

Systemová terapia karcinómov biliárneho traktu

MUDr. Štefan Pörsök^{1,2}, MUDr. Veronika Švábová, PhD.¹, MUDr. Zuzana Hlavatá¹, MUDr. Tomáš Šálek¹

¹ Klinika klinickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava

² II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Karcinómy biliárneho traktu (KBT) sú invazívne nádory vyrastajúce z epitelu žlčníka a žlčových vývodov. Zaraďujeme sem intrahepatálne, perihilárne karcinómy, karcinómy distálneho biliárneho traktu, ako aj karcinómy žlčníka. Jedinú kuratívnu liečebnú metódu predstavuje kompletná chirurgická resekcia, v štádiu, kedy sa môže zväziť, je však z celkového počtu pacientov zachytených len 10 %. Miera rekurencie ochorenia je aj po „kuratívnej“ resekcii veľmi vysoká, systémová chemoterapia preto stále predstavuje hlavný liečebný postup u pacientov s pokročilými KBT. Pacienti s nerezekabilnými alebo metastatickými KBT majú zlú prognózu; medián prežívania je menej ako 1 rok. Napriek nedostatku randomizovaných štúdií fázy III je nutný konsenzus ohľadne prvolíniovej systémovej liečby.

Kľúčové slová: nádory biliárneho traktu, systémová liečba.

Systemic therapy of biliary tract cancers

Biliary tract cancers (BTCs) are invasive carcinomas that arise from the epithelial lining of the gallbladder and bile ducts. The term BTC includes both cholangiocarcinoma, which has been used to refer to cancers arising in the intrahepatic, perihilar, or distal biliary tree, and carcinoma arising from the gallbladder. The vast majority of cholangiocarcinomas and gallbladder cancers are adenocarcinoma. Complete surgical resection offers the only chance for cure; however, only 10% of patients present with early-stage disease and are considered surgical candidates. Among those patients who do undergo „curative“ resection, recurrence rates are high; thus, for the majority of BTC patients, systemic chemotherapy is the mainstay of their treatment plan. Patients with unresectable or metastatic BTC have a poor prognosis with a median overall survival time of <1 year. Despite a paucity of randomized phase III data, a consensus on first-line systemic therapy is emerging.

Key words: biliary tract cancer, systemic therapy.

Karcinómy biliárneho traktu

Karcinómy biliárneho traktu sú invazívne nádory vyrastajúce z epitelu žlčníka a žlčových vývodov. Zahŕňajú malignity z intrahepatálneho, perihilárneho a distálneho biliárneho traktu (cholangiokarcinómy) a karcinómy žlčníka. Prevažná väčšina cholangiokarcinómov (CHCC) a karcinómov žlčníka sú adenokarcinómy. V USA je každoročne zaznamenaných približne 12 000 nových prípadov (1). Na rozdiel od incidencie intrahepatálneho CHCC, ktorá v USA narastá, incidencia extrahepatálneho CHCC zostáva konštantná (1). V Slovenskej republike bolo v roku 2007 zaznamenaných približne 450 nových prípadov, v pomere 1 : 2, v neprospech žien (3).

KBT sú charakteristické postihnutím regionálnych lymfatických uzlín, infiltráciou cievnych zväzkov a vzdialenými metastázami. Kompletná chirurgická resekcia je jediná kuratívna metóda, avšak len 10 % pacientov je diagnostikovaných v skorom štádiu ochorenia, kedy je možný radikálny operačný zákrok. Miera rekurencie po kuratívnej resekcii je vysoká, preto chemoterapia predstavuje pre väčšinu pacientov s KBT hlavnú liečebnú modalitu. Pacienti s nerezekabilným alebo metastatickým karcinómom biliárneho traktu majú zlú prognózu, medián celkového prežívania je menej ako 1 rok. Medzi jednotlivými typmi cholangiokarcinómov a karcinómov

žlčníka existujú rozdiely v biologickej povahe ochorenia, v klinickom priebehu ochorenia, a tým aj v miere odpovede na chemoterapiu.

Tradične sú tieto maligné entity zahŕňané v rámci klinických štúdií spolu, no čoraz viac pribúdajú snahy o ich rozdelenie do klinických štúdií podľa jednotlivých podtypov. Napriek rozdielnosti údajov z randomizovaných štúdií fázy III je nutné dosiahnuť konsenzus ohľadne prvolíniovej systémovej terapie.

