

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Systemová a zánětlivá imunitní odpověď při léčbě nádorových onemocnění

Petra Holečková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Klinická onkologie a radioterapie

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor:

MUDr. Petra Holečková, MBA, Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce

Školitel:

Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph. D., Onkologická klinika FN Olomouc a Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Oponenti:

prof. MUDr. Jan Plzák, Ph. D., Klinika otorhinolaryngologie FN Motol a 2. LF UK Praha

prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc., Onkologická klinika FN Olomouc

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Klinická onkologie a radioterapie 12. 12. 2014 od h.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph. D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie

Obsah

Abstrakt v českém jazyce.....	4
Abstrakt v anglickém jazyce.....	5
Úvod.....	6
Cíl práce.....	6
Soubory pacientů, statistická analýza.....	6
Laboratorní metodika.....	10
Soubor č. 1 - Neopterin a toxicita radioterapie.....	10
Výsledky.....	10
Diskuze.....	10
Soubor č. 2 - Neopterin, retinol a α - tokoferol jako prognostický faktor u ORL karcinomů	11
Výsledky.....	11
Diskuze.....	12
Závěr.....	13
Seznam literatury.....	14
Přehled publikační činnosti.....	26

Abstrakt

Systémová a zánětlivá imunitní odpověď při léčbě nádorových onemocnění

Imunitní a zánětlivá odpověď je organizmem rozvíjena při každém vnitřním či vnějším inzultu, proto hraje významnou úlohu také při vzniku, růstu a terapii karcinomů. Neméně důležitým mechanismem je oxidační stres. Snížená hladina vitamínu E a A koreluje se zvýšenou hladinou markerů systémového zánětu u pokročilých karcinomů a je špatným prognostickým faktorem. Neopterin je produkován z guanosin – trifosfátu aktivovanými makrofágy v reakci katalyzované GTP – cyklohydrolázou I a je jedním z biomarkerů imunitní odpovědi a reprezentuje molekulu asociovanou s antioxidační rovnováhou. Jeho vysoká koncentrace je asociována se špatnou prognózou maligního onemocnění

Karcinomy ORL oblasti jsou relativně časté nádory s vysokou mortalitou. V jejich léčbě jsou uplatňovány multimodální přístupy. Tato intenzivní léčba indukuje řadu specifických akutních i pozdních nežádoucích účinků, které zhoršují kvalitu života nejen v průběhu léčby, ale i po ní.

Poznatky o neopterinu, retinolu a α - tokoferolu u pacientů s karcinomem ORL oblasti jsou velmi omezené.

U nemocných s karcinomy ORL oblasti byl měřen neopterin v moči, retinol a α - tokoferol v séru pomocí HPLC.

Vysoká hladina neopterinu v moči a nízká hladina retinolu v séru predikovala špatnou prognózu onemocnění, zatímco nízká hladina α - tokoferolu měla hraniční statistickou signifikanci.

Koncentrace neopterinu v moči v průběhu zevní radioterapie u pacientů s karcinomy hlavy a krku se zvyšuje a může predikovat radioterapií indukovanou toxicitu. Vzestup koncentrace neopterinu nastal až v pozdních fázích radioterapie.

Neopterin, retinol i α - tokoferolu by měly být u karcinomů ORL oblasti dále studovány jako možné prognostické i prediktivní biomarkery.

Abstract

Systemic inflammatory and immune response in the treatment of tumor diseases

Immune and inflammatory responses are induced by inner and external insults and play an important role in formation, growth and treatment of cancers. The same importance has oxidative stress. Low level of vitamin A or E correlates with high level of biomarkers of systemic inflammation in advanced carcinoma. Neopterin, produced from guanosine triphosphate (GTP) by activated macrophages in reaction catalyzed by GTP – cyclohydrolase I, represents another molecule associated with antioxidant balance and systemic immune response. Its high concentration is associated with poor prognosis of malignant diseases.

Head and neck carcinomas are common tumors with relatively high mortality rate. The therapy of head and neck carcinomas usually involves multimodality treatment strategy. This intensive treatment induced specific acute and late toxicity which worsens quality of life during and after the treatment. However reports on neopterin in patients with head and neck carcinomas are less numerous.

Urinary neopterin, serum retinol and α - tocopherol determined with HPLC in patients with head and neck carcinomas..

High level of urinary neopterin and low level of serum retinol are associated with poor prognosis, while low level of α - tocopherol was of borderline significance.

Level of urinary neopterin in patients with head and neck carcinoma during the course of external beam radiotherapy was increased and can predict radiotherapy induced toxicity. Increase of urinary neopterin was evident late during the course of treatment.

Neopterin, retinol and α - tocopherol could be studied in head and neck carcinomas as a potential prognostic and predictive biomarkers.

Úvod

Systémová zánětlivá odpověď i oxidační stres hrají důležitou roli při vzniku maligních onemocnění, ale také je provází různými stádii v různé intenzitě. Snížená hladina vitamínu E a A koreluje se zvýšenou hladinou markerů systémového zánětu u pokročilých karcinomů a je špatným prognostickým faktorem.

Nádory ORL oblasti jsou relativně častým maligním onemocněním a tvoří poměrně heterogenní skupinu onemocnění. Většina z nich je diagnostikována v lokálně či lokoregionálně pokročilém stadiu. Při jejich léčbě jsou využívány multimodální léčebné přístupy. V posledních letech došlo k intenzifikaci léčebných postupů používaných u těchto nádorů. To s sebou přináší větší riziko vzniku nežádoucích efektů, zhoršení a prodloužení jejich výskytu. Bez dobré podpůrné léčby by nebylo možné tyto intenzifikované režimy používat. Přestože je podpůrná léčba plně využívána, jsou to právě nežádoucí účinky, které limitují onkologickou léčbu. V dnešní době však stále neexistují specifické markery či prediktivní faktory, pomocí nichž by bylo možné předpovědět závažnost a tíži nežádoucích účinků zvoleného terapeutického postupu při onemocnění nádorem ORL oblasti.

Objev jednoduše stanovitelného a přitom objektivně měřitelného prediktivního, popřípadě prognostického biomarkeru by usnadnil výběr terapeutických modalit a jejich kombinací podle tolerance léčby pacientem, podle možné účinnosti léčby a podle prognózy onemocnění.

Cíl práce

V práci byly vytyčeny dva primární cíle: Zhodnotit, zda koncentrace neopterinu v moči může predikovat rozvoj akutní toxicity onkologické léčby karcinomů hlavy a krku. Vzorky moči byly odebírány sériově denně po celou dobu radioterapie.

Studovat prognostický význam hladiny neopterinu, hladiny retinolu a α - tokoferolu před zahájením léčby karcinomů hlavy a krku.

Sekundárním cílem bylo evaluovat správnost denního provádění odběrů a jejich uskladnění po edukaci pacientů a to nejen v prostředí zdravotnického zařízení.

Soubory pacientů, statistická analýza

Vstupní kritéria zařazení do studie pro oba soubory: karcinom ORL oblasti, neresekovaný, povolena byla extirpace krčních uzlin, stádium II-IVB, nepřítomnost vzdálených metastáz, nepřítomnost sekundárního primárního nádoru, uspokojivé laboratorní parametry, PS dle WHO

0-2, věk nad 18 let, předpokládané dodržení léčebného režimu, předpokládaná compliance odběrů požadovaných ve studii, souhlas s provedením onkologické léčby, písemný a podepsaný souhlas se vstupem do studie.

Léčba neresekovaného ORL nádoru v souborech: Definitivní kombinovaná léčba – chemoradioterapie nebo bioradioterapie. Radioterapie je v tomto léčebném režimu hlavní léčebnou modalitou.

Zevní radioterapie: *Technika ozáření:* 3D nebo IMRT, do celkové ložiskové dávky 70 Gy v normofrakcionaci na lineárním urychlovači Clinac 5-6 MeV.

Chemoterapie: cDDP 40 mg/m² 1 x týdně intravenózně

Cílená biologická léčba: cetuximab (Erbix), 1. nasycovací dávka 400 mg/ m², dále 250 mg/ m² 1x týdně intravenózně.

Podpůrná léčba: zavedena PEG, nutriční podpora. Mucositida, dermatitida, nausea, zvracení a ostatní nežádoucí účinky byly léčeny a ošetřovány podle standardů podpůrné léčby NNB.

Soubor č. 1 - Neopterin a toxicita léčby

Cíl: Zhodnotit vztah mezi hladinou neopterinu a (chemo/bio-)radioterapií léčbou indukovanou toxicitou.

