

Rokowanie chorych na pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest niekorzystne, ponieważ guz nowotworowy z reguły rozwija się w marskiej wątrobie i najczęściej jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym. Odsetek przeżyć pięcioletnich chorych z HCC w Europie nie przekracza 9%. Na kanwie opisu przypadku klinicznego autorzy obecnej pracy przedyskutowali strategię leczenia chorych na HCC. W zaawansowanym stadium HCC, C wg klasyfikacji barcelońskiej (BCLC), stosuje się z reguły chemioterapię systemową z użyciem sorafenibu. U pacjentów w pośrednim stadium zaawansowania HCC, tj. B wg BCLC, postępowaniem standardowym jest chemoembolizacja (*transarterial chemoembolization* – TACE). Jednakże, w wyniku zastosowania powtarzanych zabiegów TACE dochodzi do aktywacji czynników zaangażowanych w proces angiogenezy, m.in. HIF-1 (*hipoxia-inducible factor-1*) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*), może prowadzić do nieskuteczności procedury. Dlatego istnieją naukowe podstawy do kojarzenia TACE z lekami działającymi antyangiogenicznie, do których zalicza się m.in. sorafenib. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że w stadium B wg BCLC skojarzenie sorafenibu z TACE jest metodą bezpieczną dla chorych i przynosi im wymierne korzyści. Zasadność tego typu strategii potwierdza przypadek opisany przez nas, w którym stosując TACE + sorafenib, uzyskano u chorego częściową regresję HCC.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, HCC, sorafenib, TACE.

Skuteczne postępowanie terapeutyczne w nieresekcyjnym raku wątrobowokomórkowym – na przykładzie przypadku klinicznego

Joanna Omyła-Staszewska¹, Andrzej Deptała^{1,2}

¹Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Pierwotny rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) należy do najczęstszych nowotworów na świecie – stanowi 5,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe [1, 2]. Nowotwór ten jest 3. przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w świecie i 7. w Europie [3, 4]. W Polsce w 2007 r. na pierwotnego raka wątroby zachorowało 1300 osób, a zmarło prawie 2000; większa umieralność niż zachorowalność świadczy o niedostatecznej rejestracji zachorowań. Na uwagę zasługuje stały wzrost zachorowań na HCC w ciągu 2–3 ostatnich dekad w krajach o wysokim statusie socjoekonomicznym, w których nowotwór ten jeszcze do niedawna nie stanowił problemu epidemiologicznego. Wzrost ten w Stanach Zjednoczonych, Europie czy Japonii spowodowany jest przede wszystkim zwiększeniem liczby chorych na marskość wątroby będącą następstwem wirusowego zapalenia typu C (WZW C), a także wzrastającą liczbą przypadków niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (non-alcoholic steatohepatitis – NASH), które jest konsekwencją otyłości i wynikającej z niej insulinooporności oraz indukcji stresu oksydacyjnego na skutek przewlekłego zapalenia [5, 6]. Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, ponieważ choroba jest najczęściej rozpoznawana w stadium zaawansowanym i odsetek przeżyć pięcioletnich w Europie nie przekracza 9% [7]. Przedłużenie życia chorym na HCC, które dokonano się w wyniku wprowadzenia do terapii sorafenibu, zapoczątkowało serię badań oraz obserwacji z praktyki klinicznej, których celem ostatecznym jest ustalenie standardów postępowania z chorymi na HCC. Dlatego w obecnej pracy autorzy, na kanwie opisu konkretnego przypadku klinicznego, pokusili się o przedstawienie strategii optymalnego postępowania w HCC.

Opis przypadku

U 56-letniego mężczyzny z marskością poalkoholową wątroby, nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczoną insuliną na początku sierpnia 2008 r. ustalono rozpoznanie HCC na podstawie biopsji dominującej zmiany guzowatej prawego płata wątroby. W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej wykonanej dnia 30.09.2008 r. z odchylen od stanu prawidłowego stwierdzono hepatomegalię (wątroba o wymiarze c-c 176 mm), a w fazie tętnicznej badania zmiany hiperwaskularne w wątrobie o niejednorodnej strukturze (największa zmiana ogniskowa zlokalizowana na pograniczu segmentu 8. i 7. o średnicy 55 mm × 43 mm oraz kilkanaście ognisk satelitarnych rozsianych w całej wątrobie), które w fazie wrotnej badania były izodensyjne z mięszem wątroby, a także liczne węzły chłonne granicznej wielkości, bez cech zakrzepicy żyły wrotnej i bez wodobrzusza.