Všeobecné princípy chemoterapie

V liečbe pokročilých KBT je čoraz viac využívaná systémová chemoterapia. Prelomom v liečbe pokročilých KBT bol dôkaz, že systémová chemoterapia vedie v porovnaní s najlepšou podporou liečbou (BSC) k zlepšeniu kvality života ako aj prežívania pacientov. Uvedené výsledky potvrdili záver štúdie porovnávajúcej 5-FU + LV vs. BSC u pacientov s rakovinou pankreasu alebo KBT. Štúdia zahŕňala 90 pacientov, 53 s karcinómom pankreasu, 37 s karcinómom biliárneho traktu, ktorí boli randomizovaní do ramien s BSC vs. chemoterapia. Čas celkového prežívania (OS) bol signifikantne dlhší v chemoterapeutickej skupine, než v skupine s BSC (medián 2,5 mesiaca vs. 6 mesiacov; $p < .01$). Liečba takisto dokázala zlepšiť kvalitu života pacientov (vyhodnotenú podľa testu EORTC-QLQ-C30) (2).

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(3): 177–179

Literárne údaje o výsledkoch liečby špecifickými režimami sú limitované, pretože väčšina študovaných skupín bola veľmi malá, publikované výsledky pochádzajú zo zmiešaných skupín KBT, zahrnuté boli niekedy dokonca aj nádory pankreasu a hepatocelulárneho karcinómu. Aj keď dané malignity vyrastajú v podobných lokalitách, všetky majú unikátny pôvod ako aj odpoveď na liečbu chemoterapiou.

Doteraz žiadne liečivo ani kombinovaný režim nedokázali zlepšiť medián prežívania na viac ako 6 až 8 mesiacov. Medzi najúčinnjšie cytostatiká patria 5-fluorouracil (5-FU), gemcitabín, cisplatina a oxaliplatina.

Prognostické faktory

Pacienti s pokročilými KBT sú heterogénnou skupinou, do ktorej patria tak pacienti s lokálne pokročilou, ako aj metastatickou chorobou. Zahŕňa rôzne primárne miesta choroby – intrahepatálne žlčové cesty, extrahepatálne žlčové cesty, ale aj žlčník. Daná heterogenita významne zhoršuje adekvátne zhodnotenie účinnosti liečby.

Prognostický vplyv jednotlivých faktorov u pacientov s pokročilou KBT odzrkadlila kórejská štúdia s 213 pacientmi s pokročilými KBT, ktorí boli buď zaradení do jednej z dvoch prospektívnych štúdií fázy II, alebo boli zahrnutí do retrospektívnej kohortnej štúdie pacientov, ktorým bola podávaná prvolíniová liečba (2).

V multivariantej analýze boli ako signifikantné prediktory celkového prežívania stanovené metastatické ochorenie, intrahepatálny cholangiocarcinóm, prítomnosť pečenej metastáz, výkonnosť stav a zvýšené sérové hladiny alkalickéj fosfatázy. Využitím týchto premenných autori vyvinuli prognostický index stratifikácie pacientov do skupiny s nízkym, so stredne závažným a s vysokým rizikom, s rozličnými mediánmi OS (11,5, 7,3 a 3,6 mesiacov) a jednoročného prežívania (48 %, 26 % a 4 %). Dané výsledky síce nie sú prekvapivé, avšak demonštrujú variabilitu klinickej prezentácie výsledkov medzi pacientmi s pokročilými KBT.

Liečba

Tak ako v liečbe iných nádorov tráviaceho traktu, aj v liečbe KBT je najviac používaným, a tým aj najviac hodnoteným liekom 5-FU. Miera objektívnej odpovede (ORR) pri monoterapii 5-FU a staršej bolusovej kombinácii na báze 5-FU je v rozpätí od 0 do 34 %, medián prežívania je zvyčajne krátky, prevažne menej ako 6 mesiacov (4–7). Lepšie odpovede boli publikované vo viacerých štúdiách pri použití infúzneho alebo leukovorínom potencovaného 5-FU, aj keď nemáme jednoznačný dôkaz o zlepšení OS (4–12). V kombinácii so staršími režimami používanými v liečbe nádorov žalúdka – ECF (epirubicin, cisplatina, 5-FU) verus ELF (5-FU + leukovorín + etoposid) bol dosiahnutý OS 9 až 12 mesiacov s porovnateľnou toxicitou v oboch ramenách (10).

Pridanie leukovorínu k 5-FU všeobecne zvyšuje mieru ORR v liečbe nádorových ochorení. Miera ORR v liečbe KBT dosahuje 32 %, avšak s OS len okolo 6 mesiacov (11).

Kontinuálna infúzia 5-FU v porovnaní s bolusovým podávaním je všeobecne aktívnejšia a lepšie tolerovaná, a to najmä v liečbe kolorektálneho karcinómu. Po zavedení perorálnych liekových foriem 5-FU – kapecitabín, tegafur, S1, ich účinnosť bola zhodnotená v niekoľkých štúdiách. V štúdiu s tegafurom v kombinácii s leukovorínom bolo zhodnotených 13 pacientov s KBT, ale žiadne odpovede neboli zaznamenané. Medián prežívania bol 7 mesiacov (12). Kombinácie kapecitabínu boli hodnotené v niekoľkých štúdiách. Kornek uviedol, že bolo randomizovaných 51 pacientov do skupiny mitomycín s gemcitabínom alebo kapecitabínom (19, 20). Skupina liečená kombináciou mitomycín s kapecitabínom dosiahla vyšší ORR (31 vs. 20 %) a dlhší medián času do progresie (5,3 vs. 4,2 mesiaca) ako aj OS (9,3 vs. 6,7 mesiaca).