Akutní toxicita radiační léčby: Byla hodnocena denně užitím kritérií RTOG, toxicita systémové léčby užitím kritérií NCI-CTC AE, performance status byl hodnocen podle WHO každý den.

Management odběrů neopterinu: vzorek 5 ml ranní moče odebraný před zahájením léčebného režimu a každý den po dobu radioterapie. *Uskladnění vzorků:* v – 20° C v mrazícím boxu do doby analýzy.

Charakteristika souboru: Denně v průběhu radioterapie byly odebírány vzorky moči 12 pacientům, 8 mužům, 4 ženám, v průměrném věku 55 ± 12 let, s mediánem 54 (31-62) let. Lokalita tumoru: larynx 3 pacienti, orofarynx 5 pacientů, nazofarynx 1 pacient, dutina ústní – 2 pacienti a karcinom neznámého primárního zdroje – 1 pacient. Rozložení stádií: stádium II – 1 pacient, stádium III – 5 pacientů, IVA – 12 pacientů, IVB – 5 pacientů, neurčené stádium – 1 pacient. Kuřáků bylo 10, nekuřáci 2, konzumentů alkoholu 10. Celkem bylo analyzováno 578 jednotlivých vzorků moči. Pacienti byli léčeni zevní radioterapií, v kombinaci s chemoterapií cDDP 1x týdně -7 pacientů, v kombinaci s cetuximabem - 2 pacienti. 3 pacienti měli samostatnou radioterapii. 6 pacientů bylo léčeno IMRT a 6 pacientů 3D technikou. Všichni dokončili léčbu 70 Gy v denní frakcionaci 2 Gy, cDDP (n = 7): 5 a více cyklů bylo aplikováno

6 pacientům. Průměrný počet cyklů byl 5,29 cyklu, medián 6 cyklů (1-7). Cílená biologická léčba – cetuximab (n = 2): Oba pacienti 9 podání cetuximabu.

Statistické zpracování dat: Pro porovnání hodnot hladin neopterinu před léčbou a během léčby byl použit Wilcoxonův párový test. Ke zjištění spojitosti mezi poměrem neopterin/kreatinin v denních odběrech jako nezávislé proměnné a toxicity jako proměnné závislé byl použit model logistické regrese ve zobecněném smíšeném modelu s korelovanými daty.

Soubor č. 2 - Neopterin, retinol a α - tokoferol jako prognostický faktor u ORL karcinomů

Cíl: Vyšetřit a zhodnotit prognostickou signifikanci a změny hladiny neopterinu, retinolu a α -tokoferolu u pacientů s karcinomy hlavy a krku, jejichž hlavní léčebnou modalitou byla radioterapie.

Poléčebné sledování – follow up: Pacienti byli po léčbě sledování první a druhý měsíc, dále pak každé 3 měsíce první dva roky, mezi 3-5 rokem každých šest měsíců a od 5. roku pak každých 12 měsíců - ORL vyšetření a vyšetření onkologem, součástí každé kontroly bylo hodnocení toxicity léčby.

Management studijních odběrů: Neopterin - ze vzorku 5 ml ranní moče odebraného před zahájením celého léčebného režimu. *Podskupina 12 pacientů:* ze vzorku 5 ml ranní moče odebraného před zahájením celého léčebného režimu a pak každý týden po dobu radioterapie. *Uskladnění vzorků:* Vzorky byly uskladněny v – 20° C do doby analýzy.

Retinol a α - tokoferol - ze vzorku 5 ml krve (séra) před zahájením celého terapeutického cyklu. *Podskupina 12 pacientů:* Vyšetření retinolu a α - tokoferolu bylo prováděno ze vzorku 5 ml krve (séra) před zahájením celého léčebného protokolu a pak každý týden v průběhu léčby a týden po léčbě. *Zpracování a uskladnění vzorků krve:* Centrifugace při 1600 × g, 10 minut, ve 4° C, poté bylo sérum odděleno a uskladněno v – 20° C do provedení analýzy.

Charakteristika souboru: Do studie bylo zařazeno celkem 44 pacientů, 30 mužů a 14 žen v průměrném věku 58,6 let, medián věku 58 let. Nejmladšímu pacientovi bylo 31 let a nejstaršímu 71 let. Všichni měli histologicky verifikovaný karcinom, 43 pacientů mělo dlaždicobuněčný nádor, 1 pacient adenoidně cystický karcinom. Grading tumoru: G2 – 21 pacientů, G3 – 9 pacientů, G4 – 1 pacient, neurčený grading Gx – 7 pacientů. Performance status (PS) podle WHO: v PS 0 byl 1 pacient, v PS 1 bylo 31 pacientů, v PS 2 bylo 12 pacientů. Lokalizace primárního nádoru: 10 pacientů mělo karcinom kořene jazyka, 10 pacientů karcinom orofaryngu, 8 pacientů karcinom laryngu, 7 pacientů karcinom nazofaryngu, 3 pacienti karcinom dutiny ústní, 2 karcinom hypofaryngu a 4 pacienti karcinom neznámého primárního

origa po disekci krční lymfadenopatie. Rozložení klinických stádií: 2 pacienti stádium II, 7 pacientů stádium III, 26 pacientů stádium IVA a 7 pacientů IVB. 1 pacient byl ve stadiu IVC a u jednoho nebylo stádium určeno, přesto byli v souboru ponecháni. 39 pacientů byli kuřáci, 39 pacientů konzumenti alkoholu. Nikdo neměl před zahájením studie zavedenu PEG, ale následně byla PEG zavedena 40 pacientům, chirurgická gastrostomie 1 pacientovi, nasogastrická sonda 1 pacientovi a 2 pacienti zůstali bez sondové výživy, měli sipping. 8 pacientů mělo zavedenou tracheostomii před vstupem do studie. Přidružené choroby udávalo 42 pacientů, přičemž nejčastější byla hypertenze a další kardiovaskulární onemocnění a onemocnění cév.

Podskupina souboru: Odběry neopterinu, retinolu i α - tokoferolu byly provedeny v týdenních intervalech u podskupiny 12 pacientů, 8 mužů, 4 žen, v průměrném věku 55 ± 12 let, s mediánem 54 (31-62) let. PS podle WHO: PS 0 - 1, PS 1 - 10 pacientů, PS 2 - 1 pacient. Lokality tumoru: larynx 3 pacienti, orofarynx 5 pacientů, nazofarynx 1 pacient, dutina ústní - 2 pacienti a karcinom neznámého primárního zdroje - 1 pacient. Grading : G 2 - 7 pacientů, G 3- 2 pacienti, neurčený grading Gx - 3 pacienti. Rozložení stádií: stádium II - 1 pacient, stádium III - 5 pacientů, IVA - 12 pacientů, IVB - 5 pacientů, neurčené stádium - 1 pacient, 2 pacienti měli zavedenou tracheostomii před zahájením terapie. Všichni pacienti ($n = 44$) byli léčeni zevní radioterapií, do celkové dávky 70 Gy v normofrakcionaci dokončilo 42 pacientů. IMRT bylo zářeno 28 pacientů, 16 pacientů bylo zářeno technikou 3D. 33 pacientů mělo cDDP 40 mg/ m² 1x týdně, 5 pacientů cetuximab. 6 pacientů mělo samostatnou radioterapii.

Podskupina souboru: ($n = 12$), zevní radioterapii do 70 Gy dokončili všichni pacienti, v kombinaci s chemoterapií cDDP 1x týdně 7 pacientů, v kombinaci s cetuximabem 2 pacienti. 3 pacienti měli samostatnou radioterapii. 6 pacientů bylo léčeno IMRT a 6 pacientů 3D technikou.

Chemoterapie - cDDP ($n = 33$): 5 a více cyklů chemoterapie mělo 21 pacientů. Průměrný počet cyklů byl 4,54, medián 5 cyklů. *Cílená biologická léčba - cetuximab* ($n = 5$): Průměrný počet podání byl 8,2, medián 9 cyklů, rozmezí 6 -9 cyklů. V podskupině pacientů ($n = 12$) 5 a více cyklů cDDP bylo aplikováno 6 pacientům. Průměrný počet cyklů byl 5,29 cyklu. *Cetuximab* ($n = 2$): Oba pacienti měli 9 podání cetuximabu.

Statistické zpracování dat: Měření získaná z odběrů 12 pacientů před a v průběhu léčby byla porovnána pomocí Wilcoxonova párového testu. Korelace mezi odběry před léčbou všech 44 pacientů byla provedena za použití Spearmanova korelačního koeficientu (r_s). Přežití pacientů v závislosti na hodnotách hladin neopterinu v moči, retinolu a α - tokoferolu v séru před léčbou bylo komparováno za použití long - rank testu po dichotomizaci na základě cutoff limits vybraných na podkladě horních mezí normy vybraných z dříve provedených studií - pro

neopterin a z mediánu studijních skupin – pro retinol a α – tokoferol. Statistická signifikace je na hladině $p = 0,05$.

