

Problemy hepatologiczne w onkologii

Liver problems in oncology

Jerzy Socha^{1,2}, Irena Jankowska¹, Joanna Pawłowska¹, Piotr Socha^{1,2}, Danuta Perek³

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Warszawa

² Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów

³ Klinika Onkologii IP CZD, Warszawa

Summary: Abnormal liver tests in children with a tumor in whom chemotherapy has been introduced are an indication to perform differential diagnosis, which should take into account liver function before chemotherapy, potential hepatotoxicity of anticancer drugs, neoplasm infiltration and infectious factors.

In this paper we present structural and functional changes in the liver that can be observed in children with a neoplastic disease. Hepatotoxicity of chemotherapy is discussed and the whole spectrum of liver disease from abnormal transaminases to liver failure is presented.

Słowa kluczowe: nieprawidłowa czynność wątroby • chemioterapia nowotworów • hepatotoksyczność leków

Key words: abnormal liver function • cancer chemotherapy • hepatotoxic drug reaction

Adres do korespondencji: Jerzy Socha, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: j.socha@czd.pl

Przyczyną uszkodzenia wątroby u pacjentów z chorobą rozrostową może być zarówno sam proces nowotworowy, jak również stosowane w terapii leki.

Zaburzenia struktury i czynności wątroby zależą od rodzaju choroby nowotworowej.

W przebiegu białaczek może do takich zaburzeń prowadzić masywna hepatomegalia, wynikająca z zajęcia układu limfatycznego. W przewlekłej białaczce szpikowej obserwuje się obfite nacieczenie przestrzeni bramnożółciowych i międzykomórkowych przez niedojrzałe komórki szeregu mielocytarnego [1,2].

W licznych schorzeniach o charakterze rozrostowym miejscowym spotyka się w wątrobie zmiany guzowate. Można je spotkać zarówno w przebiegu pierwotnie złośliwych, ale także łagodnych zmian rozrostowych. Wśród tych pierwszych należy wymienić: wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma), raka wątrobowo-komórkowego (hepatocarcinoma), mięsaka prądkowo-komórkowego i chłoniaki tworzące guzy o różnej wielkości [2,3]. Wątroba jest narządem, w którym występują przerzuty. Dotyczy to pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma) i guzem Wilmsa (nephroblastoma) [1].

Wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma) jest najczęstszym guzem złośliwym wątroby u dzieci. Chemioterapia ma istotne znaczenie, ponieważ zmniejszając masę guza umożliwia

leczenie chirurgiczne (całkowitą resekcją guza). Wskazania do przeszczepienia są w tej jednostce chorobowej ograniczone. W nowoczesnej chemioterapii stosowane jest tzw. system PLADO (cisPLAtyna + DOksorubicyna). Do stosunkowo rzadkich objawów ubocznych zastosowania cisplatyny zalicza się podwyższenie aktywności aminotransferaz lub/i fosfatazy zasadowej [1,4,5].

Rak wątrobowokomórkowy na ogół współistnieje z pozapalną marskością wątroby (w 60–85% przypadków jest to marskość na tle wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C). Najczęstszymi objawami klinicznymi tego nowotworu jest powiększenie wątroby i ból w nadbrzuszu. Żółtaczkę obserwuje się u ok. 10% pacjentów. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych są zwykle następstwem marskości wątroby. Ze względu na fakt częstego występowania mnogich zmian rozrostowych w marskiej wątrobie, możliwość radykalnego leczenia jest ograniczona. Przy pojedynczych zmianach, po wykluczeniu wszystkimi dostępnymi metodami rozsiewu pozawątrobowego, możliwe jest leczenie przeszczepieniem wątroby, najczęściej połączone z chemioterapią. Objawy niepożądane leczenia chemicznego dotyczą głównie układu krwiotwórczego (leukopenia, trombocytopenia i anemia stwierdzana w 22–29% przypadków). Hepatotoksyczność zastosowanej chemioterapii stwierdza się stosunkowo rzadko i jest ona przejściowa [1,5].

Trzeba pamiętać, że zarówno choroba nowotworowa pogarsza przebieg wirusowego zapalenia wątroby, jak również



wirusowe zapalenie wątroby utrudnia leczenie choroby nowotworowej [6–10]. Leczenie choroby nowotworowej u chorego z wieloletnim, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby np. metotreksatem, obarczone jest zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej lub nawet piorunującej niewydolności wątroby.