W grudniu 2008 r. po konsultacji w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pacjent nie został poddany zabiegowi chirurgicznemu z uwagi na wielogniskowy charakter procesu nowotworowego przy współistniejącej marskości wątroby, ale zakwalifikowano go do leczenia miejscowego z zastosowaniem przetętnicznej chemoembolizacji (*transcatheter arterial chemoembolization* – TACE). W dniach 02.02.2009 r. i 12.03.2009 r. wykonano 2 zabiegi TACE z podaniem do tętnicy wątrobowej doksorubicyny w roztworze lipiodolu. Kontrolne badanie TK jamy brzusznej wykonane 09.04.2009 r. nie wykazało regresji zmian w wątrobie (w porównaniu z badaniem z 30.09.2008 r.), ale potwierdziło stabilizację ich wielkości oraz liczby i ujawniło obecność zwapnień w obrębie największej zmiany zlokalizowanej na pograniczu segmentu 8. i 7. oraz słabsze wysycenie kontrastem wszystkich pozostałych ognisk.

W marcu 2009 r. chory został przyjęty do Kliniki Onkologii i Hematologii CSK MSWiA w Warszawie celem rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii z zastosowaniem sorafenibu. Z uwagi na stadium B wg klasyfikacji BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), bardzo dobry stopień sprawności pacjenta (wg skali ECOG 0) i brak upośledzenia funkcji wątroby (stopień A wg skali Child-Pough = 5 punktów) dnia 11.04.2009 r. rozpoczęto terapię celowaną z zastosowaniem sorafenibu (Nexavaru) w dawce 800 mg/dobę (2 × 400 mg). Siedem dni po rozpoczęciu pierwszego cyklu chemioterapii u chorego wystąpiły bóle jamy brzusznej o znacznym nasileniu oraz bardzo intensywne zaczerwienienie skóry całego ciała ze współistniejącą masywną grudkowopodobną wysypką z tendencją do nadkażenia bakteryjnego wykwitów. Z powodu obserwowanej toksyczności skórnej 3. stopnia wg CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w 8. dobie pierwszego cyklu terapii odstawiono sorafenib. W ciągu 7 dni po odstawieniu leku bóle jamy brzusznej ustąpiły, nastąpiła też redukcja objawów skórnych do 1. stopnia toksyczności wg CTCAE. Do terapii włączono sorafenib w dawce zredukowanej o 50% (400 mg/dobę). Po zastosowaniu dawki zredukowanej sorafenibu w kolejnych 2 cyklach leczenia nie doszło do nasilenia działań niepożądanych ze strony skóry > 1. stopnia toksyczności. Od czerwca 2009 r. okresowo obserwowano jednak nasilenie się zmian skórnych do 2. stopnia toksyczności wg CTCAE. Terapii nie przerwano, ale z tego powodu nie podjęto (do chwili obecnej) próby powrotu do zastosowania pełnej należącej dawki sorafenibu. W dniach 24.04.2009 r. i 05.06.2009 r. wykonano ponownie 2 zabiegi TACE.

Kontrolne badania TK wykonywane od kwietnia 2009 r. regularnie co 3 miesiące wykazywały stopniową regresję największej zmiany ogniskowej na pograniczu segmentu 7. i 8., ze stabilizacją wielkości zmian satelitarnych. W badaniach laboratoryjnych z grudnia 2009 r. stwierdzono bardzo wysokie stężenie α -fetoproteiny (AFP) rzędu 1758 ng/ml. Nie korelowało to jednak z wynikami badań obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej) wykonanymi dnia 07.01.2010 r., które wykluczyły progresję choroby. W okresie od lutego do czerwca 2010 r. obserwowano stopniowe zmniejszanie się stężenia AFP z wartości 136 ng/ml do 107 ng/ml. W oznaczeniu z 02.09.2011 r. zanotowano stężenie AFP o wartości 58 ng/ml. Najlepszą odpowiedź radiologiczną stwierdzono w badaniu TK jamy brzusz-

nej wykonanym 18.10.2010 r., w którym odnotowano zmniejszenie się wymiarów największej zmiany ogniskowej do 13 mm × 26 mm, w porównaniu z jej wielkością (55 mm × 43 mm) w badaniu wyjściowym, co wg kryteriów odpowiedzi na leczenie RECIST wersja 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1*) odpowiada częściowej odpowiedzi (*partial response* – PR). Wykonane ostatnio 02.09.2011 r. badanie TK jamy brzusznej potwierdziło utrzymywanie się stabilizacji procesu nowotworowego (średnica wyżej opisywanej największej zmiany wynosi 24 mm × 17 mm, wielkość i liczba ognisk satelitarnych się nie zmieniły). Kolejny cykl leczenia pacjent rozpoczął 07.09.2011 r. i nadal go kontynuuje.