Laboratorní metodika

Neopterin, retinol a α - tokoferol byly stanovovány pomocí HPLC (high performance liquid chromatography, vysokoúčinný chromatografický systém).

Soubor č. 1 - Neopterin a toxicita radioterapie

Výsledky

Trend vzestupu hladiny neopterinu v moči v denních odběrech v průběhu radioterapie je zřejmý, nicméně když byl komparován průměr koncentrací neopterinu s průměrem před léčbou, statistické signifikance bylo dosaženo až v pozdních fázích radioterapie a to v průběhu šestého a sedmého týdne. Mezi změnami v koncentraci neopterinu a změnami v toxicitě byl zjištěn signifikantní vztah. Vzestup koncentrace neopterinu v moči signifikantně ($p \leq 0.01$) predikuje změny v horním GIT, které se pak objevují se zpožděním 6 dní a nausea se zpožděním o 8 dní. Méně vyjádřený nežádoucí efekt ($p < 0,05$) závislý na vzestupu neopterinu je nausea. Nausea se po vzestupu neopterinu objevuje se zpožděním 7, 10, 13 a 14 dní, xerostomie s nulovým zpožděním a toxicita horního GIT se zpožděním 8 a 23 dní. Když byl poměr neopterin/kreatinin zhodnocen jako proměnná s normální distribucí, byly zjištěny vysoce signifikantní ($p \leq 0.01$) změny v parametru nausea, mucositis a performance status závislé na hladině koncentrace neopterinu. Méně vyjádřená byla závislost na koncentraci neopterinu ($p < 0,05$) pro zvracení, mucositidu, kožní toxicitu, xerostomii, laryngeální toxicitu, faryngeální toxicitu, toxicitu horního GIT a bolest.

Zároveň bylo ověřeno, že pacienti jsou schopni dodržet metodiku odběru i uskladnění takto prováděných sériových odběrů ranní moči a to nejen za hospitalizace, ale i doma.

Diskuze

Při denním měření hladin koncentrace neopterinu a denním skórování toxicity byla mezi těmito veličinami nalezena závislost. I přes odchylky je zřetelný trend vzestupu hladin neopterinu při zevní radioterapii, ale statistické signifikance bylo dosaženo až v pozdních fázích radioterapie a to v posledních dvou týdnech. Je zřejmé, že hladiny neopterinu mohou predikovat toxicitu radioterapie. Například zvýšená hladina neopterinu predikuje horní GIT toxicitu s týdenním předstihem. Závislost mezi vzestupem hladin neopterinu a zhoršením toxicity horního GIT bychom mohli vysvětlit zánětlivou odpovědí, která je reakcí na radiační toxicitu a tím, že vyvolání toxicity horního GIT je komplexem patogenetických dějů, který v sobě zahrnuje i

rebound fenomém, což by mohlo vysvětlit týdenní zpoždění v projevu této toxicity. Neopterin v moči byl signifikantně zvýšen také u jiných nežádoucích reakcí a jejich zhoršení – nausea, zvracení, mucositida, faryngeální toxicita, laryngeální toxicita, toxicita horního GIT a performance status. Změny v toxicitě byly za vzestupem koncentrace neopterinu/ kreatininu opožděny od 5 do 24 dnů. Nejvýraznější vztah byl pozorován mezi koncentrací neopterinu a nauseou, mucositidou a stavem pacienta. Vztah mezi systémovou zánětlivou reakcí, jejímž markerem je v této studii neopterin, a těmito nežádoucími účinky by mohl vysvětlit zhoršení stavu pacienta.

Z uvedených dat je možné vyvodit, že interakce mezi systémovým zánětem a toxicitou léčby jsou oboustranné. Zánětlivá imunitní reakce ovlivňuje toxicitu, ale také toxicita ovlivňuje signifikantně změny v hladině neopterinu, coby biomarkeru systémové zánětlivé odpovědi. Zvyšující se produkci neopterinu je možné zaznamenat v krvi či moči pacientů s různými maligními nádory. Zvýšená hladina neopterinu v moči znamenala utlumení některých další důležitých funkcí lymfocytů. Statisticky signifikantně může vzrůst koncentrace neopterinu v moči při podávání cytokinů, při podávání chemoterapie i při aplikaci radioterapie.

Zkušenost s denním měřením hladiny neopterinu v moči předkládá studie, kde byla hladina monitorována u pacientů po transplantaci orgánů a která ukázala, že zvýšení jeho hladiny předznamenává akutní komplikaci. U studovaného vzorku pacientů s pokročilými karcinomy kolorekta byl pokles neopterinu v souvislosti s dosaženou kontrolou onemocnění. Přes tyto dostupné informace jsou zkušenosti s denním měřením hladin neopterinu v moči, coby prediktoru komplikací, velmi limitované a vyžadovaly by další zkoumání, neboť se jedná o velmi zajímavý biomarker imunitní odpovědi organismu.

Soubor č. 2 - Neopterin, retinol a α - tokoferol jako prognostický faktor u ORL karcinomů

Výsledky

Ve studii byly zkoumány laboratorní odběry 44 pacientů s karcinomem ORL oblasti, koncentrace neopterinu v moči byla ($214 \pm 95 \mu\text{mol/ l}$) vyšší než u zdravé populace, retinolu v séru ($1,49 \pm 0,74 \mu\text{mol/ l}$) a α - tokoferolu ($18,20 \pm 7,50 \mu\text{mol/ l}$) nižší než u zdravé populace (Melichar et al., 2006a; Melichar et al., 2010; Reibnegger et al., 1986; Melichar et al., 2006b).

Neopterin: Hladiny neopterinu v moči stejné nebo vyšší než $214 \mu\text{mol/ l}$ kreatininu byly sdruženy s horší prognózou – medián pro přežití byl 7 vs. 21 měsíců, $p 0,046$. Horní mez pro neopterin byla stanovena na základě studií provedených dříve (Melichar et al., 2006a).

Retinol: Hladina sérového retinolu pod 1 $\mu\text{mol/l}$ byla identifikátorem horší prognózy. Medián přežití byl 10 vs. 24 měsíce, $p = 0,005$.

Horní limity normálních hladin koncentrace neopterinu korespondují se zkoumanou skupinou přibližně v horním kvartilu. Rozdíl v přežití závislý na koncentraci retinolu, byl také zřejmý, když byl dolní kvartil vybrán jako jeho hranice místo mediánu. Medián přežití 10 vs. 22 měsíců, $p = 0,01$.

α - tokoferol: hladina v séru pod 19 $\mu\text{mol/l}$ vykazala hraniční signifikanci (medián 10 měsíců vs. nebylo dosaženo, $p = 0,07$). Podobný trend byl zaznamenán, když byl dolní kvartil použit jako hranice místo hodnoty mediánu. Medián přežití 11 měsíců vs. nebylo dosaženo, $p = 0,09$. Po analýze dat všech pacientů, byla pozorována signifikantní korelace mezi sérovým retinolem a α - tokoferolem ($r_s = 0,53$, $p = 0,0002$). Žádná jiná korelace zaznamenána nebyla.

Analýza odběrů podskupiny 12 pacientů: V týdenních intervalech byly odebírány vzorky moče a krve pro analýzu hladin neopterinu, retinolu a α - tokoferolu 12 pacientům.

Retinol: signifikantní byl další pokles v průběhu zevní radioterapie.

α - tokoferol: v séru poklesl pouze mírně v průběhu radioterapie a tento pokles nedosáhl statistické signifikance.