Gemcitabín ako jeden z mála cytostatík preukázal efektívnosť v liečbe KBT. Celkové objektívne odpovede liečby s gemcitabínom sú v rozpätí od

7 % do 27 %, ale medián OS je iba zriedkavo dlhší ako 8 mesiacov (20–22). Randomizovaná štúdia ABC preukázala signifikantne lepšie výsledky kombinácie gemcitabínu s cisplatinou v porovnaní s gemcitabínom v monoterapii. Kombinácia gemcitabínu s cisplatinou je aktívna, dobre tolerovaná vo väčšine (21, 24–26), ale nie vo všetkých štúdiách (27). Superiorita režimu gemcitabín s cisplatinou proti gemcitabínu v monoterapii bola dokázaná v multicentrickej štúdiu ABC-02, v ktorej 410 pacientov s lokálne pokročilým (25 %) a metastatickým CHCC (n = 242), žlčníka (n = 148) alebo Vaterskej papily (n = 20) bolo randomizovaných k šiestim podaniam cisplatiny (75 – 80 mg/m²), gemcitabínu (1 000 mg/m²) D 1 a 8, každých 21 dní, alebo gemcitabínu sólo (1 000 mg/m²) D 1, 8, 15 každých 28 dní (28). Medián sledovania bol 8,2 mesiaca, medián OS bol signifikantne lepší pre kombinovaný režim (11,7 vs. 8,1 mesiaca), ako aj medián prežívania bez progresie (PFS) (8 vs. 5 mesiacov). Toxicita bola približne porovnateľná v oboch skupinách, s výnimkou signifikantne vyššej miery neutropénie grade 3/4 pre gemcitabín s cisplatinou (25 % vs. 17 %), hepatotoxicity grade 3/4 pre gemcitabín sólo (27 vs. 17 %). Autori sa zhodujú, že **kombinovaný liečebný režim gemcitabín s cisplatinou by mohol byť odporúčaným režimom v liečbe pokročilých KBT**. Kombinácia gemcitabínu s cisplatinou však nebola priamo v randomizovaných štúdiách porovnávaná s inými kombinovanými režimami na báze gemcitabínu (napr. s kapecitabínom, irinotekanom alebo oxaliplatinou). Gemcitabín s cisplatinou môže byť považovaný za štandardnú možnosť liečby pokročilých KBT, avšak nie je definitívne potvrdeným a odporúčaným štandardom.

Kombinácia gemcitabínu s kapecitabínom je v liečbe pokročilých KBT účinná (30–32). V štúdiu so 75 pacientmi kombinácia gemcitabínu s kapecitabínom bola dobre tolerovaná (30). ORR bol 31 %, medián TTP a OS bol 6,2 a 12,7 mesiaca. Najčastejšou toxicitou grade 3/4 boli únava a leukopénia.

Kombinované režimy oxaliplatinu s kapecitabínom alebo s gemcitabínom sa ukazujú sľubné pre liečbu pokročilých cholangiocarcinómov. V štúdiách fázy II boli dosiahnuté liečebné odpovede 21 – 36 %, s mediánom OS 11 – 15,4 mesiaca (35, 36). Liečba bola dobre tolerovaná s miernou hematologickou toxicitou, periférnou neuropatiou grade 3/4.

Irinotekan v monoterapii vykazuje miernu aktivitu v liečbe pokročilých KBT (33). V kombinácii gemcitabín s irinotekanom (34) bol dosiahnutý ORR v trvaní od 4 do 11,5 mesiaca. Toxicita grade boli 3/4 myelosupresia (50 %), hnačky (28 %).

Z hľadiska účinnosti taxánov v liečbe pacientov s pokročilým CHCC existujú len rozporuplné dáta. Docetaxel aj paklitaxel v monoterapii preukázali v liečbe KBT len miernu protinádorovú účinnosť, ORR 20 %, medián OS bol 8 mesiacov (43, 44).