Chłoniaki niezłośliwe umiejscowione w jamie brzusznej (węzły chłonne, przewód pokarmowy, głównie okolica krętniczokątnicza, wyrostek robaczkowy, jelito grube wstępujące) mogą powodować powiększenie wątroby i śledziony, z wystąpieniem żółtaczki zastoinowej. Zarówno w przypadku choroby Hodgkina jak i chłoniaków niezłośliwych należy zawsze wykluczyć inne możliwe przyczyny żółtaczki [1,5].

U dzieci z ziarnicą złośliwą (choroba Hodgkina) wątroba jest zajęta u około 2% pacjentów i u części pacjentów spotyka się liczne, różnej wielkości guzki w mięszu wątroby. Potwierdzeniem zajęcia wątroby przez proces chorobowy jest stwierdzenie w badaniu histopatologicznym komórek Reed-Sternberga. Stwierdzenie zmian niespecyficznych, które są dość częste, nie stanowią o zajęciu wątroby przez proces nowotworowy. Żółtaczka najczęściej spowodowana jest zajęciem węzłów chłonnych wnęki i ich uciskiem na drogi żółciowe. Pojawienie się żółtaczki u pacjenta z ziarnicą złośliwą jest złym objawem rokowniczym, świadczącym o dużym zaawansowaniu choroby. Nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby, nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistego zajęcia tego narządu [5].

Do łagodnych zmian rozrostowych o charakterze guzowatym, spotykanych w wątrobie należą naczylniaki (*hemangioma*), guzy pochodzenia naczyniowego (*hemangioendotelioma*), rzadko spotykane rzekomonowotworowe zaburzenie rozwojowe (*hamartoma*), a także hyperplazja ogniskowo-guzkowa (ang. focal nodular hyperplasia – FNH) i torbielowatość wątroby [3,11].

Naczylniaki wątroby są najczęstszymi guzami łagodnymi wątroby, stwierdzanymi w 38% badań autopsyjnych. U dzieci mają odmienną budowę niż u dorosłych i mogą prowadzić do powstania zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (zwłaszcza tzw. naczylniaki olbrzymie). U dorosłych najczęstsze są naczylniaki jamiste, kilkanaście procent z nich to naczylniaki mnogie, stwierdzane częściej u młodych kobiet [1,5].

Najczęstszym objawem naczylniaka wątroby są bóle brzucha z powiększeniem jego obwodu (u 53% chorych). U części pacjentów stwierdza się podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej i stężenia bilirubiny. U części pacjentów współistnieją naczylniaki skóry. Samoistne pęknięcie naczylniaka należy do kazuistyki. Najgroźniejszym powikłaniem szybko rosnących naczylniaków wątroby jest niewydolność krążenia. Wówczas jedynym skutecznym leczeniem może okazać się wykonanie przeszczepienia wątroby.

W terapii naczylniaków wątroby stosowano wiele różnych metod leczenia, w tym między innymi kortykosterydy, interferon alfa, chemioterapie, przeciwciała anty-VEGF embolizację naczylniaka oraz przeszczepienie wątroby w naczylniakach uogólnionych, prowadzących do niewydolności krążenia (3, 3a).

Hyperplazja ogniskowo-guzkowa (FNH) jest łagodnym i coraz częściej rozpoznawanym nienowotworowym guzem wątroby. FNH występuje w każdym wieku i u obu płci, ale głów-

nie narażone są kobiety w 3, 4 i 5 dekadzie życia (80–90% udokumentowanych przypadków). W 76% przypadków FNH rozwija się jako pojedynczy guzek, najczęściej w prawym płacie wątroby. U 20,8% chorych występuje pod postacią 2 do 5 guzków w tym samym płacie lub w obu płatach, a w 3% przypadków ma postać 15–30 drobnych guzków o tej samej morfologii, rozproszonych w całej wątrobie. Guzki mogą osiągać rozmiary od 1 mm do 19 cm. Najczęściej jednak jest to zmiana o charakterze pojedynczym, o średnicy poniżej 5 cm, nie powodująca objawów możliwych do wykrycia w badaniu przedmiotowym. U większości pacjentów biochemiczne parametry wątrobowe, takie jak aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny, pozostają w normie. Jeżeli stwierdza się ich odchylenie od normy, to są one niewielkie. Stężenie alfa-fetoproteiny jest prawidłowe [11].