Dyskusja

Powszechnie uznaną za optymalną dla określania stopnia zaawansowania HCC jest klasyfikacja barcelońska (BCLC) [8]. Chorzy w dobrym stanie sprawności i z wczesnym HCC (0 i A wg klasyfikacji BCLC) są potencjalnymi kandydatami do leczenia chirurgicznego (resekcja guza, transplantacja wątroby) lub zabiegów ablacji [9–11]. W przypadkach nieresekcyjnych wczesnego HCC zalecane jest zastosowanie metod ablacyjnych: przezskórnej iniekcji etanolu (*percutaneous ethanol injection* – PEI) lub termicznej ablacji prądem wysokiej częstotliwości (*radiofrequency ablation* – RFA) [10]. Preferowaną metodą leczenia miejscowego w tej grupie chorych jest RFA, PEI ma obecnie mniejsze zastosowanie kliniczne. U chorych w pośrednim (B wg BCLC) i zaawansowanym stadium choroby (C wg BCLC) stosuje się odpowiednio TACE lub chemioterapię systemową.

Przetętnicza chemoembolizacja jest stosowana u chorych z nieresekcyjnym HCC w pośrednim stopniu zaawansowania B według klasyfikacji BCLC, jeśli nie stwierdza się makroskopowego nacieku naczyń krwionośnych w wątrobie i rozszewu pozawątrobowego [8, 9, 11]. Dotyczy to 30–40% wszystkich przypadków HCC [12]. Chorzy z niewydolnością wątroby w skali Child-Pough C, z nadciśnieniem wrotnym i zakrzepicą żyły wrotnej, mimo miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego, nie są kandydatami do tej procedury. Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją wykazała, że zastosowanie TACE w leczeniu chorych w stadium B wg BCLC i w dobrym stanie sprawności (PS 0-1) oraz z funkcją wątroby A wg skali Child-Pough (ew. B = 7 pkt) i bez inwazji żyły wrotnej, pozwala na wydłużenia całkowitego czasu ich przeżycia do 11–20 miesięcy [13, 14]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi przy zastosowaniu tej metody terapeutycznej wynosi 16–61% [15].

Przetętnicza chemoembolizacja polega na podaniu do tętnic wątrobowych leków cytotoksycznych (w Europie najczęściej doksorubicyny, w Azji – cisplatyny) w roztworze lipiodolu. Lipiodol zamyka gałęzie tętnicy wątrobowej zapopatrujące guz, cytostatyk jest uwalniany do komórek nowotworowych. Powoduje to apoptozę komórek, a w dalszym etapie martwicę tkanki nowotworowej na skutek miejscowego zahamowania angiogenezy w dobrze unaczynionym guzie nowotworowym, jakim jest HCC. Wynikiem tych zjawisk jest aktywacja wielu czynników wzrostu, w tym czynnika indukującego hipoksję α (*hypoxia-inducible factor-1 α* – HIF-1 α) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (va-

vascular endothelial growth factor – VEGF) [16]. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu jest kluczowym induktorem angiogenezy, który uczestniczy we wszystkich jej etapach. Angiogeneza indukowana przez VEGF ułatwia kontakt komórek nowotworowych z naczyniami krwionośnymi, otwierając tym samym drogę inwazji nowotworu. Najważniejszym regulatorem ekspresji VEGF jest niedotlenienie (hipoksja). Niedotlenienie powoduje stymulację rozwoju naczyń poprzez szlak sygnałowy czynników indukowanych przez hipoksję, zwłaszcza HIF-1 α [17]. W następstwie niedotlenienia czynnik HIF-1 indukuje ekspresję VEGF, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń i zwiększenia dopływu tlenu. Li i wsp. potwierdzili bardzo znaczny wzrost stężenia VEGF w surowicy po zastosowaniu TACE, co jest bardzo ważnym czynnikiem promującym wzrost guza [16, 17]. Dlatego też zasadnie wydaje się skojarzenie TACE z lekami hamującymi działającymi antyangiogenicznie.