Neopterin: vzestup dosáhl statistické signifikance pouze v posledních dvou vizitách

Diskuze

Výrazně snížená koncentrace sérového retinolu a α - tokoferolu a vysoká hladina neopterinu v moči zjištěná v této studii u pacientů s karcinomy hlavy a krku v porovnání s normálními hladinami zavedenými v předchozích studiích odrážejí jak přítomnost malignity, tak komorbidit a malnutrice, které tento typ nádorů doprovázejí. Zkoumané parametry klesaly i v průběhu radioterapie. Koncentrace sérového retinolu kontinuálně klesala, zatímco statistická signifikance vzestupu neopterinu v moči byla zřejmá pouze v pozdních fázích radioterapie. Pokles α -tokoferolu, který nedosáhl statistické signifikance, může být však způsoben limitovaným počtem pacientů ve studijním souboru. Vzestup neopterinu v moči byl popsán již u ozáření karcinomu čípku děložního a vzestup hladiny neopterinu byl popsán po systémovém podání různých cytokinů i po aplikaci chemoterapie. Toto je však první studie dokládající vzestup neopterinu v moči pacientů s karcinomem ORL oblasti. Neopterin je derivován z aktivovaných makrofágů a dendritických buněk. Výsledky této studie mohou znamenat, že makrofágy i dendritické buňky mohou být dále aktivovány léčbou a to i v případě, když je hladina neopterinu vysoká. Reference o neopterinu u ORL karcinomů jsou velmi řídké. Aplikace chemoterapie i radioterapie vedou k oxidačnímu stresu, který může vyútit ve snížení

hladin cirkulujících antioxidantů a způsobit vzestup molekul spojených se zánětlivou odpovědí. Koncentrace α - tokoferolu a retinolu jsou signifikantně sníženy u pacientů s pokročilým karcinomem hlavy a krku, tento pokles koreluje se systémovou zánětlivou odpovědí. Pokles koncentrace α - tokoferolu byl doložen při aplikaci systémové chemoterapie. V této studii pozorovaný pokles retinolu může být způsoben jak radioterapií, tak systémovou léčbou, ale i malnutricí, která se u pacientů s karcinomy hlavy a krku objevuje. Změny v koncentraci cirkulujícího retinolu a α - tokoferolu by mohly mít velký význam pro pacienty s karcinomy hlavy a krku, kteří jsou léčeni zevním zářením. Podání karotenoidů nebo tokoferolu ve studii redukovalo vedlejší účinky způsobené radioterapií, ale nelze vyloučit zvýšený výskyt rekurencí a snížené přežívání. Zdá se tedy, že nízká i vysoká koncentrace mohou mít negativní dopad na přežití. Nízká sérová hladina retinolu je asociovaná se systémovou zánětlivou odpovědí, která znamená špatnou prognózu mnoha maligních onemocnění. Koncentrace antioxidantů mohou ovlivňovat efektivitu radioterapie.

7. Závěr

Objektivně měřitelné parametry, které by bylo možné použít jako prognostické či prediktivní faktory, by zjednodušily výběr pacientů do léčebných skupin podle účinnosti léčby i podle jejího dopadu na kvalitu života pacienta. Zkvalitněním výběru pacientů by byl zajištěn individuální přístup k pacientovi i jeho léčbě, což by s sebou přineslo i ekonomický profit. Cílem této práce bylo, přinést poznatky o možných nových prognostických a prediktivních markerech – neopterinu, α -tokoferolu a retinolu a to u ORL nádorů, u kterých je o těchto molekulách poznatků velmi málo. Lze konstatovat, že v průběhu zevní radioterapie karcinomů ORL oblasti hladina neopterinu vzrůstá. S největší pravděpodobností dochází ke vzájemnému ovlivňování koncentrace neopterinu v moči a toxicity indukované radioterapií a nejspíše se jedná o oboustranný proces, ve kterém svou úlohu může hrát i rebound fenomen. Koncentrace neopterinu v moči v průběhu zevní radioterapie u pacientů s karcinomy hlavy a krku se zvyšuje a může predikovat radioterapií indukovanou toxicitu. Pokles retinolu v séru a vzestup neopterinu v moči v průběhu zevní radioterapie může znamenat špatnou prognózu pacientů.

Seznam literatury

1. ADELSTEIN DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA, An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer., *J Clin Oncol*, 2003, Jan 1;21(1):92-8.
2. AFQIR S, Ismaili N, Errihani H. Concurrent chemoradiotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma: Current status. *J Can Res Ther* 2009;5:3-7
3. AHLBERG A, Engström T, Nikolaidis P, Gunnarsson K, Johansson H, Sharp L, Laurell G, Early self-care rehabilitation of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2011 May;131(5):552-61.
4. ALICANDRI-CIUFELLI M, Bonali M, Piccinini LM, Ghidini A, Cunsolo EM, Maiorana A, Presutti L, Conte PF, Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, DOI 10.1007/s00405-012-2317-8
5. ALLEN AM, Tishler RB, Commentary: IMRT for Head and Neck Cancer: Many Chapters Left to Write, 565, *The Oncologist*, 2007, 12:565-568. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-565, [cit. 27.5.2014], <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/5/565.full.pdf>
6. AL-SARRAF M, Pajak TF, Marcial VA., Mowry P, Cooper JS, Stetz J, Ensley JF, Velez-Garcia E, Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: An RTOG study. *Cancer*, 59, 1987, 2, 259-265.
7. AL-SARRAF, M., LeBlanc, M., Giri, P., G., et al., Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients (Pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC). Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20, 227a.
8. AL-SARRAF, M., LeBlanc, M., Giri, P., G., et al, Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16, 1998, 4,1310–17.
9. AL-SARRAF, Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer: Historical and Critical Review, *Cancer Control* ,September/October 2002, Vol. 9, No.5 pp 387-399
10. ARGIRIS A, Haraf DJ, Kies MS, Vokes EE, Intensive Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer with 5-Fluorouracil and Hydroxyurea Based Regimen, Reversing a Pattern of Failure, *The Oncologist* 2003;8,350-360,[cit 28.5.2014], dostupne na www.TheOncologist.com

11. ARGIRIS A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371(9625):1695e1709.
12. ARGIRIS A, Li S, Ghebremichael M, Egloff AM, Wang L, Forastiere AA, Burtneess B, Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mecier JP, Tetu B, Harel F, Abdous B, Vigneault E, Vass S and del Vecchio P, Randomized trial, of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients, *J Clin Oncol*, 2005, **23** : 5805-5813.
13. BAIRATI I, Meyer F, Jobin E, Gelinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F and Tetu B,. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: a randomized trial in head and neck cancer patients, *Int J Cancer*, 2006, **119**: 2221-2224.
14. BALERMPAS P, Michel Y, Wangenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, Rödel C, Fokas E, Tumour-Infiltrating Lymphocytes Predict Response to Definitive Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer, *Br. J. Cancer*, 2013 Oct 15;[EPub Ahead of Print]
15. BALKWILL F, Mantovano A. Inflammation and cancer: back to Virchow?, *The Lancet*, Volume 357, Issue 9255, Pages 539 - 545, 17 February 2001, doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0
16. BARNES L, Eveson JW, Reichart P, Sidarinsky D, *Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*, International Agency for Research on Cancer, 2005, reprint 2007, ISBN 92- 832-2417- 5
17. BASELGA J, Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. *J Clin Oncol*. 2001;19:41S–44S.
18. BONNER JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK , Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.*, 2006 Feb 9;354(6):567-78.
19. BOURHIS J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, Lesaunier F, Benassi T, Lemanski C, Geoffrois L, Lusinchi A, Verrelle P, Bardet E, Julieron M, Wibault P, Luboinski M, Benhamou, Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial, *J Clin Oncol.*, 2006a, 20;24(18):2873-8
20. BOURHIS J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto

LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP), Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis, *Lancet*, 2006b, 368, 843–54.

21. BOURHIS J, Pignon JPP, Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma: What is the role of chemotherapy? *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999,13:769-77

22. BOURHIS J, Redefining "state of the art" in head and neck cancer, *Ann Onc*, 2005, 16(Suplement 6); vi5-vi6

23. BRAAKHUIS BJ, Visser O, Leemans CR, Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults, *Oral Oncol*. 2009 Sep;45(9):e85-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.010. Epub 2009May1

24. BUDACH V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD, Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial., *J Clin Oncol*, 2005;23(6):1125-35.

25. BÜCHLER T, Michalek J, Kovarova L, Musilova R, Hajek R., Dendritic cell-based immunotherapy for the treatment of hematological malignancies, *Hematology*. 2003 Apr;8(2):97-104.

26. CALIFANO J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D., Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization, *Cancer Res*. 1996 Jun 1;56(11):2488-92.