Wystąpienie toksycznych, związanych z zastosowanymi lekami, zmian w wątrobie uzależnione jest od wielu czynników. Istotną rolę odgrywa tu wiek osoby leczonej, płeć (np. u mężczyzn stwierdza się większą wrażliwość na azathioprynę), przewlekłe uszkodzenie wątroby (np. stłuszczenie wątroby), stan odżywienia (niedożywienie, otyłość), równowaga hormonalna, rodzaj zastosowanego w przeszłości i aktualnie leczenia (zwłaszcza chemioterapia, radioterapia, żywienie pozajelitowe), współistniejące choroby infekcyjne (zakażenie wirusami hepatotropowymi, najczęściej wirusami wirusowego zapalenia wątroby typu B i C; niehepatotropowymi, jak wirus cytomegalii (CMV), wirus Ebstein-Barr (EBV) oraz wieloma innymi), czy też wpływ tzw. toksycznych czynników środowiskowych (1,5,-13).

Należy też brać pod uwagę osobniczą wrażliwość na działanie danego leku, zależną od czynników genetycznych, zwłaszcza związanych z cytochromem P-450 (CYP 2D6 i CYP 2C19) lub niedoborem syntetazy glutathionu.

Wśród 10297 dzieci hospitalizowanych w USA, u 2% zanotowano reakcje polekowe. Najczęściej objawy uszkodzenia wątroby obserwowano po fenobarbitalu, aspirynie, fenytoinie, sulfonamidach, ampicylinie (właściwości hepatotoksyczne wykazuje zwłaszcza dodanie do ampicyliny kwasu klawulanowego). Zwraca się również uwagę na hepatotoksyczne działanie ziół, ekstazy, chloropromazyny, azathiopryny, sulfasalazyny (częstość objawów hepatotoksycznych oceniana jest nawet na 1:1000). U 725 dzieci z chorobą nowotworową reakcje polekowe obserwowano aż u 22% z nich [12].

Leki hepatotoksyczne mogą działać na różne komórki wątroby, powodując różnorodne zmiany patomorfologiczne [1,5]:

- uszkodzenia hepatocytów, prowadzące do wystąpienia ostrego zapalenia wątroby, zapalenia ziarniniakowego, izolowanego stłuszczenia wątroby, zmian zapalnych, fosfolipidozy lub cholestazy, z doprowadzeniem do przebudowy marskiej narządu;
- uszkodzenia cholangiocytoz, z rozwojem ostrego i przewlekłego zapalenia dróg żółciowych lub stwardniającego zapalenia dróg żółciowych;
- uszkodzenia komórek endotelialnych z rozwojem zrostowego zapalenia żył (veno-occlusive disease) i zespołu Budda-Chiariego;
- uszkodzenia komórek Ito co może sprzyjać włóknieniu okołozatokowemu wątroby.

Pomiędzy tymi postaciami uszkodzeń wątroby istnieją formy pośrednie. Leki onkologiczne należą w większości do substancji

potencjalnie hepatotoksycznych, toteż leczony nimi pacjent wymaga stałego nadzoru i monitorowania czynności wątroby.

Do przesiewowych wskaźników uszkodzenia wątroby zalicza się:

- wskaźniki cholestazy: podwyższone stężenie bilirubiny i kwasów żółciowych, aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy zasadowej;
- wskaźniki martwicy komórki wątrobowej: podwyższona aktywność aminotransferaz: alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT);
- wskaźniki zaburzenia czynności syntetycznej wątroby: zaburzone parametry krzepnięcia, obniżone stężenie białka całkowitego i albumin.

W zależności od możliwości laboratoryjnych diagnostykę chorób wątroby można poszerzyć o rzadziej stosowane testy. Ostatnio coraz częściej w ocenie czynności wątroby stosuje się testy oddechowe przy użyciu analizatora zawartości izotopu węgla C¹³.

Należy pamiętać, że biochemiczne testy diagnostyczne, stosowane w celu wykrycia uszkodzenia wątroby są jedynie badaniami pomocniczymi. Mają one na celu określenie stanu czynnościowego poszczególnych struktur komórkowych wątroby oraz stopnia i dynamiki uszkodzenia narządu. Są one jednak tylko uzupełnieniem szczegółowo i wnikliwie zebranych wywiadów lekarskich i prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki różnicowej.