Sorafenib (BAY43-9006), którego wprowadzenie do praktyki klinicznej zaowocowało przedłużeniem życia chorych na HCC [18, 19], jest drobnocząsteczkowym inhibitorem wielokinazowym, który blokując cytoplazmatyczne kinazy serynowo-treoninowe C-RAF i B-RAF (szlak RAS-RAF-MAPK) oraz receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , c-KIT i FLT3, hamuje angiogenezę nowotworową [20]. W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że skojarzenie sorafenibu z doksorubicyną u pacjentów z HCC wydłuża medianę przeżycia całkowitego (14 miesięcy) w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą doksorubicynę (5,6 miesiąca) [21]. Sorafenib w skojarzeniu z TACE (z użyciem doksorubicyny) może być podawany w sposób sekwencyjny (włączenie terapii celowanej po zakończeniu TACE), przerywany (odstawienie sorafenibu w trakcie zabiegów chemoembolizacji) i ciągły [22]. Metoda ciągłego podawania sorafenibu w skojarzeniu z TACE wydaje się najbardziej efektywna, gdyż aktywację czynników wzrostu pod wpływem TACE obserwuje się już w kilka godzin po zastosowaniu tej metody leczenia miejscowego [22].

W badaniu I fazy [23], oceniającym bezpieczeństwo i tolerancję skojarzenia TACE z sorafenibem podawanym w sposób ciągły u pacjentów z HCC w stopniu B wg klasyfikacji BCLC, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości i ciężkości obserwowanych działań niepożądanych w porównaniu z wynikami uzyskanymi w badaniach oceniających zastosowanie sorafenibu [20] i TACE [24] jako samodzielnych metod terapeutycznych. Zespół stopa–ręka wystąpił u 21% pacjentów. Biegunkę stwierdzono aż u 50% chorych leczonych, ale odsetek chorych z tym powikłaniem w 3. stopniu toksyczności wynosił 8%. Bóle brzucha były zdecydowanie częstsze przy zastosowaniu leczenia skojarzonego (28%) niż przy podawaniu sorafenibu w monoterapii (8%), co najprawdopodobniej wynikało z tzw. zespołu po embolizacji, będącego bezpośrednim powikłaniem TACE. U 7% pacjentów obserwowano ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego związane również z TACE [23]. Małopłytkowość była jedynym działaniem niepożądanym stwierdzanym częściej w skojarzonej terapii w 3 stopniu toksyczności i dotyczyła 21% chorych w porównaniu do 4% pacjentów otrzymujących sorafenib w monoterapii [20]. W badaniu tym [23] poza oceną profilu bezpieczeństwa i toksyczności oznaczano również stężenie krążącego VEGF wykonywane przed rozpoczęciem terapii i 20 godz. po pierwszym

zabiegu TACE. Uzyskano znaczące zmniejszenie stężenia krążącego VEGF po zastosowaniu terapii skojarzonej, co potwierdziło teoretyczne przesłanki o możliwości skutecznego zablokowania uwalniania tego czynnika wzrostu w trakcie TACE przez leki molekularnie ukierunkowane [23].

Obecnie prowadzonych jest kilka badań II fazy celem oceny bezpieczeństwa, skuteczności i ustalenia optymalnego schematu postępowania z zastosowaniem sorafenibu w skojarzeniu z TACE. Chung i wsp. na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2010r. przedstawili wstępne wyniki badania II fazy z zastosowaniem w/w leczenia skojarzonego u pacjentów z nieresekcyjnym HCC [25]. W badaniu tym zastosowano metodę przerywaną podawania sorafenibu w skojarzeniu z TACE. Chorzy rozpoczęli terapię systemową 4 dni po każdym zabiegu TACE, a podawanie sorafenibu przerywano na 4 dni przed kolejnym zabiegiem leczenia miejscowego. Spośród 50 pacjentów poddanych wstępnej analizie, u 18 (36%) stwierdzono całkowitą remisję, 30 chorych (60%) uzyskało częściową remisję lub stabilizację procesu nowotworowego. Progresja choroby dotyczyła 2 pacjentów (4% ocenianych chorych) [25].

