klasifikácie (tabuľka 1).

Liečebné možnosti pri tomto zhubnom nádore možno v zásade rozdeliť do dvoch skupín:

- Chirurgická liečba** (resekcie, kryoablácia, transplantácia).
- Nechirurgická invazívna liečba** (ethanolové injekcie, rádiorekvenčná ablácia, transarteriálna chemoembolizácia).

- Internistická systémová liečba** (chemoterapia, imunoterapia, hormonálna, cieleňá liečba a podporná liečba pri hepatálnej insuficiencii).

Pacientov, ktorí ochoreli na rakovinu pečene pokročilého štádia je možné rozdeliť do dvoch skupín:

- prvú skupinu tvoria pacienti v ázijských štádiách, ktorí mali v minulosti diagnostikovanú hepatitídu typu B alebo C a majú dobre kompenzovanú cirhózu,
- druhú skupinu tvoria európski a severoamerickí pacienti s alkoholickou, zle kompenzovanou cirhózou a často s komorbiditami.

Výsledky ázijských štúdií sú preto v praxi použiteľné len pre malú skupinu európskych pacientov so zachovanými funkciami pečene.

Naším cieľom je podať stručný prehľad liečebných možností pokročilej a metastatickej choroby tam, kde iné metódy terapie nie sú možné.

Internistická liečba

Chemoterapia

HCC sa vo všeobecnosti považuje za relatívne chemorezistentný nádor. Je to dané výraznou expresiou dôležitých génov rezistencie ako p-glykoproteín, glutation-S-transferáza a mutáciami génu p53 (1, 2).

Hodnotiť prospech z aplikácie chemoterapie u HCC je ťažké, keďže prežívanie neovplyvňuje často agresivita nádoru alebo efektivita a toxicita podávanej chemoterapie, ale práve stupeň hepatálnej dysfunkcie. Títo pacienti navyše často podávajú chemoterapie zle tolerujú. Ukazuje sa, že chemoterapia je menej efektívna u pacientov so signifikantnou cirhózou. To sa potvrdilo pri sledovaní prognostických faktorov u 147 pacientov s HCC, ktorým bola podávaná chemoterapia. Nepozorovali sa nijaké objektívne odpovede u pacientov v zlom výkonnostnom stave, prítomnosťou ascitu, s nádorovým trombom portálnej žily alebo sérovým bilirubínom > 34,2 mmol/l (3).

Monoterapia

Doxorubicín, epirubicín, mitoxantron

Antracyklíny, najmä doxorubicín, patria medzi najčastejšie používané cytostatiká v pokročilom štádiu choroby. Objektívne odpovede pri monoterapii však sú zvyčajne u < 20 % liečených pacientov pri dávke 75 mg/m² raz za 3 týždne a pri nižších dávkach (< 60 mg/m²) je percento liečebných odpovedí ešte nižšie. Napriek tomu sa však v niektorých štádiách ukázal malý prospech na prežívanie oproti najlepšej

Tabuľka 1. Modifikovaná Child-Pughova klasifikácia vypracovaná na základe stupňa ascitu, plazmatickej koncentrácie bilirubínu a albumínu, protrombínového času a stupňa encefalopatie. Celkové skóre 5 – 6 znamená stupeň A (dobře kompenzovaná choroba), skóre 7 – 9 stupeň B (signifikantné poškodenie pečene), skóre 10 – 15 stupeň C (dekompenzovaná choroba).

Parameter	Pridelené body		
	1	2	3
Ascites	Chýbanie	Malý	Stedný
Bilirubín, umol/l	< 34,2	34,2 – 51,3	> 51,3
Albumín, g/dL	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Protrombínový čas			
Sekundy	< 4	4 – 6	> 6
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Encefalopatia	Žiadna	Stupeň 1 – 2	Stupeň 3 – 4

podpornej liečbe (10,6 vs. 7,5 týždňov) a oproti nolat-rexátu (32 vs. 22 týždňov) (4, 5). V malom počte štúdií fázy III sa zistili lepšie liečebné odpovede, ale nijaký vplyv na prežívanie, oproti chemoterapii na báze 5-FU, resp. oproti monoterapii etopozidom. Epirubicín a mitoxantron majú percento liečebných odpovedí približne rovnaké (10 – 25 %). Vysokodávkovaný tamoxifén (120 mg/m²/deň) môže potencovať protinádorový efekt doxorubicínu. V jednej štúdií s 38 pacientmi sa zaznamenala liečebná odpoveď 32 % a medián prežívania bez progresie len 7 mesiacov, bez efektu na celkové prežívanie.