Jest oczywiste, że u chorych onkologicznych uszkodzenie wątroby może być związane ze stosowanymi w terapii przeciwnowotworowymi lekami. Należy jednak zawsze rozważyć współistnienie innych czynników uszkadzających. U chorych onkologicznych wielokrotnie dochodzi do zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych związanych z naruszeniem ciągłości skóry, toteż należy liczyć się z zakażeniem wirusami wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Związane z chorobą podstawową i prowadzonym leczeniem cytostatykami zaburzenia odporności oraz konieczność przetaczenia preparatów krwi zwiększają szansę zakażenia CMV, EBV czy też wirusem Herpes. Należy wreszcie liczyć się z faktem występowania niewykrytych wcześniej patologii wątroby, takich jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub stwardniające zapalenie wątroby, choroby spichrzeniowe czy choroba Wilsona [7–13].

Dlatego w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wskaźników czynności wątroby, także u chorego leczonego z powodu choroby nowotworowej może zaistnieć konieczność przeprowadzenia pełnej diagnostyki różnicowej.

Do leków, stosowanych w terapii onkologicznej, które często wywołują bezobjawowe podwyższenie aktywności aminotransferaz, należą pochodne nitromocznika, 6-merkaptopuryna, arabinozyd cytozyny, cisplatyna i dakarbazyna. Należy także wymienić tutaj cyklofosfamid, ale stopień jego hepatotoksyczności jest zależny od dawki [1,5,14–16].

Stosunkowo rzadko podwyższenie aktywności aminotransferaz oraz inne objawy biochemiczne uszkodzenia wątroby wywołują alkaloidy Vinca, adriamycyna i daktynomycyna. Ostatni z wymienionych leków może cechować się bardzo wysoką hepatotoksycznością. Stosowanie daktynomycyny u chorych poddawanych radioterapii może zwiększać toksyczność leku.

Wykazano, że łączenie adriamycyny z 6-merkaptopuryną nasila hepatotoksyczność 6-merkaptopuryny [14].

Ciężkie uszkodzenie wątroby może być spowodowane stosowaniem L-asparaginazy. Po podaniu tego leku opisywano wystąpienie masywnego stłuszczenia wątroby, martwicy komórek wątrobowych lub włóknienia. Zwykle jednak objawy uszkodzenia wątroby ustępują po zaprzestaniu podawania L-asparaginazy (1,5).

Choroba zarostowo-zakrzepowa żył wątrobowych, nazywana inaczej chorobą wenookluzyjną (ang. veno-occlusive disease), w której dochodzi do stopniowego zarostania żył wątrobowych, jest również opisywana po zastosowaniu leków przeciwnowotworowych [15–19]. W patogenezie choroby wenookluzyjnej bierze udział aktywacja układu krzepnięcia w sinusoidach wątroby, związana z uszkodzeniem komórek nabłonka. Choroba objawia się znacznym powiększeniem i twardością wątroby, wodobrzuszem, nieuzasadnionym przyrostem masy ciała, żółtaczką. Towarzyszy temu mierne podwyższenie aktywności aminotransferaz. Tioguanina, antymetabolit zasad purynowych jest klasycznym lekiem, który może wywołać zakrzepicę żył wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby oraz żółtaczkę. U większości pacjentów objawy przemijają po zaprzestaniu leczenia, u nielicznych jednak dochodzi do włóknienia, a następnie marskości wątroby. Niektóre inne leki przeciwnowotworowe, podawane równolegle z tioguaniną, mogą zwiększać jej toksyczność.

Zakrzepica żył wątrobowych może również wystąpić po stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych, takich jak arabinozyd cytozyny, busulfan, dakarbazyna (DTIC), karmustyna (BCNU) i to zarówno po zastosowaniu tych leków w dawkach wysokich, jak też konwencjonalnych [19–21].

Choroba wenookluzyjna z zarostaniem żył wątrobowych, stosunkowo często występuje po allogenicznym przeszczepieniu szpiku. W tym przypadku nadal dyskusyjne pozostaje, czy jest ona konsekwencją chemioterapii stosowanej w czasie przygotowywania biorcy do przeszczepienia (tzw. conditioning), w czasie której otrzymuje on powtarzane kursy leków alkilujących (cyklofosfamid, busulfan) z innymi środkami immunosupresyjnymi lub napromieniowaniem całego ciała, czy też związane jest z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease – GVHD). Już samo napromieniowanie może powodować chorobę wenookluzyjną. Wynika to prawdopodobnie z większej czułości komórek śródbłonka zatok wątrobowych niż hepatocyty na napromieniowanie. Ryzyko rozwoju choroby wenookluzyjnej jest większe przy łącznym stosowaniu napromieniowania i chemioterapii i może wystąpić wcześniej niż po oddzielnym stosowaniu napromieniowania lub chemioterapii [15–21].