27. CARBONE DP, Ding K, Roder H, Grigorieva J, Roder J, Tsao MS, Seymour L, Shepherd FA, Prognostic and predictive role of the VeriStrat plasma test in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib or placebo in the NCIC Clinical Trials Group BR.21 trial. *J Thorac Oncol*. 2012 Nov;7(11):1653-60. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826c1155

28. COHEN E, The Latest on the Molecular Biology of Head and Neck Cancers, Interview, *www.practiceupdate.com*, 2014, Elsevier, [citováno 10.6.2014], dostupné na <http://www.practiceupdate.com/expertopinion/267>

- 29.** COJOCARIU OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S , Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures, *Bull Cancer*. 2009 Apr;96(4):369-78. doi: 10.1684/bdc.2009.0777.
- 30.** de VISSER KE, Eichten A, Coussens LM., Paradoxical roles of the immune system during cancer development, *Nature Reviews Cancer* 6, 24-37 (January 2006) | doi:10.1038/nrc1782
- 31.** DEBIER C, Larondelle Y, Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr.* ,2005Feb;93(2):153-74.
- 32.** DELANIN S, Porcher R, Bella-Mekias S, Lefaix JL, Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation – induced fibrosis. *J Clin Oncol.*, 2003, 21, 927
- 33.** DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, Laryngeal Cancer Study Group, Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* ,324, 1991, 1685–90.
- 34.** deVITA et al, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2001, p793, ISBN 0-781-72387-6,
- 35.** DHODAPKAR MV, Dhodapkar KM, Palucka, AK, 2008, Interactions of tumor cells with dendritic cells: balancing immunity and tolerance. *Cell Death Differ*, Jan 2008; 15(1): 39–50. Published online Oct 19, 2007. doi: 10.1038/sj.cdd.4402247
- 36.** DORSEY K, Agulnik M., Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer, *Drugs*. 2013 Mar;73(4):315-25. doi: 10.1007/s40265-013-0025-3.
- 37.** DOSTÁLEK M, Oxidativní stress, biomarkery oxidativního stresu, *Postgraduální medicína* 4/7, 5.4.2007, [citováno 14.6.2014], dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/oxidativni-stres-biomarkery-oxidativniho-stresu-300319>
- 38.** EDGE S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, *AJCC Cancer Staging Manual*, Springer, 7th ed. 2010, ISBN 978-0-387-88440-0
- 39.** EL-SAYED S, Nelson, Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14, 1996, 838-47.
- 40.** FAURE H, Coudaray C, Mousseau M, Ducros V, Douki T, Bianchini F, Cadet J, Favier A, 5-Hydroxymethyl excretion plasma TABARS and okasma antioxidant vitamins in adriamycin – treated patients. *Free Radic. Biol. Med*,1996, 20, 979

- 41.** FELTL D, Zavadová E, Pála M, Hozák P, Post-treatment plasma transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) level predicts for late morbidity in patients with advanced head and neck cancer, *Neoplasma*. 2005;52(5):393-7
- 42.** FELTL D, Zavadova E, Pala M, Hozak P, The dynamics of plasma transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) level during radiotherapy with or without simultaneous chemotherapy in advanced head and neck cancer, *Oral Oncol*. 2005 Feb;41(2):208-13.
- 43.** FERREIRA PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L, Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial, *Head and Neck*, 2004, **26**: 313-321.
- 44.** FINN O., Cancer immunology, *N Engl J Med* 2008;358:2704-15.
- 45.** FORASTIER A, Koch W, Trotti A, Sidransky, Head and neck Cancer, *N Engl J Med*, 2001, Vol 345, No. 26,
- 46.** FOUNTZILAS G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Athanassiou E, Tzitzikas J, Ciuleanu T, Nikolaou A, Pantelakos P, Zaraboukas T, Zamboglou N, Danilidis J, Ghilezan N, Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study, *Med Oncol*. 2004;21(2):95-107.
- 47.** FUCHS D, et al. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992;29:307-41.
- 48.** GIRALT J, Trigo JM, Ozsahin EM, Skladowski K, Hatoum G, Daisne J, Zhang A, Oliner K, Vanderwalde A, 10160: Phase 2, Randomized Trial (CONCERT-2) of Panitumumab (PMAB) Plus Radiotherapy (PRT) Compared with Chemoradiotherapy (CRT) in Patients (PTS) with Unresected, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of The Head And Neck (LASCCHN) , *Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012*
- 49.** GOERNER M, Seiwert TY, Sudhoff H , Molecular targeted therapies in head and neck cancer - An update of recent developments - *Head & Neck Oncology*, 2010, 2:8, [cit, 1.5.2014], dostupne na <http://www.headandneckoncology.org/content/2/1/8>
- 50.** GOSPODAROWICZ M., O'Sullivan B, Prognostic factors in cancer. *Semin. Surg. Oncol.*, 2003, 21: 13–18. doi: 10.1002/ssu.10016
- 51.** GURU K, Manoor UK, Supe SS, A Comprehensive Review of Head and Neck Cancer Rehabilitation: Physical Therapy Perspectives, *Indian J Palliat Care*, 2012 May-Aug; 18(2): 87–97.

- 52.** HAKIM M, Billan S, Tisch U, Peng G, Dvorkind I, Marom O, Abdah-Bortnyak R, Kutenand A, Haick H, Diagnosis of head-and-neck cancer from exhaled breath, *British Journal of Cancer*, [citováno 10.6.2014], 104, 1649–1655. doi:10.1038/bjc.2011.128, dostupné na www.bjcancer.com, Published online 19 April 2011
- 53.** HANSEN AR, Siu LL, 2013, Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Head and Neck Cancers: Have We Been Just Skimming the Surface?, *J Clin Oncol*, April 2013, vol 31 No 11, p 1381 – 1383
- 54.** HARADA H, How Can We Overcome Tumor Hypoxia in Radiation Therapy?, *J. Radiat. Res.*, 2011, 52, 545–556
- 55.** HARARI PM, Promising new advances in head and neck radiotherapy, *Annals of Oncology*, 2005, 16(Supplement 6):vi13-vi19; doi:10.1093/annonc/mdi453, [citováno 29.5.2014], dostupné na http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/16/suppl_6/vi13
- 56.** HIGH KP, Legault C, Sinclair JA, Cruz J, Hill K, Hurd DD, Low plasma concentrations of retinol and alpha-tocopherol in hematopoietic stem cell transplant recipients: the effect of mucositis and the risk of infection. *Am J Clin Nutr.*;2002,76(6):1358-66.
- 57.** HOLEČEK V, 2010, Oxidační stres u nádorových onemocnění, *Klin. Biochem. Metab.*, 18 (39), 2010, No. 4, p. 225–230.
- 58.** HOLEČKOVÁ P, Krčmová L, Létal J, Svobodník A, Kalábova H, Kašparová M, Plišek J, Pála M., Vitek P, Solichová D, Zezulová M, Študentová H, Doležal M, Melichar B, Urinary neopterin concentration and toxicity of radiotherapy in patients with head and neck carcinoma during external beam radiation, *Anticancer Res*, 2013 Sep, 33(9), 4097-101
- 59.** HOLEČKOVA P, Krcmova L, Kalabova H, Kašparova M, Plišek J, Pala M, Vitek P, Solichova D, Zezulova M, Študentova H, Melichar B, Prognostic Significance of Serum retinol, Serum Alpha-Tocopherol, and Urinary Neopterin in Patients with Head and Neck Carcinoma Treated with External Beam Radiation, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 82 (X), 2012, 77 –84
- 60.** HOLEČKOVÁ P, Maňásek V, Šachlová M, Tomíška M, Pazdrová G, Krčmová L, Beneš P, Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii, *Klin Onkol.* 2013b;26(5):365.
- 61.** HOLEČKOVÁ P, Maňásek V, Tomíška M, Šachlová M, Pazdrová G, Krčmová L, Beneš P, Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii, *Klin Onkol*, 2013a; 26(3): 218
- 62.** HOLEČKOVÁ P, Nutrice v (uro)onkologii, *Urologie pro praxi*, 2010; 11(2):
- 63.** HOLEČKOVÁ P, Význam nutriční péče u onkologického pacienta. Vývoj nutriční péče v ÚRO. Kazuistika, *Onkologie* 2012; 6(2):

- 64.** HORIOT JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L, Accelerated fractionation compared to conventional fractionation improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: Results of the EORTC 22851 randomized trial., *Radiother Oncol*, 1997, 44:111-121
- 65.** HURET JL et al., *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online], © ATLAS - ISSN 1768-3262 - Hosted by INIST Last update : 2014 Jul 3, <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html>, citováno 5.6.2014
- 66.** CHAI RL, Rath TJ, Johnson JT, Ferris RL, Kubicek GJ, Duvvuri U, Branstetter BF, Accuracy of Computed Tomography in the Prediction of Extracapsular Spread of Lymph Node Metastases in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013 Sep 26;[Epub Ahead of Print]
- 67.** CHAN ATC, Teo PML, Johnson PJ, 2002, Nasopharyngeal carcinoma, *Ann Oncol*, 2002, 13 (7): 1007-1015.
- 68.** ITALIANO A., Prognostic or Predictive? It's Time to Get Back to Definitions! October 31, 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.38.3729, *J Clin Onc* December 10, 2011 vol. 29 no. 35 4718
- 69.** JACKSON SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VHY, Durham JS, A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer, *Radiotherapy and Oncology*, 1997, Volume 43, Issue 1, Pages 39–46,
- 70.** JACKSON SM, Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, Griffith DP, Szeszycki EE, Bergman GF, Furr CE, Tyre C, Carlson JL, Galloway JR, Blumberg JB, Ziegler TR, Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients, *Am J Clin Nutr.*, 2002, 72(1):181-9.
- 71.** KLAUNIG JE, Kamendulis LE, Hocevar BA, Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis, *Toxicol Pathol*, vol. 38 no. 1 96-109
- 72.** KNEE R, Fields RS, Peters LJ (1985), Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Radiotherapy and Oncology*, Volume 4, Issue 1, August 1985, Pages 1–7
- 73.** KOLÁŘOVÁ I, Vaňásek J, Odrážka K, Doležal M, Petruželka L, Nové metody radioterapie, *Ročník LXXVII*, 2008, č. 3 *Vojenské Zdravotnické Listy* 93
- 74.** KUBES J, Cvek J, Vondracek V, Pala M, Feltl D, Accelerated radiotherapy with concomitant boost technique (69.5 Gy/5 weeks), *Strahlentherapie und Onkologie*, 2011, Volume 187, Issue 10, pp 651-655