Fluoropyrimidíny

5-FU je súčasťou chemoterapeutických režimov u viacerých nádorov tráviaceho traktu. Hoci sa z veľkej miery metabolizuje v pečeni, zvyčajne je možné použiť neredukované dávky aj u pacientov v zlom výkonnostnom stave a u pacientov s hepatálnou dysfunkciou a žltáčkou. Liečebné odpovede sú však nízke a potenciácia CaLeucovorínom v niektorých štúdiách zlepšila liečebnú odpoveď na > 25 %, avšak výsledky iných štúdií to nepotvrdili.

V jednej štúdií s 37 pacientmi, ktorí boli liečení kapecitabínom, sa zistila objektívna odpoveď v 25 percentách vrátane jednej kompletnej remisie (6).

Gemcitabín, irinotecan

Gemcitabín v monoterapii sa ukazuje ako pomerne efektívny. V jednej štúdií s 28 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HCC, ktorí boli liečení gemcitabínom v dávke 1 250 mg/m²/týždenne, dosiahlo parciálnu remisiu, ktorá trvala len 13 týždňov (7). Avšak ďalšie 2 štúdie uvedené výsledky nepotvrdili. Irinotecan, v klinických štúdiách s malým počtom pacientov, bol sprevádzaný len stabilizáciou choroby.

Kombinovaná chemoterapia

Kombinácie na báze cisplatiny

Ukazuje sa, že kombinácie na báze cisplatiny dosahujú lepšie liečebné odpovede ako non-platinové kombinácie, hoci nie je dokázaný ich vplyv na prežívanie. Kombinácia cisplatina + doxorubicín mala v dvoch štúdiách liečebné odpovede 18 % a 49 % (jedna v populácii detských pacientov), cisplatina + mitoxantron + kontinuálny 5-FU, liečebná odpoveď 24 – 27 %, cisplatina + epirubicín + 5-FU (8), liečebná odpoveď 15 %, sekvenčná liečba nízkou dávkou cisplatiny + 5-FU, liečebná odpoveď 47 %.

Kombinácie na báze gemcitabínu

Kombinácia gemcitabínu a cisplatiny u 47 liečených pacientov raz za 3 týždne (gemcitabín 1250 mg/m² deň 1,8, cisplatina 35 mg/m² deň 1,8) mala

liečebnú odpoveď 21 % (1 kompletná a 9 parciálnych odpovedí) (9). Toxicita liečby bola pomerne výrazná, stupeň 3/4 anémie 43 %, neutropénia 30 %, trombocytopenia 26 % a vomitus 11 %. Ďalším skúšaným terapeutickým režimom vzhľadom na nízke percento hepatálnej a renálnej toxicity bol režim GEMOX (gemcitabín+oxaliplatin). Vo fáze II u 32 pacientov s pokročilým HCC a cirhózou, ktorí doteraz neboli predliečení (gemcitabín 1 000 mg/m² deň 1 a oxaliplatin 100 mg/m² deň 2 raz za dva týždne) sa zistila parciálna remisia u 18 % liečených a stabilizácia choroby u ďalších 58 % liečených pacientov (10). Medián prežívania bol 11,5 mesiacov. Terapia bola efektívnejšia u pacientov s cirhózou na inom ako alkoholikom podklade. Hematologická toxicita bola pomerne výrazná, stupeň 3/4 trombocytopenia 27 %, neutropénia 24 % (2 prípady febrilnej neutropénie), anémia 9 % a neuropatia 9 %.