U chorych przygotowywanych do przeszczepienia szpiku, równoległe z mielotoksycznymi lekami alkilującymi (cyklofosfamid, busulfan) prowadzi się profilaktykę GVHD. Wykazano, że łączne podawanie metotreksatu i cyklosporyny częściej prowadzi do wystąpienia choroby wenookluzyjnej i żółtaczki niż zastosowanie metylprednizolonu z cyklosporyną [15–17].

Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby u chorych, którzy są przygotowywani do przeszczepienia szpiku lekami cytostатыcznymi jest większe u tych, którzy wcześniej przeżyli wirusowe zapalenie wątroby.



Dakarbazyna może również prowadzić do wystąpienia choroby wenookluzyjnej, prawdopodobnie poprzez produkcję toksycznych metabolitów, które uszkadzają komórki śródbłonna. Istnieją doniesienia, że glutation może zapobiegać tego rodzaju toksyczności [5].

Po irynotekaniu (inhibitor topoizomazy I) i oksaliplatinie obserwowano rozwój NASH (ang. non-alkoholic steatohepatitis – niealkoholowego stłuszczenia wątroby), zwłaszcza u pacjentów z nadwagą [22,23].

Do jednych z groźniejszych powikłań leczenia onkologicznego należą zakażenie grzybicze [24]. Spośród 2021 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych chemioterapią odnotowano 43 (2,1%) zgony z powodu posocznicy, w tym u 9 pacjentów (21%) z powodu zakażenia grzybiczego (w 6 przypadkach stwierdzono zakażenie *Aspergillus*). U 7 dzieci w przebiegu zakażenia grzybiczego obserwowano objawy niewydolności wątroby, hemolityczny zespół mocznicowy i ostrą niewydolność nerek.

W przypadku stwierdzenia objawów upośledzenia czynności wątroby i wysunięcia podejrzenia toksycznego, polekowego działania należy w pierwszym rzędzie odstawić potencjalnie hepatotoksyczny lek. Ostatnio sugerowane jest korzystne zastosowanie N-acetylocysteiny (nie tylko w zatruciu acetaminofenem) ze względu na poprawę ukrwienia tkanek. Istnieje zgodność opinii, że kortykosterydy powinny być stosowane jedynie u chorych z zaburzeniami wielonarządowymi.

Staranna ocena oraz działania zmierzające do poprawy stanu odżywienia mają na celu polepszenie jakości życia dzieci z chorobą nowotworową. Zwykle zaleca się żywienie standardowe zgodne z zapotrzebowaniem odpowiednim dla wieku. Jedynie w stanie niedożywienia wynikającego z choroby nowotworowej lub trudności przyjmowania pokarmów (np. *mucositis*) zalecane jest stosowanie diet polimerycznych, hipoaergicznym itd. oraz niestandardowych sposobów

podawania pożywienia (sonda, PEG) w ostateczności żywienia pozajelitowego (stosowanie TPN może być czynnikiem sprzyjającym cholestazie).

Natomiast w profilaktyce nawrotów choroby nowotworowej powinno się stosować dietę uwzględniającą antyoksydanty oraz węglowodany o niskim indeksie glikemicznym [25]. U dzieci z chorobą nowotworową i przewlekłą cholestazą wskazana jest doustna suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E, K). Istnieją doniesienia o skutecznym działaniu kwasu ursodezoksycholowego (UDCA) i antyoksydantów (np. witaminy E) w zapobieganiu toksycznemu działaniu leków przeciwnowotworowych.

W profilaktyce zakażeń wirusowych u dzieci z chorobą nowotworową jest istotne, aby jeszcze przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej skontrolować poziom przeciwciał anti-HBs i w przypadku stwierdzenia ich niskiego miana podać dawkę przypominającą szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Istnieje hipoteza, że wzrost guzów nowotworowych zależy od wytworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych. Hipoteza ta stała się podstawą terapii antyangiogennej [26]. Aktualnie w różnych fazach badań klinicznych znajduje się ponad 70 różnych czynników antyangiogennych. Pomimo aktualnych trudności w ocenie aktywności inhibitorów angiogenezy jako leków przeciwnowotworowych oraz niskiej skuteczności stosowanych obecnie czynników antyangiogennych w leczeniu zaawansowanych stadiów nowotworów wydaje się, że może to być strategia leczenia w przyszłości, zwłaszcza jako element wspomagający terapię klasyczną: radioterapię, chemioterapię oraz immunoterapię. Należy mieć nadzieję na nowe rozwiązania np. antyangiogenną terapię genową. Dotychczasowe wyniki badań przedklinicznych wskazują na dużą skuteczność nowych metod leczenia. Brak jest informacji na temat wpływu tego rodzaju terapii na czynność wątroby.