- 75.** LEFEBVRE J, Chevalier D., Luboinski B., et al.: Larynx preservation in pyriform sinus cancer (1996): Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 88, 1996, 890–99.
- 76.** LOGEMANN JA, PhD, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA, Speech and Swallowing Rehabilitation for Head and Neck Cancer Patients, *Oncology*, 1997, 11(5):651-659,
- 77.** MacKENZIE R, Franssen E, Balogh J, Birt D, Gilbert R, The Prognostic Significance of Tracheostomy in carcinoma of the Larynx Treated With Radiotherapy and Surgery for salvage, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1 April 1998, Volume 41, Issue 1, Pages 43-51,
- 78.** MANDREKAR SJ, Predictive biomarker validation in practice: lessons from real trials, *Clin Trials*, October 2010 vol. 7 no. 5 567-573
- 79.** MATTHEWS TW, Lampe HB, Dragosz K, Nutritional status in head and neck cancer patients, *J Otolaryngol.*, 1995, Apr;24(2):87-91.
- 80.** MAYLAND C, Allen KR, Degg TJ and Bennet M., Micronutrient concentrations in patients with malignant disease: effect of the inflammatory response, *Ann Clin Biochem*, 2004, **41**: 138-141.
- 81.** McMILLAN DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly J and McArdle CS. Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer., *Nutrition*, 2000, **16**: 425-428.
- 82.** McMILLAN DC, Talwar D, Sattar N, Underwood M, O'Reilly DSJ and McArdle C. The relationship between reduced vitamin antioxidant concentrations and the systemic inflammatory response in patients with common solid tumours. *Clin Nutr*, 2002, **21**: 161-164.
- 83.** MEHRA R, HPV in Advanced Head and Neck Cancer, *Ann. Oncol*, 2014 May 05; [Epub Ahead of Print]
- 84.** MEIER JD, Oliver DA, Varvares MA, Surgical Margin Determination in Head and Neck Oncology: Current Clinical Practice. The Results of an International American Head and Neck Society Member Survey, *Head & Neck*, 2005, **27**: 952– 958,
- 85.** MELHEM MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Tweardy DJ, Grandis JR, Levels of TGF- α and EGFR Protein in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Patient Survival, *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, Vol. 90, No. 11
- 86.** MELICHAR B, Touskova M, Solichova D, Kralickova P, Kopecky O, CD4+ T – lymphocytopenia and systemic immune activation in patients with primary and secondary liver tumors, *Scand J Clin Lab*, 2001 Inv 61: 363-370

- 87.** MELICHAR B, Dvorak J, Hyspler R, Zadak Z, Intestinal permeability in the assesment of intesimal toxicity of cytotoxin agents, *Chemotherapy*, 2005, 51, 336-338
- 88.** MELICHAR B, Dvorak J, Kalabova H, Hyspler R, Krcmova L, Kasparova M, Urbanek L and Solichova D. Intestinal permeability, vitamin A absorption and serum alpha-tocopherol during therapy with gefitinib. 2010, *Scand J Clin Lab Invest* **70**: 180-187
- 89.** MELICHAR B, Kalábová H, Urbánek L, Malířová E, Solichová D, Serial urinary neopterin measurements reflex the disease course in patient with epithelial ovarian carcinoma treated with paclitaxel/ platinum. *Pteridines*, 2007, 18: 1-7, 2007
- 90.** MELICHAR B, Kašparová M, Kalábová H, Dvorák J, Hyšpler R, Tichá A, Krcmová L, Plíšek J, Holecková P, Solichová D., Intestinal permeability, vitamin A absorption and serum alpha-tocopherol in gastrointestinal stromal tumor patients treated with imatinib., *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010;56(6):347-52.
- 91.** MELICHAR B, Krcmová L, Kalábová H, Holecková P, Kasparová M, Plíšek J, Hyspler R, Studentová H, Solichová D, Serum retinol, alpha-tocopherol and systemic inflammatory response in metastatic colorectal carcinoma patients treated with combination chemotherapy and cetuximab. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*;2010,56(4):222-6.
- 92.** MELICHAR B, Solichová D and Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies.. *Int J Gynecol Cancer*, 2006b, **16**: 240-252.
- 93.** MELICHAR B, Solichova D, Melicharova k, Cermakova M, Urmiska H, Ryska A, Systemic immune activation, anemia and trombocytosis in breast cancer patiens treated by doxorubicin and paclitaxel., , *Pteridines*, 2006c,17, 107
- 94.** MELICHAR B, Solichova D, Melicharova K, Malirova E, Cermanova M and Zadak Z. Urinary neopterin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Int J Biol Markers*, 2006 a, 21: 190-198.
- 95.** MELICHAR B, Solichova D, Melicharova K, Malířová E, Cermanová M, Zdák Z, Urinary neopterin in patient with advanced colorectal carcinoma, *Int J Biol Markers*, 2006d, 21, 190-198
- 96.** MUNRO AJ, An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71, 1995, 83-91.
- 97.** MURR C, Berchtold J, Norer B, Waldhart E, Wachter H and Fuchs D. Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous-cell carcinomas of the oral cavity. *Int J Cancer*, 1998,**79**: 476-480.

- 98.** MURR C, et al. Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress? *Anticancer Res* 1999;19:1721-8
- 99.** NOMURA AMY, Ziegler RG, Stmmernann GN, Chyou PH, Graft NE, Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6,407
- 100.** NUMICO J, Russi Eg, Colantonio I, Lantermo Ra, Silvestris N, Vitiello R, Comino A, Abrate M, Zavattero C, Melano A, Merlano M, EGFR Status and Prognosis of Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy, *Anticancer Research*, February 2010 vol. 30 no. 2 671-676
- 101.** OVERGAARD J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF, Five compared with six per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomized controlled trial, *Lancet*, 2003, 362:933-940
- 102.** PACE A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, Biroccio A, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F, BOve L, Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2003, 21, 927
- 103.** PALA M, Odrazka K, Holeckova P, Vitek P, Kubes J, Podlesak T, Klozar J, Petruzelka L, Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer single-institution outcome analysis, *Neoplasma*;2012, 59(2):129-36.
- 104.** PFISTER DG et al. (2014), *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers version 2.2014*, 2014, citováno 8.6.2014, dostupné na http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- 105.** PIGNON J, Bourhis J, Domenge C, Designé L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group Collaborators, Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*, 355, 2000, 949-955
- 106.** PIGNON, J., P., Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009, 92, 1, 4-14.
- 107.** PIGNON, JP, Maître A., Maillard E., Bourhis, Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 2009, 92, 1, 4-14.
- 108.** PRENDERGAST GC, Why tumors eat tryptofan, *Nature*, 2011, Vol 478, p192 -194