Možno povedať, že efektivita chemoterapie u HCC je nízka a trvanie liečebnej odpovede je zvyčajne krátke. V liečbe dnes jednoznačne nedominuje nijaká z kombinácií.

Imunoterapia

Najčastejšie skúšaným preparátom v tejto indikácii je interferón alfa. Možný vplyv na prežívanie bol preukázaný v štúdií so 75 pacientmi, kde pacienti boli rozdelení na skupinu liečených interferónom alfa v dávke 5 MU/m² 3x týždenne a na skupinu bez liečby. Celková odpoveď sa pozorovala u 31 % aktívne liečených pacientov a medián prežívania bol pre túto skupinu taktiež lepší (14,5 vs. 7,5 týždňa). Liečba bola dobre tolerovaná. Naopak, v inej štúdií, kde bolo liečených 58 pacientov sa tieto výsledky nepodarilo potvrdiť. Pacienti dostávali buď 3 MU 3x týždenne po dobu 1 roka alebo iba podpornú liečbu. Iba 6,6 % pacientov dosiahlo parciálnu remisiu a jedno a dvojnásobné prežívanie nebolo významne rozdielne. Navyše, až 77 % pacientov s interferónom alfa malo klinicky významnú toxicitu a 13 pacientov muselo liečbu prerušiť.

Chemoimunoterapia

Režim PIAF

Medzi režimy, do ktorých sa vkladala najväčšia nádej v rámci kombinovanej chemoimunoterapie, patrí režim PIAF (cisplatina, interferón alfa, doxorubicín a 5-FU), ktorý má však pomerne nepriaznivý toxický profil. V jednej zo štúdií sa pozorovala objektívna odpoveď u 13 z 50 pacientov (26 %) (11). Okrem toho, u 44 % pacientov, ktorí dosiahli parciálnu remisiu a podrobili sa následne chirurgickej liečbe, sa nepodarilo dokázať histologicky prítomnosť nádorových buniek. Celkový medián prežívania bol 9 mesiacov a 8 resekovaných pacientov malo nemalo zaznamenanú prítomnosť nádorovej choroby v horizonte 8 – 26 mesiacov. Najväčšou zis-

tenou toxicitou bola myelosupresia a mukozitída a boli pozorované 2 toxické úmrtia pre neutropenickú sepsu.

Cieľom pomerne veľkej medzinárodnej štúdie so 188 pacientmi bolo porovnať režim PIAF (cisplatina 20 mg/m² D1-4, interferón alfa 5 MU/m² D1-4, doxorubicín 40 mg/m² D1, 5-FU 400 mg/m² D1-4) oproti monoterapii doxorubicínom (60 mg/m² raz za 3 týždne) (12). Objektívna odpoveď sa pozorovala v jednotlivých skupinách 21 % vs. 11 % a medián prežívania 8,7 vs. 6,8 mesiacov bez dôkazu štatistickej signifikancie u oboch koncových cieľov. Hematologická toxicita stupňa 3 – 4 pritom bola výrazne vyššia v skupine liečených režimom PIAF (neutropénia 82 % vs. 63 %, trombocytopenia 57 % vs. 24 %, hypokalémia 7 % vs. 0 %). Možným vysvetlením pre uvedené výsledky môže byť výber pacientov, liečených režimom PIAF. Dodatočne sa totiž u 149 takto liečených pacientov zistilo, že odpoveď na liečbu bola výrazne vyššia u pacientov bez cirhózy a s normálnou hladinou bilirubínu ako u pacientov s cirhózou a hladinou bilirubínu > 10,26 μmol/l. Miesto režimu PIAF v súčasnosti ma- nažmente pokročilého HCC je v súčasnosti nejasné, v každom prípade by sa s jeho použitím malo počítať len u pacientov s dobrým výkonnostným stavom a minimálnym stupňom hepatálnej dysfunkcie.