Piśmiennictwo:

1. King PD, Perry MC: Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents. W "The chemotherapy source book. III wyd. M. C. Perry, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2001; 40: 483-93
2. Anavi BL, Moundijev IN, Stoyanova AA i wsp: A case of undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: fine needle aspiration cytology by one cell type. *Folia Med Plovdiv*, 2001; 43: 53-58
3. Chen CC, Kong MS, Yang CP, Hung JJ: Hepatic hemangioendothelioma in children: analysis of thirteen cases. *Acta Paediatr*, 2003; 44: 8-13
4. Perilongo G, Shaffard E, Maibach R i wsp: Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of International Society of Paediatric Oncology - SIOPEL2. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 411-21
5. Lanzkowsky P: Manual of Pediatric hematology and oncology, second edition. Wyd. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo, 1995; 26: 577-661
6. Dieteric HDT i wsp: Once weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 2491
7. El-Sayed MH, Mohamed MM, Karim A i wsp: Severe liver disease is caused by HBV rather than HCV in children with hematological malignancies. *Hematol J*, 2003; 4: 321-27
8. Leung N: HBV and liver cancer. *Med J Malaysia*, 2005; 60: 63-66
9. Randall RJ: Hepatitis C virus infection and long-term survivors of childhood cancer: issues for the pediatric oncology nurse. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2001; 18: 4-15
10. Strzelczyk J, Białkowska J, Loba J, Jabłkowi M: Rapid growth of liver hemangioma following interferon treatment, for hepatitis C in a young woman. *Hepatogastroenterology*, 2004; 51: 1151-53
11. Jankowska I, Pawłowska J, Dzik E, Kościęszka A i wsp: Ogniskowa hiperplazja guzkowa wątroby. *Med Sci Rev Hepatologia*, 2006; 88-92
12. de Abajo FJ, Montero D, Madeerra M, Garcia Rodriguez LA: Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin. Pharmacol*, 2004; 58: 71-80
13. Panis B, Wong DR, Hooymans PM i wsp: Recurrent toxic hepatitis in a Caucasian girl related to the use of Shou-wu-pian, a Chinese herbal preparation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 41: 256-58
14. Evans WE, Han YY, Coutre S i wsp: Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2293-301
15. Essell JH, Thompson JM, Harman GS i wsp: Marked increase in venoocclusive disease of the liver associated with methotrexate use for the graft versus host disease prophylaxis in patients receiving busulfan/cyclophosphamide. *Blood*, 1992; 79: 2784-88
16. Zander A, Berger C, Kroger N i wsp: High dose chemotherapy with busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Clin. Cancer Research*; 1997; 3: 2671-75
17. Lee JH, Lee KH, Choi SJ i wsp: Venooclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 26: 657-62

18. Srivaslava A, Poonkuzhali B, Shaji RV i wsp: Glutathione S-transferase M1 polymorphism; a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood*, 2004; 104: 1574–77
19. Thornley I, Lebnann LE, Sung L i wsp: A multiagent strategy to decrease regimen-related toxicity in children undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2004; 10: 635–44
20. Reni M, Paucci MG, Bonetto E i wsp: Savage chemotherapy with mitomycin, docetaxel and irinotecan (MDI regimen) in metastatic pancreatic adenocarcinoma; a phase I and II trial. *Cancer Invest*, 2004; 22: 688–96
21. Ritchie DS, Szer J, Roberts AW i wsp: A phase I dose – escalation study of etoposide continuous infusion added to busulpan/ cyclophosphamide as conditioning prior to autologous or allogenic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002; 30: 645–50
22. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW i wsp: Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Col Surg*, 2005; 200: 845–53
23. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW i wsp: Chemotherapy-related steatohepatitis: proceed with caution. *Gastroenterology*, 2005; 129: 2114–22
24. Grigull L, Beier R, Schrauder A i wsp: Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses*, 2003; 46: 441–44
25. Ciok J, Dolna A: Indeks glikemiczny a choroby nowotworowe. *Współczesna Onkologia*, 2005; 9: 183–85
26. Olbryt M, Szala S: Białkowe inhibitory angiogenezy w terapii nowotworów. *Współczesna Onkologia*, 2005; 9(2): 48–53