- 109.** REIBNEGGER G, Bichler AH, Dapunt O, Fuchs DN, Fuith LC, Hausen A, Hetzel HM, Lutz H, Werner ER and Wachter H.. Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix., *Cancer Res*, 1986 46: 950-955.
- 110.** REIBNEGGER G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, Werner ER, Werner – Feldmayer G, Wachter H, Neopterin as a marker for activated cell – mediated immunity: application in malignant disease, *Cancer Detect Prev*, 1991, 15: 483-490
- 111.** SCHICK U, Gujral DM, Richards TM, Harrington KJ, Nutting CM, Zalutumumab in head and neck cancer, *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Jan;12(1):119-25. doi: 10.1517/14712598.2012.643864
- 112.** SCHROECKSNADEL K., Murr C., Winkler C. et. al., Neopterin to Monitor Clinical Pathologies Involving Interferon gamma Production, *Pteridines*, 2004, Vol.15, pp.75-90
- 113.** SOBIN LH, Gospodarowicz ML, Wittakind Ch, *TNM klasifikace zhoubných nádorů*, 7. vydání, 2009, česká verze 2011, Willey- Blackwell, ISBN 978-80-904259-6-5
- 114.** SOO, K., C., Tan, E., H., Wee, J., et al., Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br. J. Cancer* 2005, 93(2),279-286.
- 115.** STARKE J.,Schneider H., Alteheld B. et al, Short- term individual nutritional care as a part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients, *Clinical Nutrition*, 2011, 30, 194-201
- 116.** TROTTI A, Mocharnuk RS, Mariani SM, Management of Radiation-Induced Toxicity in Patients With Head and Neck Cancer, *Medscape Hematology-Oncology eJournal*, cited 13.6.2014, http://www.medscape.com/viewarticle/430701_2
- 117.** TSAND-L, Lin C-Y, Kang C-J, HuangS-F, FanK-H., Liao C-T, Chen I-H, Lee L-Y, Wang H-M, Chang J T-C, (2012), The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity, *Radiation Oncology*, 2012, 7:215,<http://www.royjournal.com/content/7/1/215>
- 118.** TUPCHONG L, Scott CB, Blitzer PH.:Randomized study of preoperative versus post-operative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 20, 21.
- 119.** URBANEK L, Solichova D, Melichar B, Dvorak J, Svobodova I and Solich P., Optimization and validation of a high performance liquid chromatography method for the simultaneous

determination of vitamins A and E human serum using monolithic column and diode-array detection, *Anal Chim Acta*, 2006, **573-574**: 267-272.

120. van ZANDWIJK N, Dalesio O, Pastorino U, de Vies N and van Tinteren H, EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer, *J Natl Cancer Inst* , 2000,**92**: 977-986.

121. VERMORKEN JB, Bach BA, Failure of anti-EGFR therapy in p16-positive head and neck cancer — Authors' reply, *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 11, Pages e437 - e438, October 2013

122. VERMORKEN JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL, , EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.

123. VOKES EE, Kies MS, Haraf DJ, Stenson K, List M, Humerickhouse R, Dolan ME, Pelzer H, Sulzen L, Witt ME, Hsieh Y-C, Mittal BB, Weichselbaum RR, Concomitant Chemoradiotherapy as Primary Therapy for Locoregionally Advanced Head and Neck *Cancer, Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 8 (April), 2000: pp 1652-1661

124. VOŠMIK M (2008), Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku, *Onkologie* 2008; 2(2): 82–84, <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/04.pdf>

125. WACHTER H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G and Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application, *Adv Clin Chem*, 1998, **27**: 81-141.

126. WIRLEITNER B, Reider D, Ebner S, Bock G, Widner B, Jaeger M, Schennach H, Romani N, Fuchs D., Monocyte – derived dendritic cells release neopterin, *J Leukocyt Biol*. 2002, 72, 1148

127. YANG Z, Schumaker LM, Egorin MJ, Zuhowski EG, Guo Z, Cullen KJ, (2006). Cisplatin preferentially binds mitochondrial DNA and voltage-dependent anion channel protein in the mitochondrial membrane of head and neck squamous cell carcinoma: possible role in apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 1;12(19):5817-25

128. YOUNG RJ, Rischin D, Fisher R, McArthur GA, Fox SB, Peters LJ, Corry J, Lim A, Waldeck K, Solomon B, Relationship between Epidermal Growth Factor Receptor Status, p16INK4A, and Outcome in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, June 2011 20; 1230

Přehled publikační činnosti

1.Kapitoly v monografiích

HOLEČKOVÁ P, Výživa v uroonkologii, in Matoušková M, *Praktická urologie v kazuistikách*, Axonite, 2013, ISBN 978-80-904899-4-5, pp. 209-212

HOLEČKOVÁ P, Novotný J, Výživa onkologicky nemocných, in Novotný J, Vitek P. a kol., *Onkologie v klinické praxi*, Mladá Fronta, 2012, ISBN 978-80-204-2663-5, pp.512-522

2.Původní práce

RUZSA A, Sen M, Evans M, Lee LW, Hideghety K, Rottey S, Klimak P, Holeckova P, Fayette J, Csozi T, Erfan J, Forssmann U, Goddemeier T, Bexon A, Nutting C; NA EMD 1201081 Study Group, Phase 2, open-label, 1:1 randomized controlled trial exploring the efficacy of EMD 1201081 in combination with cetuximab in second-line cetuximab-naïve patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN), *Invest New Drugs*. 2014 Jun 4. [Epub ahead of print] **IF 3,498**

HOLEČKOVÁ P, Krčmová L, Létal J, Svobodník A, Kalábova H, Kašparová M, Plišek J, Pála M., Vitek P, Solichová D, Zezulová M, Študentová H, Doležal M, Melichar B, Urinary neopterin concentration and toxicity of radiotherapy in patients with head and neck carcinoma during external beam radiation, *Anticancer Res*, 2013 Sep, 33(9), 4097-101, **IF 1.713**

HOLECKOVA P, Krcmova L, Kalabova H , Kašparova M, Plišek J, Pala M, Vitek P, Solichova D, Zezulova M, Študentova H, Melichar B, Prognostic Significance of Serum retinol, Serum Alpha-Tocopherol, and Urinary Neopterin in Patients with Head and Neck Carcinoma Treated with External Beam Radiation, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 82 (X), 2012, 77 –84, **IF 0,877**

PALA M, Odrážka K, Holeckova P, Vitek P, Kubes J, Dvorak J, Podlesak T, Definitive radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer; single institution outcome analysis,. *J BUON*. 2012 Jul-Sep;17(3):471-7, **IF 0.607**

MELICHAR B, Králíčková P, Hyšpler R, Kalábová L, Cerman J, Holečková P, Studentová H, Malířová E, Hypomagnesaemia in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with

cetuximab, *Hepatogastroenterology*. 2012 Mar-Apr;59(114):366-71. doi: 10.5754/hge10330, **IF 0.658**

PALA M, Odrážka K, Holeckova P, Vitek P, Kubes J, Podlesak T, Klozar J, Petruzelka L., Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer single-institution outcome analysis. *Neoplasma*. 2012;59(2):129-36, **IF 1.44**

HORA M, Ürge1 T, Eret V, Stránský P, Klečka J, Kreuzberg B, Ferda J, Hyršl L, Breza J, Holečková P, Mego M, Michal M, Petersson F, Hes O, Tubulocystic Renal Carcinoma - A clinical perspective, *World J Urol*, 2011 Jun;29(3):349-54. Epub 2010 Nov 24, **IF 2.411**

PALA M, Holeckova P, Masek M, Kurativní radioterapie v kombinaci s cetuximabem jako orgán záchovný způsob léčby u pokročilého karcinomu laryngu, *Onkologie*, 2011, vol. 5, no. 4, 239-240

HOLEČKOVÁ P, Pála M, Mašek M, Veselý J, Svobodník A, Králová D, Retrospektivní hodnocení léčebných výsledků u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem léčených v ÚRO FNB Praha od roku 1990 do roku 2005, *Klinická onkologie*, 20, 2007, 1, 35 - 37

PÁLA M., Holečková P., Veselý J., Vitek P., Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti, výsledky ÚRO 2002-2005, *Klinická onkologie*, 2007; 3:248-252

VONDRÁČKOVÁ D, Pála M, Petruželka L, Holečková P., Mucositis – komplikace (chemo)-radioterapie u nádorů krku a hlavy. *Bolest*, 2005, vol.8, No2, s 79-83

3.Statě ve sbornících

MOŠNOVÁ V, Šachlová M, Benešová V, Holečková P, Maňásek V, Pazdrová G, Švébišová H, Tomíška M, NutriAction – nutriční screening v onkologických ambulancích in *Edukační sborník XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference sester 21. - 24. 4. 2011, Brno, Masarykův onkologický ústav, [1976], 2011, s. 273-274.*

HOLEČKOVÁ P, Mošnová V, NutriAction 2012 – nutriční screening pacientů při probíhající onkologické léčbě v onkologických ambulancích, in Edukační sborník XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, Brno, 18.-19. dubna 2013, Brno, Masarykův onkologický ústav, 2013, s. 131-132.

HOLEČKOVÁ P, Pála M, Kalábová H, Vitek P, Zedulová, Kašparová M, Plíšek J, Solichová D, Študentová H, Melichar B, Sérová hladina retinolu a alfa-tokoferolu a hladina neopterinu v moči pacientů s karcinomem hlavy a krku. Nové prognostické faktory? in Sborník., 19. Jihočeské onkologické dny 18. - 20. 10. 2012 Český Krumlov. ISBN 978-80-905041-1-0.