5-FU plus interferón alfa

V klinickej štúdií, kde sa liečilo 43 pacientov (9 s fibrolamelárnym variantom choroby) bolo liečených infúznym 5-FU (200 mg/m² denne po dobu 21 dní raz za 28 dní) plus interferón alfa (4 MU/m² 3 x v týždni), bola pozorovaná celková odpoveď u 14 pacientov (33 %) (13). Dvaja zo 4 pacientov, ktorí boli následne resekovaní, mali kompletnú histologickú odpoveď. Napriek cirhóze u 77 % liečených pacientov bola toxicita terapie pomerne nevýrazná, stupeň toxicity 3 – 4 stomatitídy, únavy a hematologickej toxicity bol 33,5 % a 9 %.

Podobné výsledky sa ukázali aj v inej štúdií (objektívna odpoveď u 50 % liečených, z toho 1/3 kompletných) s kombináciou intraarteriálneho podávania 5-FU cestou a. hepatica a interferónu alfa u pacientov s veľkou trombózou v oblasti véna portae (čo je kontraindikácia k chemoembolizácii).

Hormonálna liečba

V terapii HCC sa skúšalo podávanie viacerých hormonálnych preparátov, najviac skúseností je s podávaním tamoxifenu, megestrol acetátu a octreotidu.

Tamoxifén

Vzhľadom na to, že prítomnosť estrogénových receptorov (ER) sa pozoruje asi u 1/3 prípadov HCC, antiestrogén tamoxifén a posúdenie jeho efektivity bola cieľom viacerých štúdií. Viacero štúdií však nepotvrdilo efekt na prežívanie alebo zlepšenie celkového stavu pacientov.

Tamoxifen sa skúšal taktiež ako inhibítor p-glykoproteínu, MDR (multidrug resistance) gén produkt, avšak ani kombinácia vysokodávkovaného tamoxifenu s doxorubicínom nemala priaznivý vplyv na prežívanie (ako uvádzame v podkapitole o chemoterapii) (14).

Megestrol acetát

V štúdií s 24 pacientmi boli títo liečení buď megestrol acetátom v dávke 160 mg denne alebo najlepšou podpornou liečbou (15). Zistil sa medián prežívania výrazne lepší pre pacientov s hormonálnou liečbou (18 vs. 7 mesiacov) napriek absencii objektívnych odpovedí na terapiu.

V ďalšej nekontrolovanej štúdií, 1 z 37 pacientov, liečených megestrol acetátom, aspoň 2 mesiace dosiahol parciálnu remisiu a u ďalších 2 sa zistil pokles hladín alfafetoproteínu (AFP).

V inej štúdií s 32 pacientmi s pokročilým HCC neboli zistené nijaké objektívne odpovede, 13 pacientov malo stabilizáciu choroby zlepšenie chuti do jedla spolu s hmotnostným prírastkom.

Octreotid

Prítomnosť somatostatínových receptorov na bunkách HCC podnietilo skúšanie octreotidu u tohto nádoru. V jednej zo štúdií participovalo 58 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu octreotidom (250 mg 2 x denne podkožne) alebo placebo (16). Aktívne liečení pacienti mali výrazne lepší medián prežívania (13 vs. 4 mesiace), avšak bez pozorovania objektívnej odpovede na liečbu. Zaujímavou skutočnosťou sa ukázalo, že prítomnosť alebo neprítomnosť somatostatínových receptorov nepredikovala rozdiel v efektívite. Tieto výsledky sa však nepotvrdili v placebo kontrolovaných štúdiách, kde sa ako aktívna liečba podával Sandostatín LAR. Rutinné používanie octreotidu vzhľadom na nízku efektivitu a vysokú cenu liečby nie je doporučené.

Cielená liečba

Vzhľadom na minimálnu efektivitu konvenčnej systémovej terapie pretrvávajú pomerne veľké očakávania od tzv. cieľovej terapie. Doteraz dosiahnuté liečebné výsledky však tieto naplnili len sčasti.