W innym wieloośrodkowym badaniu II fazy (SOCRATES trial) [26] również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej z zastosowaniem sorafenibu i TACE. W badaniu tym zastosowano inny sposób przerywanego podawania sorafenibu i TACE niż w badaniu Chunga. Terapię sorafenibem włączano 2 tygodnie przed pierwszym zabiegiem TACE, a przerywano ją 3 dni przed kolejnym zabiegiem. Terapię celowaną ponownie rozpoczynano po leczeniu miejscowym, z reguły dzień po ustąpieniu obserwowanych zaburzeń funkcji wątroby. Wstępne wyniki tego badania w postaci abstraktu przedstawiono w tym roku na corocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2011 r. Większość chorych (34 z 45 poddanych analizie) uzyskała stabilizację procesu nowotworowego. U żadnego pacjenta nie obserwowano całkowitej remisji, a u 1 chorego stwierdzono częściową odpowiedź kliniczną. Mediana czasu do progresji (*time to progression* – TTP) wyniosła 526 dni, a mediana całkowitego przeżycia 562 dni. Duże nadzieje na ustalenie korzyści ze skojarzenia terapii celowanej z zastosowaniem sorafenibu plus TACE u chorych w stopniu zaawansowania pośrednim B wg klasyfikacji BCLC, wiązane są z wynikami prowadzonego wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego (SPACE Trial) [27]. W badaniu tym zaplanowano randomizację 300 chorych. Sorafenib podawany jest w sposób ciągły, a zabieg TACE wykonywany jest pierwszego dnia cyklu 1., 3., 7. i 13., a następnie ewentualnie co 6 cykli leczenia systemowego.

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują na korzystne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa działanie sorafenibu w skojarzeniu z TACE u chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowy w stadium zaawansowania pośrednim B choroby wg klasyfikacji BCLC. Potwierdza to również przypadek opisany przez nas, gdzie uzyskaliśmy PR, aczkolwiek leczenie stosowaliśmy w sposób sekwencyjny. Dużą nadzieję na zmniejszenie toksyczności oraz poprawę wyników budzi zastosowanie TACE z wykorzystaniem cząstek optaszczonych doksorubicyną (DEB-TACE). Być może odpowiedź na te zagadnienia przyniosą wyniki badania III fazy ECOG 1208 [28].

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Boyle P, Levin B. *World Cancer Report*. IARC Press, Lyon 2008.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer world-wide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (supl. 10): 5-16.
4. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (supl. 1): 72-8.
5. Slight K, Bourass I, Sels JP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of growing medical problem. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 10-21.
6. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 326-35.
7. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed In 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-91.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
9. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 (supl.1): S20-S37.
10. Sandhu DS, Tharayil VS, Lai JP, Roberts LR. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 81-92.
11. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-6.
12. Camma C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54.
13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
14. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188.
15. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Influence of transarterial chemoembolization on angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in rat with Walker-256 transplanted hepatoma: An experimental study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2445-2449.
16. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914-21.
17. Li Z, Hu DY, Chu Q, Wu JH, Gao C, Zhang YQ, Huang YR. Cell apoptosis and regeneration of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1876-80.
18. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
19. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
20. Keating GM, Santoro A. Sorafenib. A review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009; 69: 223-40.
21. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Preliminary results from a Phase II, randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Presented at: ECCO 14-European Cancer Conference. Barcelona, Spain, 23-27 September 2007.
22. Strebels BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: A new treatment concept for nonresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1743-9.
23. Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914-21.
24. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25.
25. Chung Y, Kim B, Chen C, et al. Study in Asia of the combination of transarterial chemoembolization (TACE) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial (START): second interim safety and efficacy analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28[15S]: 4026.
26. Erhardt A, Kolligs FT, Dollinger MM, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: Final results of the multicenter SOCRATES trial. Presented at 2011 American Society of Clinical Oncology Meeting. Abstract 4107 General.
27. Lencioni R, Zou J, Leberle M. Sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (SPACE). *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s.
28. Uller W, Wiggermann P, Gössmann H, Klebl F, Salzberger B, Stroszczynski C, Jung EM. Chemoembolization with epirubicin drug-eluting beads (DEB-TACE) to treat early and intermediate hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s (abstract 4141).

Adres do korespondencji**Joanna Omyta-Staszewska**

Klinika Onkologii i Hematologii
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
ul. Włotowska 137
02-507 Warszawa
e-mail: joannaomyta@gmail.com

Praca wpłynęła 19.09.2011**Zaakceptowano do druku: 22.12.2011**