Na základe doteraz dostupných znalostí z molekularnej patogenézy KBT je čoraz častejšie skúšaná cieľená protinádorová liečba KBT. Receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR/HER-1) a jeho ligandy sú nadmerne exprimované vo väčšine nádorov žlčníka a žľazových ciest. Blokáda receptora epidermálneho rastového faktora využitím perorálneho tyrozínkinázového inhibítora erlotinibu priniesla priaznivé výsledky. V štúdiu fázy II, Philip et al. (46), so 42 pacientmi s pokročilými KBT, EGFR imunohistochemické bola pozorovaná u 81 %, bola miera ORR 8 %, medián OS 7,5 mesiaca. Receptory vaskulárneho endotelálneho rastového faktora (VEGFR) sú zvýšene exprimované pri KBT, a preto bol prirodzene zvažovaný ako terapeutický cieľ. Účinnosť bevacizumabu, monoklonálnej protilátky cieľenej proti VEGFR, v kombinácii s erlotinibom bola skúmaná v multicentrickej štúdiu fázy II (47). Päťdesiat tri pacientov s pokročilým KBT dostalo bevacizumab (5 mg/kg každé 2 týždne) s erlotinibom (150 mg 1x denne). V celej skupine bol medián TTP 4,4 mesiaca, medián OS 9,9 mesiaca. U 4 pacientov (8 %) bola toxicita grade 4 (cerebrálna ischémia alebo trombóza), najčastejšou toxicitou grade 3 bol kožný raš (3 pacienti), hoci celkovo sa kožný raš rôzneho stupňa prejavil u 40 pacientov.

To, či sú výsledky tejto biologickej liečebnej kombinácie lepšie než tie dosiahnuté s konvenčnou systémovou chemoterapiou, ukáže len randomizovaná štúdia. Hoci je biologická liečba spojená s vysokými finančnými nákladmi, mohla by byť zvažovaná ako záchranný liečebný režim pri progresii na štandardnej systémovej chemoterapii.

Záver

Systémová chemoterapia pre pacientov s pokročilými KBT sa neustále vyvíja. Žiadne cytostatikum v monoterapii alebo v kombinovanom liečebnom režime doteraz nevedlo k dramatickému obratu v priebehu ochorenia alebo predĺženiu prežívania na viac ako 8 až 15 mesiacov. Aj keď gemcitabín s cisplatinou preukázal superioritu proti gemcitabínu v monoterapii (19), tento režim nebol priamo porovnávaný s inými kombináciami na báze gemcitabínu. Preto zaradovanie pacientov do klinických štúdií je stále odporúčaným spôsobom liečebného ovplyvnenia pokročilého KBT.

V prípade, ak pacient nie je vhodný kandidát do klinickej štúdie alebo žiadna nie je do-

stupná, odporúčanou liečbou je kombinácia gemcitabínu s cisplatinou alebo oxaliplatinou, ktorá je lepšie tolerovaným derivátom platiny. Leukovorínom potencované 5-FU, kapecitabín alebo gemcitabín v monoterapii sú akceptabilnou terapeutickou alternatívou pre pacientov s hraničným výkonnostným stavom.

Literatúra

- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593.
- Park I, Lee JL, Ryu MH, et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer* 2009; 115: 4148.
- On-line. Dostupné z <<http://www.nczisk.sk>>.
- Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1245.
- Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965.
- Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. *Onco* 1994; 51: 396.
- Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653.
- Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2321.
- Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2311.
- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5-FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:1650.
- Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 425.
- Mani S, Sciortino D, Samuels B, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999; 17: 97.
- Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 124.
- Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 578.
- Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3375.
- Taieb J, Mity E, Boige V, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1192.
- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1650.
- Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106: 361.
- Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478.
- Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15: 478.
- Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009; 101: 621.
- Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, et al. Treatment efficacy/safety and prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer receiving gemcitabine monotherapy: an analysis of 100 cases. *Oncology* 2010; 79: 39.
- Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with leucovorin and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4089.
- Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111.
- Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279.
- Giuliani F, Gebbia V, Maiello E, et al. Gemcitabine and cisplatin for inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas: a multicenter phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii73.
- Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 564.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273.
- Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896.
- Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332.
- Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, et al. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007; 110: 1307.
- Koeberle D, Saletti P, Borner M, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3702.
- Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al. A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 501.
- Gemcitabin and irinotecan in locally advanced or metastatic biliary cancer: Preliminary report. *Oncology (Williston park)* 2003; 17 suppl 8: 23-26.
- Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15: 1339.
- Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95: 848.
- Verderame F, Russo A, Di Leo R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii68.
- Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008; 98: 309.
- Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 848.
- Manziona L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology* 2007; 73: 311.
- Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008; 99: 862.
- Wagner AD, Buechner-Steudel P, Moehler M, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. *Br J Cancer* 2009; 101: 1846.
- Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001; 37:1833.
- Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 78.
- Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002; 20:351.
- Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3069.
- Park BK, Paik YH, Park JY, et al. The clinicopathologic significance of the expression of vascular endothelial growth factor-C in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 138.

MUDr. Štefan Pörsök

Klinika klinickej onkológie SZU a NOÚ
Klenová 1, 833 05 Bratislava
stefan.porsok@nou.sk