Malka a spol. prezentovali výsledky klinickej štúdie s bevacizumabom (19), kde v súbore 30 liečených pacientov dosiahli 3 parciálne remisie a 13 stabilizácií ochorenia. 20 % pacientov malo zastavenú terapiu pre krvácanie z ezofageálnych varixov. Thomas a kol. liečili 29 pacientov kombináciou bevacizumab + erlotinib, kde zaznamenali 1 kompletnú remisiu, 5 parciálnych remisí a 9 stabilizácií ochorenia pri dobrej tolerancii terapie (18). Sun a kol. z Pensylvánie liečili kombináciou bevacizumab-oxaliplatin-kapicitabín 33 pacientov s dosiahnutím 3 parciálnych odpovedí a 78 % stabilizácií s akceptabilnou toxicitou

(20). Sunitinib v liečbe hepatocelulárneho karcinómu v klinickej štúdií fázy II skúšali Zhu a kol., ktorí u 19 liečených pacientov zaznamenali 1 parciálnu odpoveď a 8 stabilizácií ochorenia (21). V ďalšej klinickej štúdií fázy II Gruenwald a kol. liečili 32 pacientov s hepatocelulárnym karcinómom cetuximabom s efektivitou 44 % stabilizácií ochorenia (22).

Významný prelom v terapii sa stal až v tomto roku, keď na výročnej konferencii americkej spoločnosti pre klinickú onkologiu ASCO (annual meeting) Llovet a kol. prezentovali výsledky klinickej štúdie fázy III, kde porovnávali efektivitu sorafenibu (multi-kinázový inhibítor z antiangiogennym, proapoptotickým a raf kinázu inhibujúcim efektom) oproti placebo (17). Do projektu bolo zaradených 602 pacientov, z toho 299 randomizovaných na liečbu sorafenibom v dávke 400 mg 2 x denne a 303 na podávanie placebo. V ramene terapie sorafenibom sa podarilo dosiahnuť štatisticky významné predĺženie prežívania 10,9 mesiaca vs. 7,9 mesiaca. Medián času do progresie bol pri sorafenibe 5,2 mesiaca a pri placebe 2,8 mesiaca. Najčastejšou toxicitou G3/4 bola hnačka (11 % vs. 2 %), hand-and-foot syndróm (8 % vs. 1 %), únava (10 % vs. 15 %) a krvácanie (6 % vs. 9 %) pre sorafenib vs. placebo.

Autori záverom konštatovali, že sorafenib je prvým liekom v terapii hepatocelulárneho karcinómu, ktorý predlžuje prežívanie pacientov s týmto ochorením a je pacientmi dobre tolerovaný. Sorafenib sa v súčasnosti stal liečbou voľby lokálne pokročilého a metastatického hepatocelulárneho karcinómu

Podporná liečba

Nádory pečene sa vyskytujú najčastejšie v prítomnosti cirhózy pečene a podporná liečba je teda v mnohom príbuzná a identická ako pri chronických ochoreniach pečene. Podávajú sa hepatoprotektiva (esenciálne fosfolipidy, silmarin, kyselina tioktová). Základnou terapeutickou snahou v prítomnosti ascitu je navodenie negatívnej dusíkovej bilancie a vody. Z diuretík sa uplatňujú najmä spironlaktón, kálium šetriace diuretiká a kľúčkové diuretiká, najčastejšie furosemid. Vážnym medicínskym problémom je prítomnosť hepatálnej encefalopatie, ktorej patofyziológia ani dnes nie je do detailov objasnená. Cieľom terapeutického prístupu je úprava vnútorného prostredia a zníženie hladiny amoniaku. Amoniak vzniká v čreve činnosťou črevných baktérií, preto našou snahou je zmeniť bakteriálne osídlenie čreva a tým zamedziť jeho tvorbu. Znižujeme prísun bielkovín, podávame laktulózu a nevstrebateľné antibiotiká (vankomycín alebo metronidazol), ale ich používanie je vhodné len pri akútnej encefalopatii. Najvážnejšou komplikáciou je hepatálna insuficiencia a zlyhávanie pečene. Základom terapie je vysadenie diuretík, sedatív, zvládnutie krvácania a infekcie a zistenie dostatočného energetického príjmu. Dostatočný

príjem vitamínov a úprava vodnej, elektrolytovej a acidobázickej rovnováhy. Kortikoidy majú svoj význam pri zvládnutí opuchov CNS.