Pála M., Holečková P., Buřil J., Bilská K., Suková J, Jak neznámý je karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin? *In Sborník přednášek IXX. Jihočeské onkologické dny 18. - 20. 10. 2012 Český Krumlov.* ISBN 978-80-905041-1-0, 65-66

GIRALT J, Trigo JM, Nuyts S, Ozsahin M, Markowitz AB, Daisne J, Skladowski K, Lonchay C, Holeckova P, Smitt M, A phase 2 randomized trial of radiotherapy plus panitumumab compared to chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: interim pooled safety analysis *in Abstract book, ECCO15+ ESMO 34, 2009 Sep, Vol 7, ISSN 1359 – 6349*

HOLEČKOVÁ P, Melichar B, Pála M, Dědečková K, Solichová D, Krčmová L, Kalábová L, Svobodník A, Koreluje hladina neopterinu s akutní radiační reakcí při léčbě nádorů ORL oblasti ? Analýza měření. in Sborník příspěvků, 5. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, Hradec Králové, únor 2008, Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie, ISBN 80-239-4105-4

HOLEČKOVÁ P., Stáhalová V., Mašek M., Horák M., Štukavcová A, Problematika a možnosti hodnocení odpovědi na biologickou léčbu renálního karcinomu z pohledu onkologa in Sborník přednášek, XV. Jihočeské onkologické dny Český Krumlov 9. -11. 10. 2008. ISBM 978-80-254-2729-3, 99

PÁLA M, Holečková P, Vítek P, Dědečková K, Podlešák T, Odrážka K, Kurativní radio(chemo)terapie karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních lymfatických uzlin *in Sborník příspěvků, 4. konference společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, Hradec Králové, únor 2008, Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie, ISBN: 978-80-254-0518-5,*

HOLEČKOVÁ P., Nexavar (sorafenib) v terapii renálního karcinomu in Vybrané otázky onkologie XII., pořadatelka Jitka Abrahámová, 16. onkologicko – urologické sympóziium a 12. mammologické sympóziium v Praze 26.-28.11.2008, Galén, ISBN 978-80-7262-595-6

HOLEČKOVÁ P., Vlastní zkušenosti s cílenou biologickou léčbou u pacientů s nádory ORL oblasti in Onkologie, IV. ročník DDPEO a I. sympóziium O cílené biologické léčbě v Olomouci 28. 11. 2008. Publikováno, Solen , ISSN 1803-5922, č. abstraktu 038

VÍTEK P, Pála M, Holečková P, Povrchové nádory močového měchýře v péči urologa, onkologa zřejmě ne *in Sborník přednášek XV. JOD v Českém Krumlově 9. - 11. 10. 2008.* ISBM 978-80-254-2729-3

KAHLE M, Frencl L, Holeckova P, Postradiation reaction includes induction of fluoropyrimidine metabolizing enzymes – a concept supporting enhancement of capecitabine

anabolism regardless of timing administrativ, *ECCO 14 in Abstract book*, Vol 5, 2007 Sep, ISSN 1359-6349, p. 105

4. Přehledové články

HOLEČKOVÁ P, Nutrice v (uro)onkologii, *Urologie pro Praxi*, 2010; 11(2):

HOLEČKOVÁ P., Význam nutriční péče u onkologického pacienta. Vývoj nutriční péče v ÚRO. Kazuistika, *Onkologie* 2012; 6(2):

HOLEČKOVÁ P., Souhrn novinek cílené biologické léčby renálního karcinomu, *Urologie pro praxi*, 2011, 12(2):100-104

VÍTEK P., Holečková P., Pála M., Dvořák J. Capecitabin v terapii nádorů gastroezofageální oblasti, *Prague ONCO Journal*, 2011, 2, 1-7

HOLEČKOVÁ P, Cílená biologická léčba karcinomu ledviny, *Zdravotnické noviny, Urologie*, 9/ 2010: 14-15

HORA M, Ürge T, Eret V, Stránský P, Klečka J jr, Kreuzberg B, Ferda J, Hyršl L, Breza J, Dúbravický J, Holečková P, Michal M, Hes O Tubulocystický renální karcinom, *Čes Urol*, 2010, 14(4): 237, ISSN 1211-8729

HOLEČKOVÁ P., Gregorová J., Vítek P., Lékové interakce multikinázových inhibitorů, *Farmakoterapie*, 2009, 2, pp.215-218

MAŠEK M, Holečková P, Drekslerová J, Horák M, Kašpar M, Štukavcová A, Zobrazovací metody v diagnostice a léčbě renálního karcinomu včetně intervenčních metod, *Onkologie* 2009; 3 (2): 88-91

VÍTEK P, Holečková P, Rosina J, Pála M, Capecitabin v chemoradioterapii – více než nová cesta podání fluoropyrimidinů, *Farmakoterapie* 2007; 3,177-184

VÍTEK P, Holečková P, Pála M, Dvořák, Farmakoterapie nádorů tlustého střeva a konečníku, *Farmakoterapie*, 2007; 3: 401-410

5. Přednášky na odborných setkáních

HARRINGTON K, Temam S, D'Cruz A, Jain M, D'Onofrio I, Manikhas G, Horvai G, Sun Y, Dietzsch S, Dubinsky P, Holeckova P, Mehanna H, El-Hariry I, Franklin N, Biswas-Baldwin N, Legenne P, Wissel P, Netherway T, Santillana S, Bourhis J, Final analysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of adjuvant postoperative lapatinib with concurrent chemotherapy and radiation therapy in high-risk patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, ASCO 50th Annual Meeting Science and Society, 30. 5. 2014 – 3. 6. 2014, Chicago, Illinois, USA

HOLEČKOVÁ P, Mašek M, Kalábová H, Zezulová M, Študentová H, Krčmová L, Kašparová M, Plíšek J, Solichová D, Melichar Neopterin during targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma, 30th International Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines 2011, St. Christoph/ Arlberg, Austria, 13. – 20. 3. 2011, in Pteridines/Vol. 20/No.

ZEZULOVÁ M, Friedecký D, Hlídková E, Adam T, Kalábová H, Študentová H, Holečková P, Mašek M, Melichar, Serum neopterin and citrulline in patients with rectal carcinoma treated with chemoradiation, 30th International Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines 2011, St. Christoph/ Arlberg, Austria, 13. – 20. 3. 2011, in Pteridines/Vol. 20/No.

MELICHAR B, Kalábová H, Študentová H, Zezulová M, Holečková P, Mašek M, Krčmová L, Kašparová M, Solichová D, Urinary neopterin in patients with metastatic colon cancer treated with patupilone, 30th International Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines 2011, St. Christoph/ Arlberg, Austria, 13. – 20. 3. 2011, in Pteridines/Vol. 20/No.

KALÁBOVÁ H, Študentová H, Zezulová M, Holečková P, Krčmová L, Kašparová M, Ungermann L, Doležal J, Mašek M, Solichová D, Melichar, Urinary neopterin and the risk of atherosclerosis in patients with breast carcinoma, 30th International Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines 2011, St. Christoph/ Arlberg, Austria, 13. – 20. 3. 2011, in Pteridines/Vol. 20/No.

HOLEČKOVÁ P, Melichar M, Mašek M, Krčmová L, Kašparová L, Solichová D, Urinary neopterin in patients with head and neck carcinoma treated with radiation, 28th Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines, St. Christoph/ Arlberg 1. 3. – 8. 3. 2009, in Pteridines/Vol. 20/No.

HOLEČKOVÁ P, Melichar B, Kalábová H, Krčmová, L, Kašparová M, Solichová D, Urinary Neopterin During Therapy with Sorafenib, 28th Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines, St. Christoph/ Arlberg 1. 3. - 8. 3. 2009, in Pteridines/Vol. 20/No.

MAŠEK M, Holeckova P, Krcmová L, Kašparová, M, Solichová D, Melichar B, Neopterin as a Marker of Immune System Activation after Administration of Contrast, Agent in Computed Tomography, 28th Winter – Workshop Clinical, Chemical and Biochemical Aspects of Pteridines, St. Christoph/ Arlberg 1.3.-8.3.2009, Publikováno jako abstrakt v Pteridines/Vol. 20/No

HOLEČKOVÁ P, Pála M, Melichar B, Kalábová L, Krčmová L, Systémová zánětlivá odpověď ve vztahu k toxicitě léčby – význam neopterinu, 4. konference společnosti radiční onkologie, biologie a fyziky, Hradec Králové, 22. -23. 2. 2008