Záver a odporúčania pre liečbu

Hepatocelulárny karcinóm je agresívny nádor, ktorý sa najčastejšie vyskytuje v teréne cirhózy a inej chronickej choroby pečene. Najdôležitejším faktorom pri výbere vhodnej liečby je Child-Pughova klasifikácia.

Systémová liečba je vhodným prístupom u pacientov s pokročilým HCC, u ktorých je lokoregionálna terapia nemožná.

Vo všeobecnosti možno povedať, že efektivita chemoterapie je nízka a trvanie odpovede krátke. Aj keď najčastejšie používanými preparátmi sú antracyklíny, nemožno jednoznačne odporučiť niektorý preparát v monoterapii alebo niektorý kombinovaný režim, ktorý by bol výrazne viac efektívny ako iný.

Cielená liečba je výrazným prínosom do liečebného armamentária a sorafenib sa stal po 30 rokoch intenzívneho výskumu prvým preparátom so významným zlepšením prežívania.

V liečbe prvej línie HCC teda dnes odporúčame perorálny multityrozínkinázový inhibítor sorafenib v dávke 400 mg 2 x denne.

Systémová chemoterapia je možnosťou liečby pre pacientov s progresiou choroby po terapii sorafenibom, ktorí majú dobrý výkonnostný a dostatočne zachované hepatálne funkcie, aby túto liečbu tolerovali. Liečebný režim nie je jednoznačne stanovený a do úvahy treba brať okrem efektivity vždy i zreteľ na možné závažné prejavy toxicity.

Režim PIAF je možné odporučiť len pre pacientov s dobrým výkonnostným stavom a zachovanými funkciami pečene s následnou intenciou chirurgickej liečby. Za vhodný režim vzhľadom na vyhovujúci toxický profil je možné považovať režim gemcitabín plus oxaliplatin (GEMOX) alebo gemcitabín plus cisplatin (v slovenských podmienkach doxorubicín plus cisplatin). Doxorubicín raz za 3 týždne (alebo lepšie v nižších dávkach raz týždenne) je možné odporučiť u pacientov vyššieho veku s horším výkonnostným stavom. Použitie kapecitabínu (v slovenských podmienkach vysokodávkovaného 5-FU s Calcium leucovorínom raz týždenne) je možnou alternatívou liečby u pacientov s ikterom. Úloha hormonálnej liečby nie je jednoznačne definovaná s výnimkou tamoxifenu, kde sa nepodarilo potvrdiť jeho efektivitu. Megestrol acetát môže u niektorých pacientov prispieť k zlepšeniu celkového výkonnostného stavu.

MUDr. Radovan Barilla, PhD.

Onkologické a rádioterapeutické centrum, NsP Š. Kukuřu v Michalovciach n.o. 071 01 Michalovce
e-mail: barilla1470@stonline.sk

Literatúra

- Soini Y, Virkajarvi N, Raunio H, Paako E. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: A potential marker of prognosis. In *J Clin Pathol*. 1996; 49 (6): 470–473.
- Huang CC, Wu MC, Xu GW et al. Overexpression of the MDR 1 gen and P-glycoprotein in human hepatocellular carcinoma. In *J Natl Cancer Inst*. 1992; 84(7): 262 s.
- Nagahama H, Okada S, Okusaka T et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. In *Jpn J Clin Oncol*. 1997; 27: 321 s.
- Lai CL, Wu PC, Chan GC et al. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. In *Cancer*, 1988; 62: 479 s.
- Gish RG, Porta C, Lazar L et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatretaxol or doxorubicin. In *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3069 s.
- Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A et al. Oral capecitabine for treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. In *Cancer*, 2004; 101: 578 s.
- Yang TS, LinYC, Chen JS et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. In *Cancer*, 2000; 89: 750 s.
- Boucher E, Corbinais S, Brissot P et al. Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-FU (ECF regimen). In *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002; 50: 305 s.
- Yang TS, Chang WC, Lin YC et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. In *Cancer* 2000; 89: 750 s.
- Louafi S, Boige V, Decreux M et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of phase II study. In *Cancer* 2007; 109: 1384 s.
- Lau WY, Ho SK, Yu SC et al. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. In *Ann Surg*. 2004; 240: 299 s.
- Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of doxorubicin vs cisplatin/interferon alpha 2-b/doxorubicin/5-FU (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. In *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1532 s.
- Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al. Phase II trial of systemic of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alpha 2b for treatment of hepatocellular carcinoma. In *J Clin Oncol*. 2003; 21: 421 s.
- Cheng AL, Yeh KH, Fine RL et al. Biochemical modulation of doxorubicin by high dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. In *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1955 s.
- Villa E, Fereti I, Grottola A et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. In *Br J Cancer* 2001; 84: 881 s.
- Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide. A randomized controlled study. In *Gut* 1998; 42: 442 s.
- Llovet S, Ricci V, Mazzaferro P, Hilgard J, Raoul S, Zeuzem M, Poulin-Costello M, Moscovici D, Voliotis J, Bruix, For the SHARP Investigators Study Group Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). Results of a Phase III randomized placebo controlled trial (SHARP trial) JCO, 2007 Proc Am Soc Clin Oncol Part 1., 2007; 25: 18S (June 20 Supplement), LBA1.
- Thomas M.B, Chadha R, Iwasaki M, Glover K, Abbruzzese JL. The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). In *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4567 s.
- Malka D, Dromain C, Farace F, Horn S, Pignon J, Ducreux M, Boige V. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. In *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4570 s.
- Sun W, Haller DG, Mykulowycz K, Rosen M, Soulen M, Capparo M, Faust T, Giantonia B, Olthoff K. Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A phase II study. In *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4574 s.
- Zhu A, Sahani DV, di Tomaso E, Duda D, Sindhvani V, Yoon SS, Blaszkowsky LS, Clark JW, Ryan DP, Jain RK. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. In *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4637 s.
- Gruenewald V, Wilkens L, Gebel M, Greten TF, Kubicka S, Ganser A, Manns MP, Malek NP. A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma: Final results. In *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4598 s.

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol. PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY 8. vydání

Osmé, rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku pro širokou veřejnost obsahuje více než 11 000 hesel a nově i rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. Srozumitelný a přehledný výklad doplněný příklady a ilustracemi umožňuje porozumět tomu, co lékař píše a říká, tj. lékařským zprávám, nálezům apod. Čtenář také získá jistotu, jak odborné pojmy vyslovit a jak je používat. K proniknutí do jazyka medicíny dále přispívá přehled a výklad lékařských zkratk a vysvětlení slangových výrazů užívaných zdravotníky.

Hesla zahrnují orgány lidského těla, jejich funkce a poruchy, popis několika set nemocí a syndromů, jejich příznaků, lékařských vyšetření a různých způsobů léčby, přibližně 1500 hesel se vztahuje k lékům. Pozornost je věnována zvláště nemocem srdce a cév (infarkt myokardu, angina pectoris, vysoký krevní tlak), zhoubným nemocem (nádory, leukemie), cukrovce, nemocem žláz s vnitřní sekrecí, kožním nemocem, ženským nemocem, duševním chorobám (včetně různých závislostí) či poruchám v oblasti sexuality. Významnou oblastí je těhotenství a porod, velký počet hesel se týká vrozených nemocí a poruch. Poučné a zajímavé bývá také vysvětlení původu slov (etymologie), kterým jsou mnohá hesla doplněna.

Obliba slovníku, o níž svědčí 70.000 prodaných výtisků v předchozích sedmi postupně rozšiřovaných vydáních, se nesnížila ani poté, co nakladatelství Maxdorf vydalo v roce 2002 Velký lékařský slovník určený lékařům (36000 hesel).

Maxdorf 2007, ISBN: 978-80-7345-123-3, s. 536

Objednávejte

písemně: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4

telefonicky: 004202 4101 1681

e-mailom: knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz

