

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Klinika onkologie a radioterapie

Hradec Králové

Nechirurgická léčba gastrointestinálních nádorů a její gastrointestinální toxicita

MUDr. Josef Dvořák

Disertační práce

Hradec Králové - 2006

PODĚKOVÁNÍ

Je pro mě milou povinností upřímně poděkovat všem, kteří mi při vzniku disertační práce pomáhali.

V první řadě jsem zcela mimořádným díkem zavázán Doc. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D., iniciátorovi celé práce, bez jehož trvalého zájmu a odborné i morální pomoci by tato práce prakticky jistě v předkládané formě nevznikla.

Doc. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D., přednostovi Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové, děkuji za vytvoření příznivých pracovních podmínek, za kterých jsem mohl disertační práci připravovat.

Můj dík patří RNDr. Dagmar Solichové, Ph.D. a paní Marii Mejtské, z laboratoře Kliniky Gerontologické a Metabolické, ve které byla v průběhu celého sledování s mimořádnou pečlivostí prováděna a současně velmi zodpovědně shromažďována a tříděna všechna vyšetření laktulózo -manitolovým testem.

Velice děkuji Dagmar Voženílkové, výtečné zdravotní sestře, která prováděla odběry laktulózo - manitolovým testem.

ZKRATKY POUŽÍVANÉ V DALŠÍM TEXTU

LA – laktulóza

MA – manitol

LA/MA test – laktulózo – manitolový test

XY – xylóza

⁵¹Cr EDTA – ⁵¹chrom etylendiaminotetraacetát

SD – standardní odchylka (standard deviation)

SP – střevní propustnost

ILBT – intraluminální brachyterapie

Gy – gray

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

PLD – pegylovaný liposomální doxorubicin

Ž – žena

M – muž

NS – nesignifikantní

vs – versus

i.v. – intravenosní

CPT-11 – irinotecan

CEA – karcinoembryonální antigen

R0 – bez přítomnosti reziduálního nádoru po léčbě

R1 – mikroskopický reziduální nádor po léčbě

R2 – makroskopický reziduální nádor po léčbě

OR – odds ratio

HR – hazard ratio

CI – confidence interval

Poznámka: Do seznamu zkratek byly převzaty pouze zkratky nacházející se v textu. Zkratky obsažené v tabulkách jsou vysvětleny vždy pod tabulkou.

OBSAH	
PODĚKOVÁNÍ	2
ZKRATKY POUŽÍVANÉ V DALŠÍM TEXTU	3
CÍLE PRÁCE	7
1. ÚVOD	8
1.1. Současné možnosti léčby nádorů gastrointestinálního traktu	8
1.1.1. Současné možnosti léčby nádorů jícnu	8
1.1.3. Současné možnosti léčby nádorů žlučového ústrojí	11
1.1.4. Současné možnosti léčby nádorů léčby tlustého střeva a rekta	13
1.2. Léčebné přístupy směřující k omezení gastrointestinální toxicity	17
1.2.1. Brachyterapie	17
1.2.2. Hypertermie	18
1.3. Gastrointestinální toxicita – klinické projevy, diagnostika a možnosti intervence	20
1.3.1. Chemoterapií indukovaný průjem - definice a patogenetické mechanismy	22
1.3.2. Možnosti prevence a léčby intestinální toxicity	23
1.4. Fyziologie a patofyziologie vstřebávání sacharidů	25
1.5. Laboratorní diagnostika gastrointestinální toxicity pomocí studia střevní propustnosti	26
2. METODY	30
2.1. Test střevní propustnosti	30
2.2. Provedení laktulózo – manitolového testu	30
2.3. Příprava roztoku laktulózo – manitolového testu	31
2.4. Složení laktulózo – manitolového testu	31
2.5. Limitace laktulózo – manitolového testu	31
2.6. Statistické hodnocení dat	33
3. VLASTNÍ VÝSLEDKY	34
3.1. Výsledky léčby nádorů jícnu včetně gastrointestinální toxicity	34
3.1.1. Soubor pacientů	34
3.1.2. Výsledky	36
3.2. Výsledky léčby nádorů žaludku včetně gastrointestinální toxicity	37
3.2.1. Soubor pacientů	37
3.2.2. Výsledky	39
3.3. Výsledky léčby nádorů žlučového ústrojí včetně gastrointestinální toxicity	41
3.3.1. Soubor pacientů	41
3.3.2. Výsledky	41
3.4. Výsledky léčby karcinomu rekta včetně gastrointestinální toxicity	42
3.4.1. Soubor pacientů	42
3.4.2. Předoperační neodjuvantní chemoradioterapie	42
3.4.3. Pooperační adjuvantní chemoradioterapie	44
3.5. Výsledky léčby liposomální formy protinádorové chemoterapie a následné regionální hypertermie z pohledu gastrointestinální toxicity	46
3.6. Test střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou	47
3.6.1. Soubor pacientů	47
3.6.2. Výsledky	48
3.7. Test střevní propustnosti u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem	49
3.7.1. Soubor pacientů	49
3.7.2. Výsledky	50
3.8. Test střevní propustnosti u pacientů s karcinomem hlavy a krku a nemolobuněčným karcinomem plic, léčených gefitinibem	50
3.8.1. Soubor pacientů	50
3.8.2. Výsledky	50
3.9. Test střevní propustnosti u pacientů léčených imatinib mesylátem	51
3.9.1. Soubor pacientů	51
3.9.2. Výsledky	51
3.10. Test střevní propustnosti u pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených raltitrexedem a irinotecanem	52
3.10.1. Soubor pacientů	52
3.10.2. Výsledky	52
4. DISKUSE	54
4.1. Léčba nádorů jícnu z pohledu gastrointestinální toxicity	54

4.2. Léčba nádorů žaludku z pohledu gastrointestinální toxicity	58
4.3. Léčba nádorů žlučového ústrojí z pohledu gastrointestinální toxicity	60
4.4. Léčba karcinomu rektu z pohledu gastrointestinální toxicity	61
4.5. Léčba brachyterapií z pohledu gastrointestinální toxicity	63
4.6. Léčba liposomální formou protinádorové chemoterapie a následnou regionální hypertermií z pohledu gastrointestinální toxicity	65
4.7. Test střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou po chemoterapii	66
4.8. Test střevní propustnosti u pacientů s adenokarcinomem rektu, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem	66
4.9. Test střevní propustnosti u pacientů s karcinomy hlavy a krku a karcinomem plic, léčených gefitinibem	67
4.10. Test střevní propustnosti u pacientů léčených imatinib mesylátem	67
4.11. Test střevní propustnosti u pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených raltitrexedem a irinotecanem	68
5. ZÁVĚR	70
Výsledky léčby liposomální formy protinádorové chemoterapie a následné regionální hypertermie z pohledu gastrointestinální toxicity	71
6. SCHÉMA VSTŘEBÁVÁNÍ SACHARIDŮ	74
7. SEZNAM TABULEK	75
Tabulka 7	83
8. LITERATURA	85
9. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY	100
10. SEZNAM CITACÍ	108

CÍLE PRÁCE

Primárním cílem této práce bylo vyhodnotit výsledky nechirurgické léčby gastrointestinálních nádorů, zejména se zřetelem ke gastrointestinální toxicitě.

Sekundárním cílem této práce bylo zjistit, zda intestinální toxicita vyvolaná v praxi používanými schématy protinádorové chemoterapie a chemoradioterapie je provázena změnami propustnosti sliznice tenkého střeva, hodnocenými pomocí laktulózo - manitolového testu.

1. ÚVOD

1.1. Současné možnosti léčby nádorů gastrointestinálního traktu

Nádory gastrointestinálního traktu patří mezi nejčastější zhoubné novotvary a podílí se téměř jednou čtvrtinou na celkové úmrtnosti pro zhoubný nádor (69). Léčba nádorů gastrointestinálního traktu na našem oddělení byla prováděna v souladu se „Zásadami cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“, což je doporučení, které bylo vytvořeno za spolupráce výboru České onkologické společnosti ČLS JEP, Všeobecné zdravotní pojišťovny, dalších zdravotnických pojišťoven a Ministerstva zdravotnictví ČR (127). Toto doporučení je aktualizováno jedenkrát za rok. Naposledy bylo aktualizováno 1.7.2006. Toto doporučení je v souladu s léčebným doporučením „National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology“ (92).

1.1.1. Současné možnosti léčby nádorů jícnu

V incidenci karcinomu jícnu jsou velké zeměpisné rozdíly, jeho nejvyšší incidence je v Číně, Japonsku a Iránu, což je spojováno se specifickými dietetickými zvyklostmi (69). V České republice je incidence nízká v roce 1999 činila 4,3/ 100000 obyvatel. Karcinom jícnu se vyskytuje třikrát častěji u mužů než u žen. Maximum výskytu je mezi 50.-70. rokem věku (27). Nejčastějšími 2 histologickými typy karcinomu jícnu je spinocelulární karcinom, který se vyskytuje v horních 2 třetinách jícnu a adenokarcinom, který se vyskytuje v dolní třetině jícnu malignizací epitelu mucinózních žláz ve stěně nebo malignizací metaplastického epitelu (Barretův jícen). V současné době dochází ke vzestupu výskytu adenokarcinomu. Méně častými histologickými typy jsou adenoskvamózní karcinom, mukoepidermoidní karcinom, malobuněčný karcinom, leiomyosarkom, karcinosarkom, adenoidně cystický karcinom, maligní melanom nebo primární nehodgkinův lymfom jícnu. Rizikovými faktory pro vznik

karcinomu jícnu jsou dietní vlivy - chronická konzumace horkých a kořeněných jídel, nitrosaminy v potravě a vodě, nedostatek vlákniny, nedostatečný příjem vitamínů A, B, C, E a podvýživa (122). Rizikovými faktory pro vznik spinocelulárního karcinomu jícnu jsou kouření a abusus, zvláště tvrdého alkoholu, riziko je dále zvýšeno při kombinaci obou, jsou častější metachronní duplicity s nádory hlavy a krku, chronická esofagitida, achalazie jícnu, striktury po poleptání sliznice jícnu, Plummerův- Winsonův neboli Kellyho- Patersonův syndrom (slizniční atrofie, jícnová membrána v krčním jícnu s dysfagií, sideropenická anémie), tylóza (hereditární autosomálně dominantní kožní afekce manifestující se ztluštěním kůže na dlaních a na ploskách nohou, která je často sdružena s výskytem karcinomu jícnu) (27). Rizikovými faktory pro vznik adenokarcinomu jsou gastroesofageální reflux, chronická esofagitida, achalazie jícnu, hiátová hernie a Barretův jícen (intestinální metaplazie dlaždicového epitelu dolního jícnu na epitel cylindrický, ke které dochází u části pacientů s dlouhodobým gastroesofageálním refluxem, tato prekanceróza je spojena se 30x vyšším rizikem, které nesnižuje chirurgická ani medikamentózní antirefluxní léčba) (122). Protektivními faktory (karcinomu jícnu) jsou: konzumace čerstvého ovoce a zeleniny, dostatek vitamínů a omezení negativních dietních vlivů.

Souhrn léčebné strategie podle stadií TNM klasifikace:

stadium I (T1 N0 M0)

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, a/nebo 5-fluorouracilu.

stadium II (T2-3 N0 M0, T1-2 N1 M0)

Radikální chirurgický výkon bez pooperační léčby. Ve vybraných případech operaci předchází neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, a/nebo 5-fluorouracilu.

stadium III (T3 N1 M1)

Neoadjuvantní chemoradioterapie založená na cisplatině, karboplatině, a/nebo 5-fluorouracilu. U pacientů s dobrou léčebnou odpovědí následuje chirurgický výkon, jinak paliativní léčba další linie.

stadium IV (jakékoliv T jakékoliv N M1)

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na cisplatině, karboplatině, a/nebo 5-fluorouracilu, leukovorinu. Přednost má kombinace derivát platiny a 5-fluorouracil.

Pro zajištění výživy při výrazné nebo hrozící obstrukci je vhodné zvážit zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG), operačně zavedené gastrostomie nebo zavedení stentu. Stent se zavádí pod rentgenovou nebo endoskopickou kontrolou, výkon nevyžaduje anestezii a lze ho často provést i ambulantně (27).

1.1.2. Současné možnosti léčby nádorů žaludku

Celosvětově patří karcinom žaludku k nejčastějším onkologickým onemocněním, s nejvyšší incidencí v Číně, Japonsku a Jižní Americe (61). V Evropě a USA jeho incidence, na rozdíl od jiných zhoubných nádorů, klesá. V České republice incidence karcinomu žaludku v roce 1999 činila 18,2/ 100000 obyvatel. Rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku jsou obezita, zvýšená kalorická spotřeba, nitrosaminy v potravě a vodě, strava chudá na vlákninu, nedostatečný příjem vitamínu A a C, kouření, vyšší věk, chronická atrofická gastritida, achlorhydrie, změny sliznice při perniciozní anémii, infekce *Helicobacter pylori*, infekce virem Epstein-Barrové (EBV - karcinom žaludku s lymfoepiteloidními rysy) (123). Karcinom žaludku častěji vzniká v žaludečních polypech a v anastomose po parciální gastrektomii pro vředovou chorobu ("pahýlový karcinom"). Nebyl prokázán rizikový vliv alkoholu ani radiace. Nejčastějším histologickým typem je adenokarcinom, který se vyskytuje přibližně v 95% případů. Dle Laurénovy klasifikace je rozlišován adenokarcinom intestinálního typu, který se vyvíjí často na podkladě prekancerózy, je častější u mužů, ve vyšším věku a při infekci *Helicobacter pylori* a adenokarcinom difusního typu, který vzniká bez souvislosti s prekancerózou, v mladším věku a je spojen s horší prognózou (69). Z dalších histologických typů se může vyskytovat primární ne Hodgkinův lymfom (mucosa associated lymphoid tissue - MALT, jehož incidence stoupá), gastrointestinální stromální tumor, squamosní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinoid, vzácné je metastatické postižení žaludku.

Neoadjuvantní předoperační konkomitantní chemoradioterapie karcinomu žaludku zatím nepatří mezi standardní metody léčby. V případě nepřítomnosti vzdálených metastáz, ale primárně inoperabilním nálezem pro místní rozsah nádoru, lze indikovat předoperační radioterapii či konkomitantní chemoradioterapii a následně provést kontrolní vyšetření ke zvážení možnosti operace. Pro adjuvantní chemoterapii ani samotnou adjuvantní radioterapii zatím nebyl prokázán vliv na prodloužení celkové doby přežití. Adjuvantní pooperační konkomitantní chemoradioterapie vede k významně delšímu mediánu přežití u lokálně pokročilých adenokarcinomů žaludku a gastroesofageální junkce po kurativní R0 resekci, s

přítomností rizikových faktorů (80). Adjuvantní pooperační konkomitantní chemoradioterapie je indikována u lokálně pokročilého adenokarcinomu II. a III. stadia po kurativní resekci R0. Paliativní radioterapii inoperabilního karcinomu žaludku lze použít samostatně, eventuelně i v kombinaci s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem, s cílem zmírnění bolestí a zpomalení nástupu obstrukce. Paliativní chemoterapeutická schémata inoperabilního karcinomu žaludku jsou založena na 5-fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem, etoposidem, deriváty platiny, antracykliny, mitomycinem C, irinotecanem a taxany. Intenzivně je studován kapecitabin.

Souhrn léčebné strategie podle stadií TNM klasifikace:

stadium I (T1 N0 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0)

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie u pacientů s N1 s využitím 5-fluorouracilu a leukovorinu.

stadium II (T1 N2 M0, T3 N0 M0, T2 N1 M0)

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie s využitím 5-fluorouracilu a leukovorinu.

stadium III (T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0)

Po radikální operaci adjuvantní chemoradioterapie s využitím 5-fluorouracilu a leukovorinu.

stadium IV (T4 N1-3 M0, T1-3 N3 M0, jakékoliv T jakékoliv N M1)

Indikovaná paliativní chemoterapie epirubicinem, doxorubicinem, cisplatinou, 5-fluorouracilem, leukovorinem, etoposidem, metotrexatem, mitomycinem-C nebo výjimečně docetaxelem či irinotecanem. Docetaxel a irinotecan jsou vhodné jen u pacientů s performance status 0-1, a uspokojivými biochemickými hodnotami.

1.1.3. Současné možnosti léčby nádorů žlučového ústrojí

Incidence karcinomu žlučníku v České republice v roce 1999 činila 6,3 / 100000 obyvatel, karcinomu žlučových cest 3,7 / 100000 obyvatel. Rizikovými faktory pro vznik karcinomu žlučových cest je cholecystolithiáza, ulcerosní kolitida, Crohnova choroba, sklerozující cholangitida, vzácněji parazitární onemocnění žlučových cest (63). Pro karcinomy v oblasti bifurkace žlučovodů se užívá název Klatskinův tumor. Dle Bismuthovy klasifikace rozeznáváme 3 typy Klatskinova tumoru: I - postižení společného hepatiku, II - postižení

junkce, IIIa - postižení junkce a pravého hepatiku, IIIb- postižení junkce a levého hepatiku, IV- multicentrické postižení nebo postižení junkce a pravého i levého hepatiku (128). Nejčastějším histologickým typem je adenokarcinom, méně často karcinom papilární, světlebuněčný a spinocelulární. Maligní stenózy žlučových cest se vyznačují nepříznivým průběhem onemocnění. V paliativní léčbě maligních stenóz žlučových cest lze intraluminální brachyterapii (97) aplikovat samostatně (30) či kombinovat se zevní radioterapií (111), systémovou či regionální chemoterapií (85).

Radikální chirurgický výkon je jedinou metodou léčby, která dává šanci na vyléčení. Většina pacientů přichází s pokročilým onemocněním. Radikální odstranění nádoru, provedení R0 resekce s lymfadenektomií, zpravidla není možné u více než 25% pacientů. Ostatní metody léčby jsou paliativní. Chemoterapie systémová ani regionální zatím neprokázala vliv na celkovou dobu přežití. V rámci klinických studií se kombinuje konformní radioterapie s radiosenzibilujícími cytostatiky, především 5-fluorouracilem. Konkomitantní chemoradioterapie zatím není pokládána za standardní léčbu. V případě známek obstrukčního ikteru je nejdůležitější derivace žlučových cest, drenáží či stentem, která může být provedena metodou endoskopické retrogradní cholangiopankreatografie nebo perkutánní transhepatální cholangiografie. Typ drenáže je volen individuálně dle anatomické lokalizace nádorové stenosis. Dávka ze zevní radioterapie je limitována radiosenzitivitou okolních tkání, proto jsou hledány cesty lokální aplikace záření intraoperační radioterapií nebo častěji intraluminální brachyterapií. Paliativní intraluminální brachyterapie může být aplikována samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií. Samostatná intraluminální brachyterapie zlepšuje kvalitu života, prodlužuje dobu průchodnosti drenáže žlučových cest a prodlužuje přežití v řádu měsíců.

Souhrn léčebné strategie podle stadií TNM klasifikace:

stadium I (T1N0 M0)

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu.

stadium II (T2 N0 M0)

Po radikálním odstranění karcinomu žlučníku nebo žlučových cest adjuvantní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu, v ostatních případech po zajištění derivace žluči je indikována paliativní chemoterapie založená na 5-fluorouracilu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu.

stadium III (T1-2 N1 M0, T3N0-1 M0)

Po zajištění derivace žluči indikována paliativní chemoterapie založená na 5-fluorouracilu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu.

stadium IV (T4 N0-1 M0, TX N2 M0, jakékoliv T jakékoliv N M1)

Indikovaná paliativní chemoterapie založená na 5-fluorouracilu nebo paliativní chemoradioterapie s podáním 5-fluorouracilu. Léčba další linie individualizované paliativní chemoterapie je založena na 5-fluorouracilu a leukovorinu.

1.1.4. Současné možnosti léčby nádorů léčby tlustého střeva a rekta

Kolorektální karcinom se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. Doba přežití pacientů s kolorektálním karcinomem je velice úzce spjata se stadiem onemocnění v době jeho diagnostikování. Karcinom rekta se od karcinomu tlustého střeva odlišuje především tím, že rektum naléhá na stěnu pánevní, takže dochází k snadnějšímu přestupu maligních buněk do stěn pánve (121). Z toho plyne mnohem větší četnost lokoregionálních recidiv v oblasti malé pánve (121). Pravěpodobnost vzniku lokální recidivy lze zmenšit použitím předoperační nebo pooperační radioterapie (121). Komplexní

léčba karcinomu rekta proto zahrnuje nejen chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapii, ale také předoperační nebo pooperační radioterapii (121). V léčbě karcinomu rekta je předoperační ozáření standardním postupem, jehož přínos jak pro redukci lokálních recidiv, tak pro dlouhodobé přežití byl v randomizovaných studiích opakovaně prokázán (69). Pooperační radioterapie se doporučuje u nádorů prorůstajících stěnou, při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami a při nejistotě o radikalitě operačního výkonu (69). Pacienti jsou ozařováni v poloze na břicho (pronační poloze), s rukama pod hlavou. K potenciaci účinků radioterapie se využívá bolusově nebo kontinuálně podávaný 5-fluorouracil (70).

Radikální chirurgický výkon je jedinou metodou léčby, která dává šanci na vyléčení. Pokud je nádor operabilní, následuje pokus o radikální resekci s lymfadenektomií (52, 53). Dle histologického vyšetření resekátu a regionálních uzlin je stanoven další postup. U radikálně inoperabilního nádoru se zvažují paliativní chirurgické výkony.

Souhrn léčebné strategie podle stadií TNM klasifikace:

stadium I (pT1 N0 M0, T2 N0 M0)

Široká excise s anastomosou. Adjuvantní léčba není indikována.

stadium II (pT3-4 N0 M0)

Široká excise s anastomosou.

pT3 N0 M0 bez rizikových faktorů (pozitivní nebo neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, grading 3, předoperačně zvýšená hladina karcinoembryonálního antigenu, mucinosní složka, méně než 12 vyšetřených lymfatických uzlin) adjuvantní léčba není indikována.

pT4 N0 M0 s rizikovými faktory (viz výše) adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců.

U karcinomu rekta předoperační neoadjuvantní či pooperační adjuvantní chemoradioterapie.

stadium III (jakékoliv T N1 M0)

Široká excise s anastomosou. Adjuvantní cytostatická chemoterapie.

U karcinomu rekta předoperační neoadjuvantní či pooperační adjuvantní chemoradioterapie.

stadium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1)

Resekce jaterních metastáz pokud jsou resekabilní. Paliativní cytostatická regionální či systémová chemoterapie.

1.1.4.1. Léčba jaterních metastáz

Nejčastějším místem vzdálených metastáz kolorektálního karcinomu jsou játra. Játra jsou současně i nejčastějším místem metastáz nádorů žaludku, slinivky, žlučových cest, prsu, plic a melanomu (85, 87). V případě jaterních metastáz neznámého primárního ložiska může být obtížné diferenciatně diagnosticky odlišit jaterní metastázy od primárních nádorů jater, zejména cholangiokarcinomu. Při stanovení diagnózy jaterních metastáz provádíme fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření hodnot alkalické fosfatázy, transamináz, bilirubinu, alfa-fetoproteinu, ultrazvukové vyšetření, počítačovou tomografií, individuálně je možné indikovat i scintigrafii jater, magnetickou rezonanci a pozitivní emisní tomografií. V anamnése se cíleně ptáme, zda se pacient v minulosti léčil pro chronickou hepatitidu B a C či jaterní cirhosis, které jsou rizikovými faktory pro vznik primárního hepatocelulárního karcinomu (29). Naopak při anamnése onkologického onemocnění, zejména v naší zeměpisné oblasti, jsou mnohem pravděpodobnější jaterní metastázy než-li duplicitní hepatocelulární karcinom. Rozhodující pro diagnózu je výsledek jaterní biopsie. Léčba jaterních metastáz je určena histologickým typem primárního onkologického onemocnění, anatomickou lokalizací a rozsahem jaterních metastáz, celkovým rozsahem onkologického onemocnění na ostatních orgánech a celkovým stavem pacienta. Často jsou játra jediným orgánem, který je

metastázami postižen. Metodou volby solitárních a máločetných jaterních metastáz je chirurgická resekce, která může být v rozsahu standardní anatomické resekce nebo neanatomické resekce, která je indikována především u menších ložisek lokalizovaných při povrchu nebo okrajích jater. V případě, že kromě jater jsou metastázy i na jiných orgánech volíme systémovou protinádorovou chemoterapii. Při systémové protinádorové chemoterapii cytostatika cirkulují v celém organismu a působí tedy v obdobné koncentraci jak na cílové, nádorem zasažené oblasti, tak na většinu ostatních orgánů a tkání. Výhodou systémového podání protinádorové chemoterapie je působení na eventuální metastázy a mikrometastázy, které mohou být pod detekční hranicí vyšetřovacích metod. Nevýhodou systémové aplikace je toxické působení protinádorové chemoterapie v celém organismu. Je možné kombinovat systémovou protinádorovou chemoterapii s regionální intraarteriální chemoterapií jaterních metastáz, zejména v případech, kdy prognóza pacienta je určena především jaterními metastázami. Regionální intraarteriální protinádorová chemoterapie představuje přímou aplikaci cytostatik do postiženého orgánu (58; 85; 87; 88). Před indikací regionální léčby jaterních metastáz bez současné systémové protinádorové chemoterapie vždy provádíme restaging aktuálního rozsahu onkologického onemocnění na ostatních orgánech, aby nebyly léčeny pouze jaterní metastázy a nádorové onemocnění mezitím neprogredovalo na jiném místě. Regionální intraarteriální aplikace umožňuje podstatně vyšší koncentraci protinádorové chemoterapie v nádorovém ložisku a menší vedlejší účinky na ostatní orgány než při systémové aplikaci chemoterapie (58). Princip této metody spočívá v aplikaci protinádorové chemoterapie klasickou Seldingerovou metodou nebo portsystémem. Portsystém představuje jednoduchou sestavu složenou z kovové nebo celoplastové komůrky a vlastního katétru (58). Před plánovanou implantací portsystému je nezbytná předoperační angiografie, protože jsou časté anomálie cévního zásobení jater (58). V praxi se obvykle před plánovanou implantací portsystému provádí diagnostická angiografie, která je spojena s léčebnou aplikací prvního

cyklu cytostatik zavedeným Seldingerovým katetrem. Implantaci portsystému provádí chirurg z laparotomie (58). Komůrku umístí nejčastěji do podkoží dolní části přední stěny hrudní. Jeden konec katétru je zaveden do arteria hepatica propria, nejčastěji cestou arteria gastroduodenalis, druhý je pevně připojen ke komůrce. Další cykly regionální chemoterapie jsou aplikovány po zavedení portsystému. K aplikaci protinádorové chemoterapie je vyžadováno používání speciálně pro tyto účely uzpůsobených injekčních jehel. Regionální intraarteriální aplikaci protinádorové chemoterapie je možné kombinovat s regionální intraarteriální aplikací imunoterapie. Jaterní metastázy jsou zásobeny především arteriální krví, na rozdíl od hepatocytů, které jsou zásobeny především krví z portální žíly. Nejlepší prognózu mají pacienti s metastázami pouze v játrech, kteří podstoupili resekci jaterních metastáz. U těchto pacientů činí pětileté přežití až 30%. Pacienti, s jaterními metastázami inoperabilními, či pacienti, kteří kromě jaterních metastáz mají metastázy i na dalších orgánech, mají prognózu horší.

1.2. Léčebné přístupy směřující k omezení gastrointestinální toxicity

1.2.1. Brachyterapie

Ve vyspělých zemích podstupuje léčbu zářením asi 60% onkologických pacientů buď samostatně, nebo v kombinaci s chirurgickým výkonem a/nebo chemoterapií jako součást primární léčby (100). Celkový podíl onkologických pacientů, u kterých se použije radioterapie v průběhu onemocnění, činí až 80% (100). Cílem radioterapie je aplikovat nádorovou letální dávku do oblasti nádoru při minimálním ozáření zdravých tkání (100). Ideálním výsledkem radioterapie je kompletní eradikace nádoru při minimálním poškození okolních zdravých tkání (100). Z hlediska techniky rozdělujeme radioterapii na teleterapii

(zevní ozařování) a brachyterapii (97). Zatímco teleterapie je léčbou lokoregionální, brachyterapie je léčbou lokální. Brachyterapie je schopna díky prudkému poklesu dávky do okolí (vlivem krátké vzdálenosti od zdroje) relativně více šetřit okolní zdravé tkáně a tím aplikovat vyšší dávku záření do cílového objemu (93). Zdravé tkáně obklopující nádorové ložisko jsou při brachyterapii zatíženy podstatně nižší dávkou než nádor samotný (100). Brachyterapie je používána v léčbě onkologických, méně často neonkologických onemocnění (28; 29; 32; 33). Dávka zevní radioterapie je limitována radiosenzitivitou okolních zdravých orgánů. Možností jak překonat tento problém zevní radioterapie může být intraluminální brachyterapie, například v léčbě nádorů jícnu či žlučového ústrojí. V tomto případě dochází k redukci gastrointestinální toxicity.

1.2.2. Hypertermie

Mezi perspektivní modalitý onkologické léčby patří i hypertermie v kombinaci s radioterapií či chemoterapií. Výsledky samotné hypertermie bez kombinace s další léčebnou modalitou se ukázaly dle teoretického předpokladu neuspokojivé, avšak kombinace radioterapie či chemoterapie a následná regionální aplikace hypertermie zvyšují účinnost léčby v místě léčebného ohřevu a může vést ke snížení systémové toxicity léčby (41; 98). Ohřev cílového objemu v lidském těle je i přes značný technický pokrok stále obtížný a doposud používané principy ohřevu nelze považovat za zcela uspokojivé, především v případě hloubkové hypertermie. V klinické praxi se nejčastěji pro ohřev cílového objemu využívá termických účinků vysokofrekvenčních proudů nebo ultrazvuku. Mezi nejdůležitější faktory ovlivňující výši teploty ve tkáních patří obsah vody ve tkáních, kmitočet elektromagnetické energie nebo ultrazvuku, teplotní pole aplikátoru, celková tepelná bilance ohřívání tkáně a pořadí tkáňových vrstev.

Dle rozsahu ohřevu a s tím související efektivní teplotou v prohřívaném objemu lidského těla se hypertermie rozděluje na (67):

1. lokální - teplota 42 až 45 °C
2. regionální - teplota 42 až 43 °C
3. celotělová - teplota 40 až 42 °C

1.2.2.1. Biologické základy hypertermie

Všechny živé tkáně jsou více nebo méně termosenzitivní. Tepelné poškození buněk může navodit až buněčnou smrt. Základní příčina buněčné smrti při hypertermii nebyla jednoznačně prokázána. Při hypertermii dochází k poškození buněčné membrány, cytoskeletu, cytosolu, buněčných organel a změny v jádře buňky jako příčina poškození buněk při hypertermii (57; 67). Poškození buněk při hypertermii závisí na dvou hlavních faktorech: na teplotě a na délce ohřevu. Všeobecně jsou nádorové tkáně citlivější na ohřev než tkáně zdravé. Vyšší citlivost nádorů k hypertermii je způsobena především chronickou hypoxií, nízkým pH, nutričním deficitem v nádoru. Rovněž novotvořené cévy v nádoru jsou významně citlivější na ohřev než cévy ve zdravých tkáních.

1.2.2.2. Kombinace hypertermie a protinádorové chemoterapie

Kombinace systémové intravenosní aplikace protinádorové chemoterapie a následná regionální aplikace hypertermie může vést ke zvýšení účinnosti protinádorové chemoterapie v ohřívané oblasti a snížení systémové toxicity protinádorové chemoterapie (41; 131). Hypertermie zvyšuje transport cytostatik membránou a inhibuje reparační pochody po cytostatické léčbě. V klinické praxi je nejvíce zkušeností s regionální termochemoterapií

melanomu končetin a v léčbě sarkomů měkkých tkání léčených na končetinách (67). Perspektivně se jeví kombinace systémově intravenosně aplikované cytostatické chemoterapie v termosenzitivních liposomech a následné regionální hypertermie (41).

1.2.2.3. Kombinace hypertermie a radioterapie

Hypertermie samotná má pouze omezený léčebný efekt při léčbě nádorových onemocnění. Při kombinaci hypertermie s radioterapií nebo s chemoterapií se výsledky léčby významně zlepšují. Stejně faktory, které zvyšují radiorezistenci nádoru (hypoxie, acidita, nedostatečné krevní zásobení nádoru, S a Go fáze buněčného cyklu) způsobují současně zvýšenou termosenzitivitu. Klinický význam hypertermie proto spočívá nejen v přímém poškození buněk teplem ale i v potenciačním účinku radioterapie. Hypertermie působí s radioterapií synergně a komplementárně. Hypertermií lze potencovat účinek zevní radioterapie (teleterapie) i brachyterapie (32).

1.3. Gastrointestinální toxicita – klinické projevy, diagnostika a možnosti intervence

Poškození sliznic gastrointestinálního traktu patří mezi nejčastější toxické projevy protinádorové chemoterapie a radioterapie. Postižen může být jakýkoliv slizniční povrch, v oblasti zažívacího traktu se pak setkáváme se stomatitidou, dysfagií, dyspepsií a průjmy. Postižení sliznice tenkého střeva je velmi časté, nejčastěji se projevuje průjmy a bolestmi břicha, a u některých léků bývá limitující. Intestinální toxicita chemoterapie a radioterapie bývá hodnocena především podle klinických příznaků (Tabulka 1) (16), které jsou většinou obtížně objektivizovatelné.

Gastrointestinální toxicita, jak bylo již uvedeno, je jedním z nejčastějších vedlejších účinků protinádorové chemoterapie a radioterapie. Pro některé léky, například irinotecan, je gastrointestinální toxicita dávkou limitující toxicitou (102; 124). Gastrointestinální toxicita je také dávkou limitující toxicitou radioterapie nádorů některých lokalizací, například nádorů žaludku či žlučového ústrojí. Může být postižena kterákoliv část zažívací trubice od dutiny ústní až po anus (86). V závislosti na tom, která část zažívací trubice je postižena, se může gastrointestinální toxicita projevit jako soor v dutině ústní, dysfagie, dyspepsie, průjem, křeče v břiše nebo krvácení z rektu. Při mukositidě dochází kromě polykacích obtíží i k poklesu resorpční schopnosti pro základní živiny a vitamíny (81). Tyto příznaky jsou důsledkem poškození sliznice zažívacího traktu způsobené protinádorovou chemoterapií a radioterapií. Vysoká frekvence gastrointestinální toxicity je způsobena relativně neselektivním působením většiny protinádorových léků a radioterapie, stejně jako vysokým stupněm proliferace sliznice zažívacího traktu. Časné nežádoucí účinky radioterapie na zdravé tkáně vyplývají z přímého poškození orgánů a tkání senzitivních na záření (99). Zatímco stupeň poškození sliznice v dutině ústní může být snadno hodnocen přímo pohledem, poškození ostatních částí zažívací trubice může být provedeno endoskopickými metodami, jejichž provedení může být ztíženo v době kdy pacient trpí vedlejšími účinky protinádorové léčby. Hodnocení střevní toxicity je více problematické, protože dostupnost enteroskopie je omezena a provedení i tohoto vyšetření je obtížnější u pacientů trpících vedlejšími účinky protinádorové chemoterapie nebo radioterapie. Diagnóza a hodnocení závažnosti poškození střevní sliznice je proto závislé na anamnestických datech (16). Terminologie používaná k popisu intestinální toxicity způsobené protinádorovou chemoterapií a radioterapií vyjadřuje tuto obtížnost. Často bývá postižena sliznice tenkého střeva. Termín „chemoterapií indukovaný průjem“ je v současnosti široce používán pro nejčastěji manifestovanou střevní toxicitu, která je způsobena řadou patogenních mechanismů, včetně malabsorpce, poruch motility nebo hypersekrece (76).

Termín střevní propustnost vyjadřuje bariérovou funkci střevní sliznice, která odděluje vnitřní prostředí od vnějšího v imunologickém i metabolickém smyslu (24). Poruchy bariérové funkce tenkého střeva mohou být definovány změnami propustnosti pro různé látky. K hodnocení střevní propustnosti byla testována celá řada různých molekul, včetně inertních cukrů, polyethylen glykolu, polyvinyl pyrrolidonu, tobramycinu nebo dokonce proteinů (4).

Testy střevní propustnosti jsou jednoduché neinvazivní testy, které podávají informaci o funkčním stavu střevní slizniční bariéry (10). Střevní propustnost je používána pro studium poruch střevní sliznice nenádorových onemocnění, včetně zánětlivých onemocnění střeva a gluténové enteropatie (62; 65). K hodnocení střevní propustnosti jsou používány různé látky, včetně radiofarmak, makromolekul nebo nemetabolizovaných cukrů (4; 114). Tento přístup byl testován také u pacientů léčených protinádorovou chemoterapií a byly pozorovány podobné změny střevní propustnosti jako u pacientů s nenádorovými onemocněními.

Většina studií střevní propustnosti se doposud soustředila na pacienty s celiakií nebo Crohnovou chorobou (62; 65; 71; 74; 114). Zvýšená střevní propustnost byla pozorována také u pacientů s popáleninami, malnutricí nebo po chirurgických výkonech (4; 8; 116).

1.3.1. Chemoterapií indukovaný průjem - definice a patogenetické mechanismy

Termín chemoterapií indukovaný průjem vyjadřuje nejednoznačnost patogeneze tohoto častého stavu (76). Ve skutečnosti, je jen málo studií, které se snažily objasnit mechanismus průjmu indukovaného různými protinádorovými léky (102). Průjem je pozorován po aplikaci většiny protinádorových léků (106). V patogenezi průjmu indukovaného různými protinádorovými léky se může účastnit mnoho mechanismů, ve většině případů se však na chemoterapií indukovaném průjmu pravděpodobně podílí sekreční komponenta (76). Na základě měření osmotického tlaku, je sekreční mechanismus považován za zodpovědný také

za pozdní průjem po aplikaci irinotecanu (102). Sekreční komponenta pravděpodobně odráží nerovnováhu mezi sekreční aktivitou epitelálních buněk krypt a absorpcí v epitelu klků.

Protinádorové léky napodobují změny způsobené ozářením břicha, včetně zploštění nebo atrofie klků (snížení výšky a šířky klků), snížení počtu mitóz, zánětlivou infiltrací lamina propria nebo změnami mitochondrií (1; 106). Zvýšení mitotické aktivity následuje ukončení chemoterapie (25). Poškození buněk střevního epitelu se vyskytuje v různé intenzitě od poškození buněčných funkcí, které se projevuje vakuolizací epitelálních buněk až apoptózou nebo malými oblastmi obnažení epitelálních buněk. Závažnější formy buněčného poškození jsou doprovázeny zánětlivými příznaky v submukose (25; 55). Chemoterapií indukovaná enteritida je doprovázena poškozením mitochondriální deoxyribonukleové kyseliny a zvýšenou expresí cyklooxygenázy 2 (125). Jako důsledek těchto změn, může převládnout sekreční aktivita epitelu krypt. Kromě hypersekrece, byla u pacientů, kteří byli léčeni protinádorovou chemoterapií, pozorována zvýšená exsudace proteinů (20), která reprezentuje jiný mechanismus chemoterapií indukovaného průjmu. Rovněž může být porušena motilita nebo zvýšená osmolarita střevního obsahu.

1.3.2. Možnosti prevence a léčby intestinální toxicity

U pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem již byly studovány jak preventivní, tak léčebné možnosti prevence a léčby (3). Léčba, která je v současné klinické praxi doporučována k léčbě chemoterapií indukovaného průjmu je obvykle omezena na symptomatickou léčbu loperamidem nebo jinými léky proti průjmu. Loperamid je v současné době asi nejčastěji používaným lékem v léčbě chemoterapií indukovaného průjmu (13). Analoga somatostatinu (například oktreotid) jsou účinná v případech chemoterapií indukovaného průjmu, které jsou refrakterní na standardní léčbu (48; 130). V rámci

klinických studií byla používána široká škála dávkovacích schémat. Oktreotid zmírňuje průjem snížením sekreční aktivity epiteliálních buněk krypt.

Také v prevenci byly studovány různé přístupy v experimentu i v klinických studiích. Glutamin je hlavní živinou enterocytů. Účinnost suplementace glutaminem na gastrointestinální toxicitu byla testována v několika prospektivních klinických studiích. Ačkoliv některá data svědčí ve prospěch protektivní role glutaminu na manifestaci gastrointestinální toxicity (2; 21; 104; 126), mnoho randomizovaných studií, ve kterých byla používána různá dávkovací schémata jak parenterální, tak enterální aplikace glutaminu postrádají statistickou sílu k definitivnímu důkazu této léčebné strategie (7; 59; 117). Gastrointestinální toxicita může být také modifikována některými cytokiny, například interleukinem-11 (42), nebo interleukinem-15 (11). Jinými možnostmi prevence gastrointestinální toxicity může být změna způsobu podání chemoterapie (chronomodulace) (79), cesty podání (regionální chemoterapie) (58; 118) nebo kombinace systémové intravenosní aplikace chemoterapie a regionální hypertermie (39; 40; 41).

Měření střevní propustnosti může být užitečným nástrojem pro hodnocení léčebných intervencí onkologických pacientů, kteří jsou léčeni protinádorovou chemoterapií nebo radioterapií. Střevní propustnost může být použita k hodnocení účinnosti podávání perorálního glutaminu v prevenci gastrointestinální toxicity pacientů léčených chemoterapií 5-fluorouracil/ leukovorin v prospektivní randomizované studii (21). U pacientů, kteří byli léčeni perorálním glutaminem, bylo pozorováno zkrácení doby průjmu, snížení spotřeby loperamidu, statisticky významné snížení poměru celobióza/manitol a zvýšení absorpce xylózy. V randomizované studii byl pacientům s hematologickými malignitami podáván interleukin-11 nebo placebo (42). Důsledkem podávání interleukinu-11 bylo statisticky významné snížení enterické bakterémie a snížení, zvýšeného poměru laktulóza/manitol. Poměr laktulóza/manitol byl v mezích normy při maximální neutropenii 78% ve skupině

pacientů, kteří byli léčeni intereleukinem-11, ale pouze 40% ve skupině pacientů, kteří byli léčeni placebem. Zvýšení poměru laktulóza/manitol bylo pozorováno u pacientů se stomatitidou, kteří byli léčeni výplachy dutiny ústní faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) (90). Čtyři dny po ukončení léčby došlo ke statisticky významnému poklesu vylučování laktulózy, poměru laktulóza/manitol a laktulóza/xylóza. Je však obtížné spekulovat, zda došlo ke zlepšení parametrů střevní propustnosti spontánním zhojením střevní sliznice nebo v důsledku léčby. V jedné studii u pacientů, kteří byli léčeni vysokými dávkami melfalanu, bylo zvýšení střevní propustnosti částečně sníženo podáním cyklofosfamidů v přípravném režimu autologní transplantace kostní dřeně (105).

1.4. Fyziologie a patofyziologie vstřebávání sacharidů

Hlavními sacharidy potravy jsou polysacharidy, disacharidy a monosacharidy (46). Sacharidy jsou v trávicím ústrojí postupně štěpeny slinnou a pankreatickou amylázou a následně i enzymy kartáčového lemu enterocytů (laktáza, maltáza, sacharáza, amyláza, trehaláza) na monosacharidy (glukóza, galaktóza a fruktóza), které jsou transportovány do enterocytu (pomocí sodíko-draslíkové pumpy nebo usnadněnou difuzí) a dále do portálního oběhu (75).

Mechanismy vstřebávání sacharidů jsou stále předmětem diskusí. Podle některých představ jsou monosacharidy (D-manitol, D-xylóza, L-ramnóza) ze střeva vstřebávány transcelulárně (9). Disacharidy (laktulóza, laktóza) a oligosacharidy jsou ze střeva vstřebávány paracelulárně cestou těsných spojení (tight junctions) (9) (Schéma), detailní mechanismy jsou však stále kontroverzní.

Existují 2 teorie, které se pokoušejí vysvětlit různé chování sacharidů při průchodu střevní sliznicí. První teorie předpokládá přítomnost 3 cest, paracelulární, transcelulární vodní a

transcelulární lipidové, které jsou rozdílně propustné pro molekulární markery. Jiná teorie je založena na experimentálních datech, které prokazují různou propustnost podél osy krypta – klk (44).

Mitotická aktivita buněk střevního epitelu je omezena na krypty. Buňky migrují z krypt směrem k vrcholu klku. Tato migrace je doprovázena morfologickým vyzráváním buněk epitelu a také poklesem propustnosti „tight junctions“ mezi buňkami střevní sliznice. Na základě rozdílů střevní propustnosti, byla postulována přítomnost dvou nebo tří různých pórů korespondujících s rozdílnou propustností „tight junctions“ podél osy krypta – klk. Malé póry jsou přítomny na vrcholu klku a tyto póry jsou propustné pouze pro monosacharidy (například manitol). Velké póry, které jsou propustné pro disacharidy (například laktulózu nebo celobiózu) jsou omezeny na krypty. Některými autory byla navržena přítomnost středně velkých pórů, umístěných na bazích klků. Z experimentálních dat vyplývá, že za normálních okolností je malá expozice střevní tekutiny v luminu na epitel krypt a propustnost střevní sliznice je určována „tight junctions“ mezi epiteliálními buňkami klků (44). Různé patologické podmínky spojené s vyhlazením a atrofií klků vedou ke zvýšenému kontaktu mezi tekutinou v luminu a epitelem krypt. Zvýšená expozice krypt je provázena zvýšením střevní propustnosti pro disacharidy.

1.5. Laboratorní diagnostika gastrointestinální toxicity pomocí studia střevní propustnosti

Morfologické změny způsobené aplikací protinádorové chemoterapie mohou vyústit ve zvýšenou expozici krypt a zvýšenou propustnost střevní sliznice pro disacharidy a jiné velké molekuly. Jsou používány různé metody k hodnocení střevní propustnosti u onkologických pacientů léčených chemoterapií a radioterapií. Zatímco v dřívějších studiích byl ke studiu

střevní propustnosti používán ^{51}Cr etylendiaminotetraacetát, polyvinyl pyrrolidon nebo tobramycin, většina současných studií referuje o výsledcích rozdílné exkrece disacharidů a monosacharidů močí. U řady pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním jsou pozorovány morfologické změny střevní sliznice (například atrofie klků), zvýšení střevní propustnosti (například zvýšený poměr disacharidů/monosacharidů), snížení absorpce xylózy nebo klinické známky malabsorpce ještě před zahájením chemoterapie (95; 106; 109). Toto zjištění není překvapující, v souvislosti s popsanou zvýšenou střevní propustností při malnutrici (116) a častým výskytem malnutrice u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. V experimentu na zvířatech i v klinických studiích byly popsány morfologické změny způsobené protinádorovými léky, včetně vyhlazení klků, nekróza a zánětlivé infiltráty v submukose, které jsou doprovázeny zvýšením střevní propustnosti nebo malabsorpcí xylosy (12; 106; 125).

Některé studie prospektivně sledovaly pacienty, kteří byli léčeni různými režimy chemoterapie (84) (Tabulka 2). Zvýšená střevní propustnost byla pozorována u pacientů s lymfomy, kteří byli léčeni chemoterapií v kombinaci MOPP (mechlorethamine, vinkristin, prokarbazin a prednison) nebo COP (cyklofosfamid, vinkristin a prednison) (94), pacientů s karcinomem prsu, kteří byli léčeni antracyklíny (95), nebo pacientů s gastrointestinálními nádory, kteří byli léčeni režimy s 5-fluorouracilem (22; 73). Načasování maximálních změn střevní propustnosti byla různá pro různá schémata použité chemoterapie a zjevně závisela i na schématu sběru moče. Časně zvýšení střevní propustnosti bylo pozorováno u pacientů s lymfomy, kteří byli léčeni chemoterapií v kombinaci MOPP nebo COP a u pacientů s karcinomem prsu, po léčbě doxorubicinem s maximálními hodnotami propustnosti laktulózy po 2 dnech (94; 95), zatímco maximální hodnoty střevní propustnosti pacientů, kteří byli léčeni režimy chemoterapie s 5-fluorouracilem byly pozorovány 10 – 12 dní po zahájení chemoterapie (5 – 7 dní po poslední dávce pětidenního schématu léčby) (22; 73). U pacientů

se sarkomy měkkých tkání, kteří byli léčeni kombinací chemoterapie ifosfamid, doxorubicin a dakarbazin, bylo také pozorováno zvýšení poměru laktulóza/manitol třetí den. Tento vzestup je dáván do souvislosti s nauseou a zvracením spojenými s tímto schématem chemoterapie (43).

Siber et al. (108) vyšetřoval střevní propustnost pomocí polyvinyl pyrrolidonu a tobramycinu u 10 pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni pětidenním schématem chemoterapie s 5-fluorouracilem. Bylo pozorováno zvýšené vylučování močí obou látek s vrcholem mezi 8. a 15. dnem. V jiné studii pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni chemoterapií raltitrexedem nebo irinotecanem byla vyšetřována jak střevní propustnost, tak absorpce xylózy. Bylo pozorováno statisticky významné snížení procenta požité dávky xylózy ve sbírané moči (89). Zvýšení poměru laktulóza/manitol u pacientů s gastrointestinálními nádory, kteří byli léčeni chemoterapií s 5-fluorouracilem, bylo pozorováno také ve studii Inutsuky et al. (56).

Některé studie vyšetřovaly pacienty s akutní leukémií. Bylo popsáno zvýšení vstupního poměru laktulóza/manitol (109), a v jiných studiích bylo pozorováno zvýšení v průběhu léčby (20; 96). Zvýšení poměru laktulóza/rhamnóza bylo pozorováno u pacientů s různými nádory, kteří byli léčeni vysoko-dávkovanou chemoterapií. Nejvyšší hodnoty byly pozorovány 7 dní po léčbě. Zvýšení střevní propustnosti bylo popsáno také u dětských pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií (96; 101).

Existuje jen málo studií, které vyšetřovaly pacienty s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou. V jedné studii byl popsán signifikantně vyšší poměr celobióza/manitol a absorpce xylózy byla nižší u pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií 5-fluorouracil/leukovorin a kteří měli průjem (22). Postupný vzestup poměru celobióza/manitol byl pozorován se stoupající intenzitou průjmu. V jiné studii 110 pacientů s leukémií byla popsána souvislost mezi malabsorpcí xylosy a neutropenickou enterokolitidou nebo

systemovou infekcí (6), ze které vyplývá, že metabolické a imunologické bariérové funkce střevní sliznice mohou být úzce spojeny u onkologických pacientů, kteří jsou léčeni chemoterapií. Zvýšení poměru laktulóza/manitol bylo pozorováno u 10 pacientů se stomatitidou, kteří byli léčeni výplachy dutiny ústní faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) (90). Vylučování laktulózy, poměr laktulóza/manitol a laktulóza/xylóza byly signifikantně vyšší u pacientů s mukosítidou ve srovnání s kontrolní skupinou 21 onkologických pacientů. Poměr laktulóza/manitol více než 0,0628 (průměr + 2 standardní odchylky u kontrol) byl přítomen u 9 z 10 pacientů s mukosítidou a pouze u 1 z 21 pacientů v kontrolní skupině. Proto zvýšení poměru laktulóza/manitol korelovalo s přítomností mukosítidy s 90% senzitivitou a 95% specificitou. Podobně poměr laktulóza/xylóza více než 0,0427 (průměr ± 2 standardní odchylky od kontrolní skupiny) byly přítomny u 9 z 10 pacientů s mukosítidou (senzitivita 90%) a u žádného pacienta z 21 pacientů kontrolní skupiny (specificita 100%).

V předchozích pracích bylo prokázáno, že laktulózo – manitolový test je citlivým indikátorem mukosítidy u pacientů léčených protinádorovou chemoterapií a radioterapií. U pacientů s mukosítidou bylo pozorováno zvýšení indexu laktulóza/manitol a laktulóza/xylóza o řád ve srovnání s pacienty před léčbou.

2. METODY

2.1. Test střevní propustnosti

Orální expoziční laktulózo – manitolový test byl prováděn ve spolupráci s Klinikou Gerontologickou a Metabolickou Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Princip testu spočívá ve vypití roztoku xylózy, manitolu a laktulózy a 5-hodinovém sběru moče. I když výsledky koncentrací cukrů v moči jsou zkresleny různou rychlostí exkrece, vypočtení indexů xylóza/manitol, laktulóza/manitol a laktulóza/xylóza umožňuje snadnou korekci a získání reprodukovatelných výsledků.

Vyšetření laktulózo – manitolovým testem bylo prováděno při plánované návštěvě našeho oddělení, v den plánované chemoterapie či chemoradioterapie. Ráno, před plánovanou léčbou pacientů, v 7:00 - 8:30 byl zahájen laktulózo – manitolový test, následně aplikována plánovaná chemoterapie či chemoradioterapie, po 5 hodinách od prvního odběru ukončen laktulózo – manitolový test.

2.2. Provedení laktulózo – manitolového testu

1. poslední jídlo před testem – večere – by neměla obsahovat příliš cukrů, od večere již nejíst, tekutiny možno přijímat s výjimkou sladkých nápojů.
2. Ráno se pacient vymočí – tuto porci moči však nesbírá.
3. Před vypitím roztoku se pacient vymočí – vzorek nabrat do zkumavky na moč (žlutá), označit jménem a slepý vzorek, zaznamenat množství, přidat několik kapek Thiomersalu.

4. Po vypití roztoku pacient ještě 2 hodiny lační a nic nepije, poté může normálně jíst i pít.
5. Moč se sbírá celkem 5 hodin od vypití roztoku do džbánu, do džbánu dát předem asi 0.2 ml Thiomersalu, zaznamenávat její množství.

2.3. Příprava roztoku laktulózo – manitolového testu

Roztok laktulózo - manitolového testu byl připravován Ústavní lékárnou Fakultní nemocnice v Hradci Králové magistraliter s expirací jednoho týdne, což byla dostatečně dlouhá doba ke skladování roztoku pro plánovaná vyšetření (například jedenkrát týdně v průběhu chemoradioterapie) i pro neočekávaná vyšetření střevní propustnosti (například při klinické manifestaci intestinální toxicity po aplikaci protinádorové chemoterapie). Roztok byl připravován sterilně a uchováván za sterilních kautel.

2.4. Složení laktulózo – manitolového testu

Laktulosa	10.0
Manitol	2.0
D-xylosa	2.0
Glukosa	11.0
Aqua destil.	ad 100.0

2.5. Limitace laktulózo – manitolového testu

Hodnota střevní propustnosti může být ovlivněna kromě protinádorové léčby mnoha dalšími faktory. Proto při interpretaci výsledku laktulózo - manitolového testu je důležité posouzení do jaké míry se na změně hodnoty laktulózo – manitolového testu podílí poškození střevní bariéry protinádorovou léčbou a do jaké míry jiné faktory (72; 110).

Většina metod hodnotících střevní propustnost spoléhá na sběr moči v čase. Výsledky střevní propustnosti proto mohou být ovlivněny i jinými faktory než propustností střevní sliznice. Tyto faktory mohou být extramukosální, včetně neúplnosti požití testované látky, diluce v žaludku nebo tenkém střevu, rychlostí průchodu tráveniny trávicím ústrojím nebo degradací cukerné testovací látky střevními bakteriemi a postmukosální například distribuce testovací látky ve tkáních, metabolismus testovací látky v lidském organismu, načasování a kompletnost sběru moči nebo ledvinné funkce (72). S výjimkou distribuce testovací látky ve tkáních (která však většinou nemá velký praktický význam) extramukosální faktory ovlivňují podobně monosacharidy jako disacharidy. Proto byl zaveden princip rozdílného vylučování močí k vyloučení vlivu extramukosálních faktorů kombinací dvou markerů s rozdílným mechanismem průchodu střevní sliznicí. Výsledky jsou vyjadřovány jako poměr (4). Nemetabolizované cukry (například laktulóza, manitol, rhamnóza, nebo celobióza) jsou v testování střevní propustnosti nyní nahrazovány hlavně radiofarmaky. Nejčastěji je používána kombinace disacharidu a monosacharidu (například laktulóza/manitol). Většina sacharidů, které jsou používány ve studiích střevní propustnosti, nejsou metabolizovány savčími buňkami, ale mohou být fermentovány střevními bakteriemi. Proto tato metoda nemůže být používána k hodnocení střevní propustnosti tlustého střeva a výsledky mohou být zkresleny významným přemnožením bakterií v tenkém střevu. ⁵¹chrom etylendiaminotetraacetát není metabolizován bakteriemi a může být použita ke studiu střevní propustnosti tlustého střeva (60). Zatímco jen nemetabolizované cukry jsou používány k hodnocení střevní propustnosti tenkého střeva, degradace sacharózy v tenkém střevu může

být použita jako marker k hodnocení propustnosti žaludeční sliznice (83). Ačkoliv to může být považováno, za určitých okolností, za zjednodušení, střevní propustnost lze považovat za pasivní proces difuze přes střevní sliznici. Často bývá současně se střevní propustností vyšetřována absorpce xylózy (17).

2.6. Statistické hodnocení dat

Ke statistickému hodnocení byl používán program „Number Cruncher Statistical Systems NCSS“ (51). Analýza byla provedena Wilcoxonovým párovým testem nebo v případě normální distribuce párovým t testem.

3. VLASTNÍ VÝSLEDKY

3.1. Výsledky léčby nádorů jícnu včetně gastrointestinální toxicity

Inoperabilní karcinom jícnu je onemocnění s mimořádně nepříznivou prognózou. Příznaky, které nejvíce zhoršují kvalitu zbývajících života jsou dysfagie až afagie, váhový úbytek až kachexie (49) a retrosternální bolest někdy spojená s dysfagií (odynofagie). Paliativní radioterapie je v léčbě inoperabilního karcinomu jícnu používána s cílem zmenšení nádorové masy a zmírnění dysfagických obtíží.

3.1.1. Soubor pacientů

V retrospektivní studii byly hodnoceny výsledky léčby pacientů léčených radioterapií a chemoterapií pro inoperabilní karcinom jícnu. Od února 1997 do února 2004 bylo léčeno radioterapií 41 pacientů pro inoperabilní karcinom jícnu: 33 mužů a 8 žen. Medián věku činil 70 rozmezí (44-86) let. Histologicky se ve 25 případech jednalo o dlaždicobuněčný karcinom a v 16 případech o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 3 pacientů, středně diferencovaný u 25 pacientů, špatně diferencovaný u 12 pacientů a 1 u pacienta nediferencovaný. TNM klasifikace: II.stadium u 18 (44%) pacientů, III.stadium u 15 (36,5%) pacientů a IV.stadium u 8 (19,5%) pacientů. Lokalizace nádoru: horní hrudní úsek jícnu (18-24 cm) u 7 pacientů, střední hrudní úsek (24-32 cm) u 16 pacientů a dolní hrudní úsek (32-40 cm) u 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty karcinoembryonálního antigenu byl 1,45 rozpětí

(0,8-4,1) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 127 rozpětí (92-155) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,9 rozpětí (4,0-16,4) 10^9 /l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 258 rozpětí (134-629) 10^9 /l. Před zahájením paliativní radioterapie byly pacienti konzultováni na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové a jejich stav byl hodnocen jako inoperabilní. Paliativní zevní radioterapie byla aplikována lineárním urychlovačem Clinac 600 nebo Clinac 2100 (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) dávkou 40-60 Gy ve 20-30 frakcích, 5 frakcí za týden, individuální ozařovací plán dle plánovací počítačové tomografie. U 4 pacientů byl po dokončení zevní radioterapie aplikován boost intraluminální brachyterapií automatickým afterloadingovým systémem s vysokým dávkovým příkonem na oblast nádorové stenózy jícnu dávkou 10-15 Gy v 10 mm od osy zářiče, ve 2 frakcích, jedenkrát týdně. K aplikacím intraluminální brachyterapije byl používán aplikátor ve tvaru jícnové bužie (36). Zavedení aplikátoru se ve všech případech obešlo bez komplikací, jako je perforace jícnu či mediastinální emfyzém. Po umístění aplikátoru byly provedeny rentgenové verifikační snímky a byl určen cílový objem a dávka. Intraluminální brachyterapije byla aplikována systémem automatického afterloadingu vysokým dávkovým příkonem přístojem Gammamed 12i (Isotopen-Technik Dr.Sauerwein, Haan, Německo). Chemoterapie byla zahájena v den prvního zevního ozáření, byla podávána konkomitantně se zevní radioterapií, ale ne současně s intraluminální brachyterapií. Intraluminální brachyterapije byla zahájena 2 až 3 týdny po ukončení zevní radioterapie. Celková dávka intraluminální brachyterapije činila 10 Gy v 10 mm od osy zářiče, aplikovaných ve 2 frakcích v intervalu 1 týdne. Cílovým objemem pro intraluminální brachyterapii byl nádor s bezpečnostním lemem 1 až 2 cm. U 19 pacientů byla aplikována samostatná paliativní radioterapie. U 22 pacientů byla podávána potenciace konkomitantní chemoterapií po dobu zevní radioterapie (nikoliv v

den brachyterapie) ve složení: 5-fluorouracil 200 mg/m² v kontinuální infuzi 24 hodin denně u 10 pacientů a u 12 pacientů 5- fluorouracil 200 mg/m² v kontinuální infuzi 24 hodin denně s cisplatinou 15 mg/m² jedenkrát týdně.

3.1.2. Výsledky

V průběhu paliativní radioterapie byl medián nadiru hemoglobinu 121 rozpětí (73-151) g/l, leukocytů 5,2 rozpětí (0,5-11,9) 10⁹ /l a trombocytů 209 rozpětí (44-422) 10⁹ /l. Anémie stupně 3 se vyskytla u 1 pacienta, leukopenie stupně 4 u 1 pacienta a trombocytopenie stupně 3 u 1 pacienta. Osm (19,5%) pacientů nedokončilo plánovanou paliativní radioterapii: 3 pacienti z důvodu hematologické toxicity při konkomitantní chemoterapii a 5 pacientů z důvodu zhoršení celkového stavu. Ke 30.4.2004 žilo 12 pacientů z celkového počtu 41 pacientů. V době hodnocení byl medián celkové doby přežití 41 pacientů 224 rozmezí (70-2151) dní (7,47) měsíce. V podskupině 19 pacientů léčených samostatnou radioterapií byl medián celkové doby přežití 223 rozmezí (70-782) dní. V podskupině 22 pacientů léčených paliativní chemoradioterapií byl medián celkové doby přežití 225 rozmezí (76-2151) dní.

U většiny pacientů došlo k úlevě polykacího obtíží hned po odstranění aplikátoru ve tvaru jícnové bužie v důsledku mechanické dilatace stenózy aplikátorem. Během několika dnů se polykací obtíže opět objevily jako důsledek odeznění účinku mechanické dilatace a edému sliznice. Samostatný účinek intraluminální brachyterapie se projevil s latencí 4-8 týdnů, kdy odpovídá tkáň nádoru na aplikovanou dávku záření. Častou poléčebnou komplikací byla odynofagie související s radiační mukosítidou a edémem sliznice. Tyto obtíže dobře odpovídaly na běžná analgetika (36).

V hodnoceném souboru nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v celkové době přežití v léčbě paliativní radioterapií ve srovnání s paliativní chemoradioterapií inoperabilního karcinomu jícnu. Paliativní zevní radioterapii je možné kombinovat s paliativní intraluminální brachyterapií ke zvýšení lokální dávky záření na oblast nádorové stenosis jícnu. Konkomitantně podávaná chemoterapie může zvýšit lokální účinnost radioterapie a snížit výskyt vzdálených metastáz, je však spojena s výraznějšími nežádoucími účinky než samotná radioterapie, a proto by konkomitantní léčba inoperabilního karcinomu jícnu měla být indikována individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta. Během léčby došlo k ústupu dysfagických obtíží, na druhé straně byla gastrointestinální toxicita jedním z limizujících faktorů.

3.2. Výsledky léčby nádorů žaludku včetně gastrointestinální toxicity

3.2.1. Soubor pacientů

Od dubna 1999 do prosince 2003 bylo léčeno chemoradioterapií celkem 36 pacientů s adenokarcinomem žaludku: 32 pacientů předoperační chemoradioterapií a 4 pacienty pooperační chemoradioterapií. Z toho bylo 23 mužů a 13 žen. Medián věku byl 62 rozmezí (28-80) let. Ve všech případech se jednalo o adenokarcinom. Histologický byl grading dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 12, málo diferencovaný u 19 a dediferencovaný u 1 pacienta. Dle Laurénovy klasifikace se u 18 pacientů jednalo o difusní (disociovaný) typ adenokarcinomu, u 7 o intestinální typ a v 11 případech nebyl typ uveden. Anatomická sublokalizace nádoru žaludku byla u 6 pacientů v oblasti kardií, u 1 v oblasti fundu, u 23 těla žaludku a u 6 pacientů antra a pyloru. Medián předléčebné hodnoty hemoglobinu byl 126 rozpětí (89-163) g/l. Medián předléčebné hodnoty leukocytů byl 7,5

rozpětí (3,2-11,4) $10^9/l$. Medián předléčebné hodnoty trombocytů byl 255 rozpětí (131-438) $10^9/l$. Soubor byl vyhodnocen ke 31.1.2004. Vstupní vyšetření zahrnovala anamnézu, fyzikální vyšetření, krevní obraz, biochemické vyšetření krve, rentgen plic, ultrazvuk břicha, gastroskopii, spirální počítačová tomografie břicha s kontrastem, endosonografií a endobiopsii. Neoadjuvantní léčba prvních 16 pacientů léčených od dubna 1999 do listopadu 2001 spočívala ve 2 třítydenních bezprostředně na sebe navazujících cyklech chemoterapie: 5-fluorouracil 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi den 1-21 a cisplatina 25 mg/m²/den 1,8 a 15, paklitaxel v dávkách 60 mg/m² dny 1,8 a 15., calcium folinicum perorálně 3x denně 15 mg dny 1-21. Souběžně s druhým cyklem chemoterapie byla provedena radioterapie. Byla ozařována oblast žaludku a regionálních lymfatických uzlin ze dvou protilehlých individuálně tvarovaných polí na lineárním urychlovači, dávkou 30 Gy v 15 frakcích. V kombinaci s radioterapií byla použita ultrazvuková hypertermie, aplikovaná do 3 hodin po ozáření, s teplotou 42°C pod povrchem aplikátoru (Sonotherm® 1000, Labthermics Technologies Inc., USA). Byly aplikovány 1 - 4 ohřevy. Operace následovala 5 týdnů po ukončení chemoradioterapie. Operace sestávala z gastrektomie s lymfadenektomií. Resekát s lymfatickým blokem a cíleně odstraněné lymfatické uzliny byly histologicky vyšetřeny. Výsledky léčby těchto 16 pacientů byly zhodnoceny v listopadu 2001 (98). Bylo dosaženo vysokého procenta (75%) radikálních R0 resekcí, ale pro vysokou hematologickou a gastrointestinální toxicitu bylo schéma léčby modifikováno. Schéma léčby bylo zkráceno ze 6 týdnů na 4 týdny, bylo ustoupeno od podávání calcium folinicum a paklitaxelu. Byla zvýšena dávka radioterapie ze 30 Gy /15 frakcí na 40 Gy/20 frakcí. Vzhledem k nejistotě o teplotě dosahované hypertermií v oblasti nádoru bylo ustoupeno od této modality. Následně bylo 10 pacientů léčeno neoadjuvantní chemoradioterapií 40 Gy/ 20 frakcí s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracil 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie a

cisplatina 25 mg/m²/den jednou týdně a 6 pacientů stejným schématem bez podávání cisplatiny.

Pooperační adjuvantní chemoradioterapie u 3 pacientů po radikální resekcí R0 spočívala z 5 cyklů leukovorin a 5-fluorouracil (Mayo režim – 425/25 mg/m² den 1.-5. ve čtyřtýdenním intervalu). Druhý a třetí cyklus byl podáván konkomitantně s radioterapií a byla redukována dávka 5-fluorouracilu na 400 mg/m² a leukovorinu na 20 mg/m² po dobu 4 dní na začátku radioterapie a 3 dní na konci radioterapie 45 Gy/ 25 frakcí (80). Pooperační paliativní chemoradioterapie u 1 pacienta po probatorní laparotomii spočívala v radioterapii dávkou 45 Gy/25 frakcí s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracil 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie a cisplatina 25 mg/m²/den jedenkrát týdně. Následná chemoterapie po chemoradioterapii byla podávána 1 pacientovi (1999) ve složení paklitaxel, cisplatina a 5-fluorouracil (stejně schéma jako v neoadjuvanci), 17 pacientům tegafur a calcium folinicum, 3 pacientům léčeným pooperační adjuvantní chemoradioterapií (schéma MacDonald, 2001) leukovorin a 5-fluorouracil a 15 pacientům nebyla podávána následná chemoterapie.

3.2.2. Výsledky

Předoperační neoadjuvantní chemoradioterapií bylo dosaženo radikální resekcí R0 s mikroskopicky negativními okraji u 20 pacientů (63%), z toho ve 2 případech bylo dosaženo patologické kompletní remise a ve 3 případech bylo zjištěno mikroskopické reziduum nádoru v resekatu. Radikální resekcí (totální gastrektomie) s histologicky pozitivními okraji byla provedena u 1 pacienta. Paliativní resekcí byla provedena u 5 pacientů a probatorní laparotomie u 6 pacientů. Neoadjuvantní chemoradioterapie nebyla spojena se zvýšeným výskytem operační morbidity. Ve skupině 4 pacientů léčených pooperační chemoradioterapií předcházela chemoradioterapii radikální R0 resekcí s mikroskopicky negativními okraji u 3

pacientů a probatorní laparotomie u 1 pacienta. V průběhu léčby chemoradioterapií byl medián nadiru hemoglobinu 121 rozpětí (84-153) g/l, medián nadiru leukocytů 3,6 rozpětí (0,6-6,8) $10^9/l$, medián nadiru trombocytů 185 rozpětí (25-322) $10^9/l$. Leukopénie stupně 3 a 4 se vyskytla u 4 pacientů, anémie stupně 3 u 21 pacientů a trombocytopenie stupně 3 u 2 pacientů. Nehematologická toxicita byla především gastrointestinální. U 5 pacientů se vyskytla stomatitida stupně 3 a 4, u 8 pacientů nausea a vomitus stupně 2 a u 3 pacientů průjmy stupně 3. Plánovanou chemoradioterapii dokončilo 25 pacientů. Jedenáct pacientů plánovanou léčbu nedokončilo, z toho 6 pacientů dokončilo radioterapii jen s 5-fluorouracilem a 5 nedokončilo ani plánovanou radioterapii. Ke 31.1.2004 žilo 20 (63%) pacientů z celkového počtu 36 pacientů. Medián doby přežití byl 955 rozmezí (67-1402) dní (31,4 měsíce). Z 20 pacientů, u kterých byla po předoperační neoadjuvantní chemoradioterapii provedena radikální R0 resekce je 16 pacientů bez recidivy. U 4 pacientů došlo k recidivě nádoru: u 2 pacientů retroperitoneální lymfadenopatie, u 1 pacienta metastázy omenta a ascites a u 1 pacientky metastáza levého ovária - Krukenbergův nádor. Ze 3 pacientů u kterých byla provedena radikální R0 resekce před pooperační adjuvantní chemoradioterapií zatím ani u jednoho nedošlo k recidivě nádoru.

Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie vedla k vysokému procentu R0 resekcí. Chemoradioterapie byla dobře tolerována s přijatelnými vedlejšími účinky. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v době přežití pacientů léčených předoperační chemoradioterapií ve srovnání s pacienty léčenými pooperační chemoradioterapií. Pacienti s dobře a středně diferencovaným adenokarcinomem žaludku měli signifikantně delší dobu přežití než pacienti s málo diferencovaným a dediferencovaným adenokarcinomem. U pacientů, u kterých byla použita hypertermie jako součást multimodální neoadjuvantní předoperační léčby byl pozorován trend k delší době přežití, který však nebyl v tomto souboru pacientů statisticky významný. Gastrointestinální toxicita byla jedním z limizujících faktorů.

3.3. Výsledky léčby nádorů žlučového ústrojí včetně gastrointestinální toxicity

3.3.1. Soubor pacientů

V retrospektivní studii byla hodnocena účinnost intraluminální brachyterapie zaváděné cestou transduodenální drenáže zaváděné pomocí endoskopické retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP) (31). V období od února 1997 do července 2003 bylo na našem oddělení pro maligní stenózu žlučových cest léčeno 22 pacientů, z toho 13 žen a 9 mužů, medián věku činil 65 rozmezí (43-77) let (31). Sedm pacientů s inoperabilním karcinomem pankreatu a 15 pacientů s inoperabilním karcinomem žlučových cest. Intraluminální brachyterapie byla u všech pacientů aplikována automatickým afterloadingovým systémem s vysokým dávkovým příkonem, přístrojem Gammamed 12i (Isotopen-Technik Dr.Sauerwein, Haan, Německo). Osmnácti pacientům byla aplikována samostatná intraluminální brachyterapie dávkou 20-42 Gy/ 4-6 frakcí. Čtyři pacienti byli léčeni kombinací intraluminální brachyterapie dávkou 10-15 Gy/ 2-3 frakce v kombinaci se zevní radioterapií (45 Gy/ 25 frakcí / 5 týdnů) samotnou (3 pacienti) nebo v kombinaci s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem (1 pacient). Osmnácti pacientům byla intraluminální brachyterapie aplikována cestou nasobiliární drenáže, jednomu pacientovi cestou nasobiliární drenáže zavedené uvnitř kovového samoexpandibilního stentu, dvěma pacientům cestou nasobiliární drenáže při současné derivaci žluče paralelně zavedenou duodenobiliární drenáží a jednomu pacientovi cestou nasopankreatické drenáže (31).

3.3.2. Výsledky

Medián doby přežití činil 183 dní. Příčinou smrti byla u 13 pacientů lokální progresse nádoru, u 5 pacientů jaterní metastázy a u 1 pacienta plicní metastázy. U 7 pacientů byly v době intraluminální brachyterapie zaznamenány febrilie, zvládnuté antibiotiky. U 2 pacientů došlo k dislokaci nasobiliární drenáže. Komplikace vlastní aktinoterapie nebyly pozorovány. U 12 pacientů došlo k restenose. Deset pacientů zemřelo či žije bez restenosis.

Transduodenální intraluminální brachyterapie je tedy technicky dobře proveditelná a pacienty je dobře tolerována. Významná je zejména redukce gastrointestinální toxicity v porovnání s toxicitou, kterou by bylo možno očekávat při zevní radioterapii. Způsobem umožňujícím přirozenou derivaci žluče i v době aplikací transduodenální intraluminální brachyterapie je zavedení 2 drénů paralelně (duodenobiliární drenáže a nasobiliární drenáže) či dvoj dutinové drenáže s nestejně dlouhými raménky či aplikace nasobiliárního drénu přes stent (34). Perkutánní a transduodenální metody nejsou konkurenční, ale vzájemně se doplňují. Transduodenální brachyterapie rozšiřuje možnosti intraluminální brachyterapie (31).

3.4. Výsledky léčby karcinomu rekta včetně gastrointestinální toxicity

3.4.1. Soubor pacientů

V retrospektivní studii byly zhodnoceny výsledky a toxicita léčby 81 pacientů léčených předoperační neoadjuvantní chemoradioterapií a 52 pacientů léčených pooperační adjuvantní chemoradioterapií pro adenokarcinom rekta (38).

3.4.2. Předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie

Od dubna 2000 do března 2004 bylo léčeno předoperační neoadjuvantní chemoradioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 81 pacientů: 62 mužů a 19 žen, medián věku činil 64 rozmezí (41-78) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 8 pacientů, středně diferencovaný u 56 pacientů a 17 málo diferencovaný. Klinická TNM klasifikace před předoperační chemoradioterapií: II.stadium 45 (55%) pacientů, III.stadium 31 (38%) pacientů, klinické stadium neznámé minimálně II.stadium 6 (7%) pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru byla: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 42 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty karcinoembryonálního antigenu byl 3,84 rozpětí (0,95-107,1) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 137 rozpětí (63-196) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 7,6 rozpětí (4,1-13,06) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 248 rozpětí (99-455) $10^9/l$. Předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Chirurgický zákrok byl prováděn 4-6 týdnů po ukončení předoperační chemoradioterapie. Po předoperační neoadjuvantní chemoradioterapii byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 72 (89%) pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 43 (54%) pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 29 (35%) pacientů. Radikální resekce se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji byla provedena u 2 pacientů a paliativní resekce u 7 (9%) pacientů. Patologická TNM klasifikace po předoperační radiochemoterapii: patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (9%) pacientů, I.stadium 20 (24%) pacientů, II.stadium 36 (45%) pacientů, III.stadium 12 (15%) pacientů, IV.stadium 6 (7%) pacientů. Downstaging činil 52%. V průběhu předoperační chemoradioterapie byl medián nadiru hemoglobinu 128 rozpětí (92-171) g/l, medián nadiru

leukocytů 4,7 rozpětí (1,6-17,11) $10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 192 rozpětí (38-293) $10^9/l$. Leukopénie stupně 3 se vyskytla u 2 pacientů, trombocytopenie stupně 3 u 1 pacienta. Průjem stupně 3 byl u 3 (4%) pacientů. Jeden pacient nedokončil plánovanou terapii 5-fluorouracilem pro leukopénii, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Ostatní pacienti plánovanou předoperační léčbu dokončili. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 55 pacientů z celkového počtu 81 pacientů. Medián přežití činil 1734 dní (95% confidence interval: 1019-1734 dní). Třileté přežití činilo 60%. Ze 72 pacientů po radikální R0 resekci, bylo 45 pacientů bez recidivy. U 27 (37,5%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 10 lokální recidiva, 13 vzdálené metastázy a 4 lokální recidiva i vzdálené metastázy (38).

3.4.3. Pooperační adjuvantní chemoradioterapie

Od ledna 2000 do března 2004 bylo na našem oddělení léčeno pooperační adjuvantní chemoradioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 52 pacientů, z toho 35 mužů a 17 žen, medián věku 63 rozmezí (29-80) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 2 pacientů, středně diferencovaný u 33 pacientů a málo diferencovaný u 17 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační chemoradioterapií: 35 (67%) pacientů II.stadium a 17 (33%) pacientů III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru byla: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 18 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 13 pacientů. Medián předléčebné hodnoty karcinoembryonálního antigenu byl 4,13 rozpětí (0,17-916,19) ug/l , medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 125,5 rozpětí (43-169) g/l , medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,8 rozpětí (3,9-24,3) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 253,5 rozpětí (149-455) $10^9/l$. Pooperační adjuvantní chemoradioterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou

45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Pooperační adjuvantní chemoradioterapie následovala po radikální resekci R0 nádoru u 42 (81%) pacientů: po resekci nádoru se zachováním anu u 31 (60%) pacientů a po abdominoperineální amputaci rekta u 11 (21%) pacientů. Po radikální resekci se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji byla adjuvantní chemoradioterapie provedena u 1 pacienta, po amputaci rekta s mikroskopicky pozitivními okraji u 2 pacientů a po paliativní resekci u 7 (13%) pacientů. V průběhu pooperační chemoradioterapie byl medián nadiru hemoglobinu 125 rozpětí (87-159) g/l, medián nadiru leukocytů 4,7 rozpětí (1,6-14,19) 10⁹/l a medián nadiru trombocytů 198 rozpětí (137-478) 10⁹/l. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 3 pacientů. Průjem stupně 3 se vyskytl u 4 (8%) pacientů. Plánovanou pooperační chemoradioterapii nedokončilo celkem 5 (9,5%) pacientů. Jeden pacient nedokončil potenciaci 5-fluorouracilem z důvodu leukopenie, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Tři pacienti nedokončili ani plánovanou dávku radioterapie: 1 z důvodu leukopenie a 2 z důvodu průjmu. Jeden pacient odmítl další léčbu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 34 pacientů z celkového počtu 52 pacientů. Medián přežití činil 1885 dní (95% confidence interval: 1344-1885 dní). Tříleté přežití činilo 66,7%, pětileté 58,6%. Ze 42 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 28 (67%) pacientů bez recidivy nádoru. U 14 (33%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 3 lokální recidiva, 8 vzdálené metastázy a 3 lokální recidiva i vzdálené metastázy (38).

V tomto retrospektivním souboru pacientů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve dvouletém přežití, incidenci recidiv ani toxicitě předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie v porovnání s pooperační adjuvantní chemoradioterapií adenokarcinomu rekta. Gastrointestinální toxicita je významnou komplikací této léčby a v ojedinělých případech vedla i k nedokončení plánované léčby.

3.5. Výsledky léčby liposomální formy protinádorové chemoterapie a následné regionální hypertermie z pohledu gastrointestinální toxicity

Publikované výsledky jsou omezené, v řadě případů se jedná o kasuistiky. Také naše zkušenost je kasuistická.

3.5.1.1. Případ 1

Pacient s inoperabilním hepatocelulárním karcinomem byl léčen intravenosní infusí pegylovaného liposomálního doxorubicinu (Caelyx®; Schering-Plough, Central East AG, Lucerne, Švýcarsko) v kombinaci s následnou regionální ultrazvukovou hypertermií jater (Sonotherm® 1000, Labthermics Technologies Inc., USA) (40). Každý cyklus léčby sestával z infuze pegylovaného liposomálního doxorubicinu v dávce 60 mg v infuzi 250 ml 5% glukosy po dobu 30 minut, následované 2 aplikacemi regionální hypertermie 41- 43°C na oblast jater po dobu 45 minut 1 hodinu a 48 hodin po systémové intravenosní aplikaci pegylovaného liposomálního doxorubicinu. Léčbou bylo dle kontrolního vyšetření počítačovou tomografií a poklesu onkomarkeru alfa-1-fetoproteinu dosaženo parciální remise hepatocelulárního karcinomu. Léčba byla dobře tolerována. Nebyla pozorována žádná toxicita včetně toxicity gastrointestinální (40).

3.5.1.2. Případ 2

Pacientka s kožní metastázou hrudní stěny karcinomu prsu byla léčena intravenosní infusí pegylovaného liposomálního doxorubicinu (Caelyx®; Schering-Plough, Central East AG,

Lucerne, Švýcarsko) v kombinaci s následnou regionální ultrazvukovou hypertermií (Sonotherm® 1000, Labthermics Technologies Inc., USA) (39). Každý cyklus léčby sestával z infuze pegylovaného liposomálního doxorubicinu v dávce 40 mg v infuzi 250 ml 5% glukosy po dobu 30 minut následované 2 aplikacemi regionální hypertermie 41- 43°C na oblast jater po dobu 45 minut 1 hodinu a 48 hodin po systémové intravenosní aplikaci pegylovaného liposomálního doxorubicinu. Léčbou bylo dosaženo kompletní remise kožní metastázy hrudní stěny karcinomu prsu. Léčba byla dobře tolerována. Nebyla pozorována toxicita (39).

Systémová intravenosní aplikace protinádorové chemoterapie a následná aplikace regionální hypertermie je technicky proveditelná, dobře tolerovaná metoda, která může zvýšit účinnost a snížit systémovou toxicitu protinádorové chemoterapie, zejména myelotoxicitu a gastrointestinální toxicitu (39; 40; 41).

3.6. Test střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou

3.6.1. Soubor pacientů

3.6.1.1. Soubor pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem

Laktulózo – manitolový test byl proveden u 11 pacientů, 7 žen a 4 mužů, s chemoterapií indukovaným průjmem. Medián věku činil 57 rozmezí (23-75) let. Pět pacientů bylo léčeno protinádorovou chemoterapií pro kolorektální karcinom, 1 pacient pro anální karcinom, 3 pacientky pro karcinom prsu a 1 pacientka pro karcinom ovárií (Tabulka 2).

3.6.1.2. Soubor neléčených pacientů s gastrointestinálními nádory

Laktulózo – manitolový test byl vyšetřen u 24 dosud neléčených pacientů s gastrointestinálními nádory: 16 pacientů s adenokarcinomem rekta a 8 pacientů s gastrointestinálním stromálním nádorem (GIST) (Tabulka 3).

3.6.1.3. Soubor zdravých dobrovolníků

Laktulózo – manitolový test byl proveden u 10 zdravých dobrovolníků - pracovníků z Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové (Tabulka 3). Medián věku činil 54,5 rozmezí (25-66) let. Anamnesticky nebylo u těchto osob známé žádné onemocnění, stolice byla pravidelná.

3.6.2. Výsledky

Data pacientů a výsledky jsou shrnuty v Tabulkách 3 a 4. Při porovnání s kontrolami, u neléčených pacientů s gastrointestinálními nádory bylo pozorováno statisticky významně nižší procento absorpce manitolu a statisticky významně vyšší poměr laktulóza/manitol. Absorpce manitolu byla podobná u pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem a neléčenými pacienty s nádory. Absorpce laktulózy a poměr laktulóza/mantol nebo laktulóza/xylóza byly statisticky významně zvýšeny u pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem v porovnání jak s kontrolami tak i s neléčenými pacienty s nádory. V jednom případě nebylo možné stanovit absorpci manitolu pro vysokou basální hodnotu před testem.

3.7. Test střevní propustnosti u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem

3.7.1. Soubor pacientů

Od listopadu 2003 do července 2004 byla střevní propustnost hodnocena u 17 pacientů, 14 mužů a 3 žen, kteří byli na našem oddělení léčeni radioterapií s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta. Medián věku činil 64 rozmezí (49 - 75) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Klinická TNM klasifikace před zahájením chemoradioterapie: II. a III. stadium. Výkonnostní stav dle Světové zdravotnické organizace performance status byl 0-1.

Test střevní propustnosti laktulózo – manitolovým testem byl proveden před zahájením chemoradioterapie, jedenkrát týdně v průběhu chemoradioterapie a jedenkrát po ukončení chemoradioterapie.

Předoperační neoadjuvantní i pooperační adjuvantní chemoradioterapie byla aplikována ve stejném schématu: radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Chirurgický zákrok byl prováděn 4-6 týdnů po ukončení předoperační chemoradioterapie na Chirurgické klinice v Hradci Králové. Po operaci je v případě pTNM III.stadia a nebo přítomnosti rizikových faktorů pTNM II.stadia podávána adjuvantní chemoterapie 9 cyklů leukovorin a 5-fluorouracil dle DeGramontova schématu.

3.7.2. Výsledky

Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 5. Bylo pozorováno mírné, ale statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/ manitol i laktulóza/ xylóza v době 5 a 6 týdnů po zahájení léčby. U některých pacientů však nebylo možné stanovit absorpci manitolu z důvodu vysokých basálních hodnot v moči.

3.8. Test střevní propustnosti u pacientů s karcinomem hlavy a krku a nemolobuněčným karcinomem plic, léčených gefitinibem

Gefitinib (ZD 1839, Iressa) je nízkomolekulární chinazonový derivát, který blokuje intracelulární tyrosinkinázu receptoru pro epidermální růstový faktor (5).

3.8.1. Soubor pacientů

Střevní propustnost byla hodnocena u 22 pacientů léčených gefitinibem (15 pacientů s nemolobuněčným karcinomem plic a 7 pacientů s karcinomem hlavy a krku). Dávka gefitinibu činila 250 mg/ den u pacientů s nemolobuněčným karcinomem plic a 500 mg/ den u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Vyšetření laktulózo - manitolovým testem bylo provedeno před zahájením léčby a při následujících návštěvách.

3.8.2. Výsledky

Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 6. V průběhu prvních 2 – 3 týdnů léčby gefitinibem nebyly pozorovány změny parametrů střevní propustnosti. Po jednom měsíci léčby došlo ke

statisticky významnému poklesu absorpce xylózy a manitolu. Pokles absorpce xylózy byl pozorován po 2, 3 nebo 4 měsících trvání léčby. Pokles absorpce xylózy nebyl statisticky významný v době pátého měsíce léčby. Poměr laktulóza/xylóza nebyl zvýšen po 2 – 3 měsících léčby. Statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/xylóza bylo pozorováno po dobu jednoho měsíce léčby a při následujících návštěvách až do doby 5 měsíců po léčbě. Po 5 měsících léčby už jen malá část pacientů užívala gefitinib, což znemožňovalo další statistické hodnocení. Zvýšení propustnosti laktulózy bylo pozorováno pouze po dobu 4 a 5 měsíců léčby. Statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/manitol bylo pozorováno v době 2, 4 a 5 měsíců léčby. U některých pacientů nebylo možné stanovit absorpci manitolu z důvodu vysoké basální exkrece manitolu.

3.9. Test střevní propustnosti u pacientů léčených imatinib mesylátem

3.9.1. Soubor pacientů

Střevní propustnost byla hodnocena v průběhu léčby imatinib mesylátem v dávce 400mg denně u 8 pacientů s metastatickým nebo recidivujícím gastrointestinálním stromálním tumorem (Tabulka 6).

3.9.2. Výsledky

Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 7. Po čtyřech týdnech léčby byl pozorován statisticky významný pokles absorpce manitolu současně se statisticky nevýznamným poklesem absorpce xylosy. Nebyly pozorovány jiné statisticky významné změny v průběhu léčby této malé skupiny pacientů. Rozsah souboru je však v daném případě limitující.

3.10. Test střevní propustnosti u pacientů s kolorektálním karcinodem, léčených raltitrexedem a irinotecanem

3.10.1. Soubor pacientů

Byla vyšetřena střevní propustnost u 18 pacientů, 14 mužů a 4 žen, ve věku 66 ± 7 let s adenokarcinodem kolorekta, kteří byli léčeni chemoterapií raltitrexedem (3 mg/m^2) v první linii léčby metastatického onemocnění (12 pacientů) (Tabulka 7) nebo irinotecanem (350 mg/m^2) ve druhé linii léčby při progresi nádorového onemocnění po chemoterapii s 5-fluorouracilem (6 pacientů) (89). Střevní propustnost byla měřena před prvním cyklem chemoterapie a při následující návštěvě, 6 až 15 (průměr \pm standardní odchylka 9 ± 3 ; medián 7) dní po první dávce raltitrexedu nebo irinotecanu.

3.10.2. Výsledky

Byl pozorován statisticky významný pokles procenta požití D-xylózy ($14,3 \pm 5,8$ versus $9,9 \pm 5,7\%$, t test, $p < 0,025$) a manitolu ($11,0 \pm 3,8$ versus $8,3 \pm 4,0$, t test, $p < 0,05$) v nasbírané moči po léčbě raltitrexedem nebo irinotecanem.

Nebyla pozorována statisticky významná změna v procentu požití dávky laktulózy ($0,35 \pm 0,23$ versus $0,23 \pm 0,15 \%$) a xylózy ($12,6 \pm 5,8$ versus $8,5 \pm 4,9 \%$) stanovené v moči stejně jako v poměrech laktulóza/manitol ($0,035 \pm 0,017$ versus $0,042 \pm 0,036$), laktulóza/xylóza ($0,028 \pm 0,009$ versus $0,036 \pm 0,025$) a xylóza/manitol ($1,19 \pm 1,43$ versus $1,13 \pm 1,34$).

Na rozdíl od 5-fluorouracilu, aplikace raltitrexedu není spojena se změnami střevní propustnosti charakteristickými pro mukositu. Toto pozorování je v souladu s nízkou incidencí gastrointestinální toxicity uváděné v klinických studiích s raltitrexedem.

4. DISKUSE

4.1. Léčba nádorů jícnu z pohledu gastrointestinální toxicity

Na multimodální léčbě karcinomu jícnu se podílí chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Resekční léčba je stále metodou první volby. Pětileté přežití operovaných pacientů nepřevyšuje 20%. Pooperační mortalita ve špičkových centrech činí 2 - 10% a závisí na stádiu onemocnění, typu operace, zkušenosti chirurga a kvalitě pooperační péče. Radikální odstranění nádoru je většinou možné pouze u karcinomů hrudního a abdominálního jícnu, pokud neprorůstají do okolních struktur. Nádory krčního jícnu jsou většinou neoperabilní. Vzhledem k možnému šíření karcinomu v submukose, musí být hranice resekce při radikálním výkonu 5 - 10 cm od okrajů nádoru. Proto je nejčastěji indikována totální esofagektomie s náhradou jícnu žaludkem nebo tlustým střevem, výjimečně tenkým střevem. Esofagektomie bez thorakotomie je vhodná jen pro některé nemocné, zejména s nádorem distálního hrudního a abdominálního jícnu. Pro nádory střední třetiny jícnu se výkon rozšiřuje o thorakoskopii nebo thorakotomii, což umožňuje posoudit operabilitu nálezu a zvýšit stupeň radikality operace. Poté následuje břišní a krční fáze výkonu. Častější je však pouze paliativní chirurgický výkon, který spočívá v zavedení endoprotézy pro zachování průchodnosti jícnu. Endoprotézy se zavádí buď peroperačně z gastrotomie (Herring) nebo pooperačně (Cook) po předcházející malé dilataci stenosis. Výjimečně se provádí esofagojejunální by-pass. Zavedení stentu endoskopicky. Spinocelulární karcinom jícnu je radiosenzitivnější a chemosenzitivnější než adenokarcinom. V dlouhodobém přežití se však tyto rozdíly v histologickém typu neprojevují. Samostatná radioterapie je

indikována u inoperabilních pacientů, kteří nemohou být operováni pro rozsah nádoru nebo interní kontraindikace. Výjimkou je postižení krční části jícnu, kde je na mnoha pracovištích používána radioterapie jako primární léčba. Zevní radioterapie neohrožuje nemocné pooperačními komplikacemi, její efektivita při léčbě obstrukčních obtíží je však nižší než efektivita chirurgické léčby. Na některých pracovištích je zevní radioterapie aplikována v pronační poloze, protože je jícen více oddálen od rizikového orgánu - míchy v průměru o 1,7 cm (0 - 4,2 cm) ve srovnání se supinační polohou. To umožňuje více šetřit rizikový radiosenzitivní orgán při dostatečné nádorové dávce. Ozařovací techniky jsou voleny individuálně dle plánovací počítačové tomografie.

S cílem zvýšení účinnosti léčby je zkoušena kombinace dostupných metod terapie. V randomizované studii provedené Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 8501), byla aplikována radioterapie v dávce 50 Gy s konkomitantním podáváním chemoterapie cisplatinou a 5-fluorouracilem versus 64 Gy samostatnou radioterapií. Studie byla plánována u 150 inoperabilních pacientů, ale byla ukončena po léčbě 129 pacientů, protože se prokázal statisticky významný rozdíl v mediánu přežití (12,5 versus 8,9 měsíce) (15; 50). Následně byl prokázán i statisticky významný rozdíl v jednoletém (50% versus 33%) i dvouletém (38% versus 10%) přežití ve prospěch kombinované léčby ve srovnání se samostatnou radioterapií (50). Tato studie prokázala jednoznačný přínos konkomitantní chemoradioterapie u inoperabilního karcinomu jícnu. V následující randomizované studii INT 0123 nemocným s inoperabilním karcinomem jícnu byla aplikována dávka radioterapie 50,4 Gy versus 64,8 Gy při konkomitantním podávání chemoterapie cisplatinou a 5-fluorouracilu ve stejném složení. Zvýšení dávky radioterapie se neprojevovalo statisticky významným prodloužením mediánu přežití (13,0 versus 8,1 měsíce), dvouletého přežití (31% versus 40%) ani počtem lokoregionálních recidiv či lokoregionální perzistence nádoru (56% versus 52%) (91). V meta-analýze (64) 11

randomizovaných studií 2311 pacientů s resekabilním karcinomem jícnu byl hodnocen význam předoperační chemoterapie a chemoradioterapie v porovnání se samostatnou chirurgickou léčbou: předoperační neoadjuvantní chemoterapie zlepšila dvouleté přežití o 4,4 % (95% confidence interval: 3% - 8,5%) a předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie o 6,4% (nesignifikantní; 95% CI 1,2% - 14%). Mortalita spojená s léčbou byla ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou zvýšena: při předoperační chemoterapii o 1,7% (95% confidence interval: 0,9% - 4,3%) a předoperační chemoradioterapii o 3,4% (95% confidence interval: 0,1% - 7,3%). V jiné meta-analýze (115) 9 randomizovaných studií 1116 pacientů s resekabilním karcinomem jícnu byl hodnocen význam předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie a operace ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou: odds ratio 0,79, 95% CI 0,59 - 1,06, $p = 0,12$ pro jednoleté přežití, odds ratio 0,66, 95% confidence interval 0,47 - 0,92, $p = 0,016$ pro tříleté přežití, odds ratio 1,63, 95% confidence interval 0,99 - 2,68, $p = 0,053$ pro mortalitu spojenou s léčbou, odds ratio 0,38, 95% confidence interval 0,23 - 0,63, $p = 0,0002$ pro lokoregionální recidivy a odds ratio 0,88, 95% confidence interval 0,55 - 1,41, $p = 0,36$ pro vzdálené metastázy. Patologická kompletní remise po předoperační neoadjuvantní chemoradioterapii byla pozorována u 21% pacientů. Tříleté přežití bylo lepší při konkomitantně podávané předoperační neoadjuvantní chemoterapii a radioterapii (odds ratio 0,45, 95% confidence interval 0,26 - 0,79 $p = 0,005$) než při sekvenčně podávané předoperační neoadjuvantní chemoterapii a radioterapii (odds ratio 0,82, 95% confidence interval 0,54 - 1,25 $p = 0,36$). V současnosti probíhající studie hodnotí význam nových skupin léků jako docetaxel, paklitaxel a irinotecan v konkomitantní chemoradioterapii. Zatím nebylo nalezeno optimální schéma multimodální léčby operabilního karcinomu jícnu. Je třeba dalších klinických studií k nalezení optimální kombinace chirurgického výkonu, radioterapie a chemoterapie v léčbě tohoto onemocnění.

Radikální chirurgický výkon je v léčbě karcinomu jícnu metoda první volby. V léčbě inoperabilního karcinomu jícnu je konkomitantní chemoradioterapií dosahováno signifikantně delší doby přežití než samotnou radioterapií. Konkomitantně podávaná chemoterapie zvyšuje lokální účinnost radioterapie a snižuje výskyt vzdálených metastáz, je však spojena s výraznějšími nežádoucími účinky než samotná radioterapie a proto by konkomitantní léčba inoperabilního karcinomu jícnu měla být indikována individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného. U pacientů s inoperabilním, lokálně pokročilým karcinomem jícnu, u kterých je konkomitantní chemoterapie kontraindikována z důvodu nízkého performance status nebo přidružených onemocnění, může být indikována samostatná paliativní radioterapie. Dávku zevní radioterapie lze doplnit boostem intraluminální brachyterapie. Neoadjuvantní radioterapie, včetně konkomitantní chemoradioterapie je zatížena vyšším rizikem perioperační mortality a morbidity. Její indikace je zvažována především u karcinomů střední a dolní třetiny jícnu. Operace následuje 4 - 6 týdnů po ukončení radioterapie a po restagingu. Konkomitantní chemoradioterapie je indikována i u pacientů s adenokarcinomem gastroesofageální junkce. Adjuvantní radioterapie je indikována při nedostatečné resekcii do zdravé tkáně, vysokém gradingu, perineurální invazi, pozitivních regionálních uzlinách. Chemoterapie má u karcinomu jícnu jen paliativní účinek.

V jícnu se gastrointestinální toxicita radioterapie může projevit klinickými symptomy esofagitidy (dysfagie, odynofagie) většinou za 1 – 2 týdny po zahájení radioterapie s maximem po 3 týdnech (99). V jícnu lze po protinádorové chemoterapii prokázat asi u 15% pacientů esofagitidu středního až těžkého stupně, nejčastěji mykotického, vzácněji herpetického či cytomegalovirového původu (68). Některá cytostatika, která zpomalují motilitu jícnu a snižují tonus kardie, zejména ze skupiny vinca alkaloidů, se také mohou podílet na rozvoji refluxní esofagitidy (68).

4.2. Léčba nádorů žaludku z pohledu gastrointestinální toxicity

Dlouhodobé výsledky léčby adenokarcinomu žaludku jsou nepříznivé. Přes klesající incidenci zůstává karcinom žaludku na čelném místě v příčinách úmrtí na nádorová onemocnění. Základem léčby karcinomu žaludku je radikální resekce bez makroskopických a mikroskopických reziduí nádoru (R0). Nicméně jenom malá část pacientů přežívá 5 let po radikální operaci. To vedlo a vede ke snahám o multidisciplinární přístup k léčbě s použitím chemoterapie a radioterapie. Kombinovaná chemoradioterapie má řadu teoretických výhod oproti každé z těchto metod použitých samostatně. Je dosaženo synergního účinku v ozářeném objemu a chemoterapie má šanci postihnout mikrometastázy i v oblastech mimo ozařovanou pole.

Předoperační radioterapii u karcinomu žaludku testovali 4 prospektivní randomizované studie, 3 ruské a 1 čínská. Všechny prokázaly zlepšené přežití u pacientů po předoperační radioterapii (78; 107; 113; 129). Pro metodologické problémy však nejsou tyto studie jednoznačně přijímány v západní Evropě a USA (98). Význam adjuvantní pooperační chemoradioterapie po radikální R0 resekci, v porovnání se samotným chirurgickým výkonem bez adjuvantní pooperační chemoradioterapie testovala prospektivní randomizovaná studie Intergroup 0116 (SWOG 9008) na celkovém počtu 556 pacientů (80). Pooperační adjuvantní chemoradioterapie po radikální resekci R0 spočívala z 5 cyklů leukovorin a 5-fluorouracil (Mayo režim – 425/25 mg/m² den 1.-5. ve čtyřtýdenním intervalu). Druhý a třetí cyklus byl podáván konkomitantně s radioterapií a byla redukována dávka 5-fluorouracilu na 400 mg/m² a leukovorinu na 20 mg/m² po dobu 4 dní na začátku radioterapie a 3 dní na konci radioterapie 45 Gy/ 25 frakcí. V této studii bylo prokázáno statisticky významné zlepšení mediánu celkového přežití pacientů léčených pooperační adjuvantní chemoradioterapií (36

měsíců) ve srovnání s mediánem doby přežití pacientů léčených pouze chirurgickou léčbou (27 měsíců) (80). Ve skupině 273 pacientů, kteří byli léčeni adjuvantní pooperační chemoradioterapií u 3 (1%) pacientů došlo k úmrtí z důvodu toxicity pooperační léčby (1 pacient zemřel z důvodu srdeční příhody, 1 pacient z důvodu sepse při myelosupresi a 1 pacient z důvodu plicní fibrózy), nejčastějším typem toxicity stupně 3 - 4 byla hematologická toxicita u 148 (54%) pacientů, druhým nejčastějším typem gastrointestinální u 89 (33%) pacientů (80). V meta-analýze 20 publikací 3658 pacientů byl hodnocen význam adjuvantní pooperační chemoterapie po kurativní resekci karcinomu žaludku ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou: hazard ratio 0,82, 95% confidence interval: 0,75 – 0,89, $p < 0,001$, adjuvantní chemoterapie snížila riziko smrti o 18% (82). Autoři (82) výsledek této své meta-analýzy hodnotí tak, že adjuvantní chemoterapie po kurativní resekci karcinomu žaludku může způsobit malé zlepšení v přežití, měla by však být brána v úvahu i omezení údajů získaných na základě literární meta-analýzy a proto adjuvantní chemoterapie po kurativní resekci by měla být stále ještě považována za léčbu experimentální. V jiné meta-analýze 14 klinických studií 4573 pacientů po resekci karcinomu žaludku byl hodnocen význam pooperační intravenosní chemoterapie po gastrektomii ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou: odds ratio 0,56, 95% confidence interval 0,40 - 0,79 (54). Autoři (54) výsledek této své meta-analýzy hodnotí tak, že pooperační intravenosní chemoterapie po gastrektomii může mít pozitivní účinek, ale k definitivnímu závěru je třeba randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií.

V žaludku se známky radiační gastritidy objevují zpravidla při dávce 45 Gy v průběhu radioterapie horní části dutiny břišní (99). Průvodním jevem může být nevolnost se zvracením, nechutenství a zvýšená únava (99). Postradiační žaludeční vřed při dávce do 45 Gy v 5 týdnech je popisován velmi vzácně. V našem souboru jsme postradiační žaludeční vřed nezaznamenali. Toxicita protinádorové chemoterapie je v žaludku pozorována vzácně (68). U

malé části pacientů lze pozorovat antrální gastritidu, která je nejčastěji vyvolána duodenogastrickým refluxem při inkompetenci pyloru indukované cytostatiky (68). Léčba antrální gastritidy spočívá v podávání inhibitorů protonové pumpy a prokinetik, doplněných inhibitory H₂-receptorů (68). Při průkazu *Helicobacter pylori* je léčba doplněna antibiotiky (68).

4.3. Léčba nádorů žlučového ústrojí z pohledu gastrointestinální toxicity

Karcinomy žlučového ústrojí se vyznačují nepříznivým průběhem onemocnění. Většina pacientů přichází v době manifestace ikteru, který je však pozdním projevem. Střední doba přežití nepřesahuje 6 měsíců, jednoleté přežití všech pacientů je 15 - 20% a pětileté přežití kolem 2-3%. Chirurgická léčba je možná jen u části pacientů, resekovatelný karcinom má maximálně 25% z nich a ačkoliv jde tedy o nemocné s méně pokročilým onemocněním, jejich průměrná doba života po resekcii je 11-15 měsíců. Pokrokem v léčbě této skupiny onemocnění bylo rozšíření nechirurgických metod odstraňujících překážku toku žluče buď perkutánním přístupem – perkutánní transhepatální drenáž, nebo transduodenálním přístupem pomocí endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP). Nemocní jsou obvykle pro svůj vysoký věk a pokročilé onemocnění špatnými kandidáty chirurgických výkonů a proto méně invazivní nechirurgické řešení biliární obstrukce přineslo menší počet komplikací a prodloužení života. Obě nechirurgické metody umožňují zavedení jednak krátkých drénů ze žlučovodu do střeva - duodenobiliární drenáž, nebo vyvedení drénu mimo tělo – zevní perkutánní transhepatální drenáž, nebo nasobiliární drenáž dlouhým drénem vyvedeným přes Vaterskou papilu zažívacím traktem. V devadesátých letech se s technickým pokrokem objevila možnost zavádět perkutánní cestou tenkými 6-Frenchovými zaváděcími systémy expandibilní kovové stenty s několikanásobně větším průměrem (kolem 1 cm) než dosavadní

plastové drény (kolem 3 mm). Stenty jsou dostupné i pro endoskopické zavádění a v obou případech je hlavním limitujícím faktorem jejich cena. Zevní radioterapie je limitována okolními radiosenzitivními orgány, a proto jsou hledány cesty lokální aplikace buď intraoperačním ozařováním, nebo častěji zaváděním uzavřeného zdroje záření do nádorové striktury intraluminální brachyterapií. Při intraoperační radioterapii je limitace dávky daná radiosenzitivitou okolních zdravých orgánů řešena tím, že na závěr chirurgického výkonu je zaveden tubus radioterapeutického přístroje (lineárního urychlovače či rentgenového přístroje) přímo k nádoru či lůžku nádoru například slinivky, žlučového ústrojí nebo žaludku. Tím, že je tenké střevo v operační ráně odhrnuto mimo tubus radioterapeutického přístroje, nelimituje léčebnou dávku záření. Intraoperační radioterapie je však spojena s velkými náklady na stavební, technické a organizační zabezpečení takovéto léčby (vybudování ozařovny na chirurgickém oddělení, vybudování chirurgického sálu na radioterapeutickém oddělení či převoz pacienta z chirurgického oddělení na radioterapeutické oddělení s tubusem v dutině břišní). Intraoperační radioterapie bývá také spojena s vyšším rizikem operačních a pooperačních komplikací. Dávku limitující anatomickou oblastí při brachyterapii zaváděné nasobiliární drenáží je zadní stěna bulbu duodena z důvodu blízkosti choledochu (45). Nejčastěji literárně popisovanou komplikací je ulcerace či krvácení žaludku či duodena (45). V našem souboru pacientů jsme takovouto komplikaci nepozorovali, pravděpodobně z důvodu, že jsme nepoužili tak vysokou jednotlivou dávku brachyterapie, která je uváděna autory, kteří tuto komplikaci popsali (45). V našem souboru jednotlivá dávka brachyterapie v 10 mm od osy zářiče nepřekročila 6 Gy, na rozdíl od literárního údaje, kde použili jednotlivou dávku až 15 Gy (45).

4.4. Léčba karcinomu rekta z pohledu gastrointestinální toxicity

Doposud největší klinickou studií, která porovnávala předoperační a pooperační chemoradioterapii lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta je prospektivní randomizovaná klinická studie III.klinické fáze (CAO/ARO/AIO-94) (103). V této studii bylo léčeno 421 pacientů předoperační neoadjuvantní chemoradioterapií, která spočívala v radioterapii dávkou 50,4 Gy/ 28 frakcích/ 5x týdně a chemoterapii 5-fluorouracilem ve 120-hodinové kontinuální intravenosní infuzi v dávce 1000 mg/m²/den první a pátý týden radioterapie (103). Chirurgický výkon následoval 6 týdnů po ukončení předoperační chemoradioterapie. Jeden měsíc po operaci následovaly 4 cykly pětidenní chemoterapie 5-fluorouracilem (103). Pooperační adjuvantní chemoradioterapií, která byla aplikována ve stejném léčebném schématu s výjimkou dosycení „boostu“ dávkou 5,4 Gy na oblast lůžka nádoru, bylo léčeno 402 pacientů (103). Incidence lokálních recidiv po 5 letech byl nižší ve skupině léčené předoperační chemoradioterapií (6% versus 13%), zatímco nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v počtu vzdálených metastáz ani celkovém přežití (103). Stupeň 3 nebo 4 akutní toxicity se vyskytl u 27% pacientů léčených předoperační chemoradioterapií, v porovnání se 40% pacientů, kteří byli léčeni pooperační chemoradioterapií, což korespondovalo výskytem pozdní toxicity, která se vyskytla u 14% pacientů léčených předoperační a 24% pacientů léčených pooperační chemoradioterapií (103). Gastrointestinální toxicita (průjem) byla hlavním typem akutní toxicity v průběhu chemoradioterapie adenokarcinomu rekta. Průjem stupně 3 nebo 4 se vyskytl u 12% pacientů léčených předoperační chemoradioterapií a u 18% pacientů léčených pooperační chemoradioterapií (103). V našem retrospektivním souboru bylo dvouleté přežití, incidence recidiv i toxicita předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie v porovnání s pooperační adjuvantní chemoradioterapií srovnatelné (38). Průjem stupně 3 se v našem retrospektivním souboru vyskytl pouze u 4% pacientů léčených předoperační chemoradioterapií a 8% pacientů léčených pooperační chemoradioterapií (38). U 2 pacientů v našem retrospektivním souboru

byla gastrointestinální toxicita (průjem) důvodem nedokončení plánované dávky pooperační chemoradioterapie (38).

V rektu se gastrointestinální toxicita radioterapie může projevit proktitidou, jejímiž projevy jsou průjmy, tenesmy nebo krvácení (99). Průjmy jsou častou komplikací při léčbě 5-fluorouracilem a irinotecanem (68; 124).

4.5. Léčba brachyterapií z pohledu gastrointestinální toxicity

Brachyterapie v léčbě nádoru jícnu, je z metod radioterapie nejvýhodnější pro léčbu obstrukčních dysfagických obtíží, což je symptom, který nejvíce zhoršuje kvalitu zbývajících života těchto pacientů (37). Dávka zevní radioterapie nádoru jícnu je limitována radiosenzitivitou zdravých orgánů, které jsou v těsném sousedství jícnu – míchou, srdcem a plicemi (97). Možností jak překonat tento problém zevní radioterapie je intraluminální brachyterapie (97). Brachyterapie jícnu se provádí endoskopickou cestou buď pomocí jícnových buží, či při užší stenose je možné zavést nasogastrickou sondu a afterloadingový katetr aplikovat nasogastrickou sondou. Při zhoršené průchodnosti jícnu se před brachyterapií, dle míry stenosis, provádí nejprve dilatace jícnu. Intraluminální brachyterapie je indikována u inoperabilních pacientů, jak v samostatné paliativní aplikaci s cílem zmírnění obstrukčních dysfagických obtíží, tak v kombinaci se zevní radioterapií s cílem zvýšení lokální kontroly nádoru. Dle „Consensus Guidelines“ Americké brachyterapeutické společnosti jsou indikace brachyterapie karcinomu jícnu rozděleny do 2 skupin (47). V první skupině jsou pacienti vhodní pro brachyterapii. Jedná se o případy, ve kterých je délka nádoru ≤ 10 cm, nádor je omezený na stěnu jícnu, nádor je lokalizován v hrudní části jícnu, bez přítomnosti regionálních metastáz. Ve druhé skupině jsou pacienti méně vhodní pro brachyterapii. Jsou to pacienti, kteří mohou být

také indikováni k brachyterapii, ale výsledky léčby jsou horší, než v předchozí skupině. Jedná se o případy, ve kterých je délka nádoru > 10 cm, nádor postihuje gastroesofageální junkci či kardii, je přítomno extraesofageální šíření či regionální lymfadenopatie. Kontraindikací brachyterapie je píštěl, hluboká ulcerace, nádor v krční části jícnu, nízký performance status či nesouhlas pacienta (47). Brachyterapii lze aplikovat buď samostatně nebo v kombinaci se zevní radioterapií (36). Při kombinaci zevní radioterapie a brachyterapie, se brachyterapie aplikuje za 1-2 týdny po ukončení zevní radioterapie nebo 2 - 3 týdny po ukončení konkomitantní chemoradioterapie, po odeznění akutní postradiační reakce. Důvodem pro tento 1-3 týdenní interval mezi ukončením zevní radioterapie nebo chemoradioterapie a zahájením následné brachyterapie je zhojení jícnové mukositivity (97). Při pokročilé obstrukci, s cílem dosáhnout rychlé deobliterace je možné zařadit brachyterapii i na úvod radioterapie před zevní ozáření. Pozdní toxicita ve smyslu postradiační stenosis jícnu je vzácná. Pokud k ní dojde lze ji řešit stentem.

Brachyterapie v léčbě karcinomu žlučových cest se ukázala jako efektivní tím, že jednak prodlužuje funkčnost zavedených drenážních systémů a jednak prodlužuje délku života pacientů. Způsobem umožňujícím přirozenou derivaci žluče i v době aplikací transduodenální brachyterapie je zavedení 2 drénů paralelně (duodenobiliární drenáže a nasobiliární drenáže) či dvoj dutinové drenáže s nestejně dlouhými raménky či aplikace nasobiliárního drénu přes stent. Perkutánní a transduodenální přístupy nejsou konkurenční, ale vzájemně se doplňující metody. Zejména u pacientů s centrální formou nádorů žlučového stromu (Klatskinův nádor) je úplné vydrénování všech větví žlučového stromu možné jen kombinací obou metod a to buď postupně nebo v jednom sezení (Rendezvous technika), kdy napnutí vodiče zavedeného zevní cestou, uchopeného endoskopem a vyvedeného kanálem ven umožňuje vydrénování i velmi těsných striktur. Často průběh nádorového onemocnění vede k obturaci a pacienti zprvu ošetřovaní endoskopicky vyžadují perkutánní intervence při poruše funkce drénu či stentu.

Přínosem transduodenální aplikace intraluminální brachyterapie je možnost aplikace zářiče cestou nasopankreatického drénu do pankreatického vývodu u nádorů hlavy pankreatu, což perkutánním přístupem není možné, a což může zvýšit léčebnou dávku radioterapie v oblasti hlavy pankreatu, kde je dávka zevní radioterapie limitována okolními radiosenzitivními orgány. Transduodenální brachyterapie rozšiřuje možnosti intraluminální brachyterapie. Byla pozorována delší doba přežití při pooperační intraluminální brachyterapií diahepatální drenáží po chirurgickém výkonu než u inoperabilních pacientů (35). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v době přežití či komplikacích při intraluminální brachyterapii cestou perkutánní či transduodenální (35). Důležitým aspektem je nízká gastrointestinální toxicita. Například v našem souboru nebyla tato toxicita vůbec zaznamenána.

4.6. Léčba liposomální formou protinádorové chemoterapie a následnou regionální hypertermií z pohledu gastrointestinální toxicity

Experimentální i klinické studie naznačují, že hypertermie selektivně zvyšuje vychytávání i uvolňování léků v pegylované liposomální formě v místě ohřevu hypertermií a tím může zvýšit regionální protinádorovou účinnost a snížit systémovou toxicitu protinádorové chemoterapie (41). Kombinace intravenosní systémové aplikace liposomálního doxorubicinu a následné lokoregionální aplikace hypertermie byla použita v léčbě hepatocelulárního karcinomu (40) a recidiv karcinomu prsu v hrudní stěně (41; 77). Kombinace intravenosní systémové aplikace léku v liposomální formě a následný regionální ohřev s cílem snížení systémové toxicity léku by v budoucnosti nemusel být omezen pouze na doxorubicin v liposomální formě, ale i na další skupiny léků v liposomální formě včetně taxanů, derivátů platiny, vinca alkaloidů či camptotecinů (41). Naše kasuistické zkušenosti dokazují dobrou toleranci, včetně absence závažné gastrointestinální toxicity.

4.7. Test střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou po chemoterapii

Střevní propustnost u pacientů s nádory může být změněna. Proto jsme výsledky porovnali s kontrolami a 24 neléčenými pacienty s gastrointestinálními nádory (16 pacientů adenokarcinomem rekta a 8 pacientů s gastrointestinálním stromálním nádorem).

U jednoho pacienta nebyla hodnotitelná absorpce manitolu z důvodu vysokého pozadí exkrece manitolu. Použití laktulózy – manitolového testu v diagnostice intestinálního poškození je tedy omezeno nemožností provedení testu z důvodu vysoké koncentrace manitolu nebo celkového stavu u některých pacientů a rovněž rozptylem normálních hodnot.

4.8. Test střevní propustnosti u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem

V meta-analýze 8507 pacientů ze 22 randomizovaných studií adjuvantní radioterapie karcinomu rekta, kterou provedla „Colorectal Cancer Collaborative Group“, bylo prokázáno, že jak předoperační, tak i pooperační radioterapie významně snižuje riziko lokální recidivy karcinomu rekta a mírně snižuje i riziko úmrtí na karcinom rekta (14). Přitom nejvýznamnějšího snížení bylo dosaženo předoperační radioterapií biologickou efektivní dávkou 30 Gy a vyšší (14).

Účinek ionizujícího záření v oblasti dutiny břišní na střevní propustnost byl studován u pacientů s gynekologickými nádory léčenými radioterapií pánve (23). Bylo pozorováno jak zvýšení poměru laktulóza/manitol, tak změny jejunální sliznice. Měření poměru laktulóza/manitol bylo také použito k vyšetření gastrointestinální toxicity v experimentálním

modelu ozáření celé břišní dutiny u nelidských primátů. Opět bylo pozorováno zvýšení poměru laktulóza/manitol, který byl doprovázen histologickými změnami sliznice střeva (120). Naše výsledky, prokazující vzestup LAMA indexu, jsou tedy ve shodě s literaturou.

4.9. Test střevní propustnosti u pacientů s karcinomy hlavy a krku a karcinomem plic, léčených gefitinibem

Gastrointestinální toxicita, zejména průjemy, patří mezi nejdůležitější vedlejší účinky inhibitoru receptoru epidermálního růstového faktoru. Naše výsledky prokazují, že poškození střevní bariéry je prokazatelné i laboratorně.

Exkrece manitolu nebyla při některých vyšetřeních v průběhu léčby hodnotitelná z důvodu vysokého pozadí koncentrace manitolu v moči. Poměr laktulóza/xylóza může být v hodnocení změn střevní propustnosti více spolehlivý protože obchází tento problém použitím xylosy jako referenčního monosacharidu.

U jednoho pacienta nemohla být střevní propustnost vyšetřena při první návštěvě z důvodu celkového stavu pacienta. Tento pacient nebyl při následující návštěvě hodnocen. U dvou pacientů vysoké pozadí koncentrace manitolu v moči znemožilo vyšetření absorpce manitolu. U jednoho pacienta nebylo provedeno vyšetření při následujících návštěvách.

4.10. Test střevní propustnosti u pacientů léčených imatinib mesylátem

V léčbě gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) se uplatňuje resekční výkon a léčba imatinib mesylátem. Radioterapie ani cytostatická léčba není indikována. Pro diagnózu gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) je nutný průkaz onkogenu c-kit a jím kódovaného proteinu CD117, méně často exprimuje protein S100 a NSE (123).

Pozorování nízké gastrointestinální toxicity hodnocené laktulózo – manitolovým testem v průběhu léčby imatinib mesylátem této malé skupiny 8 pacientů je ve shodě s literárními o nízké gastrointestinální toxicitě uváděné v klinických studiích s imatinib mesylátem (119).

4.11. Test střevní propustnosti u pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených raltitrexedem a irinotecanem

Po více než 3 desetiletí byl 5-fluorouracil jediným cytostatikem s prokázanou reprodukovatelnou účinností v léčbě kolorektálního karcinomu. V posledních letech se začala používat v léčbě kolorektálního karcinomu nová cytostatika s odlišným mechanismem účinku, jako je raltitrexed nebo irinotecan (18; 19; 26). V publikovaných studiích bylo pozorováno zvýšení střevní propustnosti pro disacharidy u pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených 5-fluorouracilem (21; 22; 73), ale zatím nebyla data o účinku raltitrexedu a irinotecanu na střevní propustnost.

Výsledek v naší studii je v souladu s publikovanými studiemi o střevní propustnosti pacientů s kolorektálním karcinomem léčených 5-fluorouracilem (21; 22). Pokles D-xylosy v moči reflektuje poškození střevních epiteliálních buněk. Měření absorpce D-xylosy je používáno v diagnostice malabsorpce (17). Nebyl pozorován vzestup procenta požití dávky laktulózy ($0,36 \pm 0,21$ versus $0,27 \pm 0,18\%$). V kontrastu s tím, byl pozorován, nejméně dvojnásobný vzestup poměru laktulóza/manitol nebo celobióza/manitol 1 týden po 5-denní chemoterapii ve složení 5-fluorouracil a leukovorin (73; 22), nebo 10-násobný vzestup u pacientů s mukositidou indukovanou 5-fluorouracilem (90). Poměr laktulóza/manitol ($0,034 \pm 0,015$ versus $0,040 \pm 0,031$) a laktulóza/xylóza ($0,026 \pm 0,009$ versus $0,033 \pm 0,024$) se signifikantně nezměnil po léčbě raltitrexedem nebo irinotecanem. Parametry střevní propustnosti byly podobné po léčbě raltitrexedem jako po léčbě irinotecanem. Toto

pozorování může být vysvětleno v případě raltitrexedu nižším výskytem gastrointestinální toxicity pozorované u tohoto léku ve III.fázi klinických studií v porovnání s bolusovým podáním 5-fluorouracilu (19). V případě irinotecanu se předpokládá, že poškození sliznice tenkého střeva je zodpovědné za průjmy, způsobené tímto cytostatikem (112). Z důvodu katabolismu inertních cukrů používaných v této studii, bakteriemi v tlustém střevu, změny střevní propustnosti v tlustém střevu, nemohly být touto metodou hodnoceny. V naší hodnoceném souboru pacientů se průjem vyskytl pouze u 3 pacientů, z toho u pacientů léčených irinotecanem se vyskytl průjem u jednoho pacienta stupně 1 a u jednoho pacienta stupně 2. U pacientů léčených raltitrexedem se průjem vyskytl pouze u jednoho pacienta, a to stupně 2. V publikované studii byla střevní propustnost pacientů léčených 5-fluorouracilem/leukovorinem nejvíce zvýšena u pacientů s průjmem (22). Proto negativní výsledek této naší studie může být vysvětlen nízkým výskytem průjmu po prvním cyklu chemoterapie u hodnocené skupiny pacientů. Z důvodu malého počtu pacientů nemůže být vyloučen ani malý účinek laktulózy na střevní propustnost. Z výsledku naší studie vyvozujeme, že u pacientů s kolorektálním karcinomem léčených chemoterapií jinou než 5-fluorouracilem mohou být pozorovány některé laboratorní známky střevního poškození, jako je pokles absorpce D-xylózy. V kontrastu s již publikovanými studiemi o 5-fluorouracilem způsobeném vzestupu střevní propustnosti pro laktulosu, aplikace raltitrexedu nebo irinotecanu není spojena se zřejmým vzestupem střevní propustnosti pro laktulózu. Je třeba dalších studií, které by hodnotily změny střevní propustnosti v průběhu klinicky manifestované toxicity.

5. ZÁVĚR

Získaná data umožňují zodpovědět cíle práce:

Výledky léčby nádorů jícnu z pohledu gastrointestinální toxicity

V hodnoceném souboru nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v celkové době přežití v léčbě paliativní radioterapií ve srovnání s paliativní chemoradioterapií inoperabilního karcinomu jícnu. Paliativní zevní radioterapii je možné kombinovat s paliativní intraluminální brachyterapií ke zvýšení lokální dávky záření na oblast nádorové stenózy jícnu. Konkomitantně podávaná chemoterapie může zvýšit lokální účinnost radioterapie a snížit výskyt vzdálených metastáz, je však spojena s výraznějšími nežádoucími účinky než samotná radioterapie a proto by konkomitantní léčba inoperabilního karcinomu jícnu měla být indikována individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta. Redukce dysfagických obtíží byla významnější než gastrointestinální toxicita.

Výsledky léčby nádorů žaludku z pohledu gastrointestinální toxicity

Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie vedla k vysokému procentu R0 resekcí. Chemoradioterapie byla dobře tolerována s přijatelnými vedlejšími účinky. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v době přežití pacientů léčených předoperační chemoradioterapií ve srovnání s pacienty léčenými pooperační chemoradioterapií. Pacienti s dobře a středně diferencovaným adenokarcinomem žaludku měli signifikantně delší dobu přežití než pacienti s málo diferencovaným a dediferencovaným adenokarcinomem. U pacientů, u kterých byla použita hypertermie

jako součást multimodální neoadjuvantní předoperační léčby byl pozorován trend k delší době přežití, který však nebyl v tomto souboru pacientů statisticky významný. Gastrointestinální toxicita byla jedním z limizujících faktorů.

Výsledky léčby nádorů žlučového ústrojí z pohledu gastrointestinální toxicity

Transduodenální intraluminální brachyterapie je technicky dobře proveditelná a pacienty je dobře tolerována. Způsobem umožňujícím přirozenou derivaci žluče i v době aplikací transduodenální intraluminální brachyterapie je zavedení 2 drénů paralelně (duodenobiliární drenáže a nasobiliární drenáže) či dvoj dutinové drenáže s nestejně dlouhými raménky či aplikace nasobiliárního drénu přes stent. Perkutánní a transduodenální metody nejsou konkurenční, ale vzájemně se doplňují. Transduodenální brachyterapie rozšiřuje možnosti intraluminální brachyterapie. Použitím této metody je minimalizována gastrointestinální toxicita.

Výsledky léčby karcinomu rekta z pohledu gastrointestinální toxicity

V tomto retrospektivním souboru pacientů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve dvouletém přežití, incidenci recidiv ani toxicitě předoperační neoadjuvantní chemoradioterapie v porovnání s pooperační adjuvantní chemoradioterapií adenokarcinomu rekta. Gastrointestinální toxicita byla významným limitujícím faktorem.

Výsledky léčby liposomální formy protinádorové chemoterapie a následné regionální hypertermie z pohledu gastrointestinální toxicity

Systémová intravenosní aplikace protinádorové chemoterapie a následná aplikace regionální hypertermie je technicky proveditelná, dobře tolerovaná metoda, která může zvýšit

účinnost a snížit systémovou toxicitu protinádorové chemoterapie, včetně gastrointestinální toxicity.

Test střevní propustnosti u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou

Při porovnání s kontrolami, u neléčených pacientů s gastrointestinálními stromálními nádory bylo pozorováno statisticky významně nižší procento absorpce manitolu a statisticky významně vyšší poměr laktulóza/manitol. Absorpce manitolu byla podobná u pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem a neléčenými pacienty s nádory. Absorpce laktulózy a poměr laktulóza/manitol nebo laktulóza/xylóza byly statisticky významně zvýšeny u pacientů s chemoterapií indukovaným průjmem v porovnání jak s kontrolami tak i s neléčenými pacienty s nádory.

Test střevní propustnosti u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem

Bylo pozorováno mírné, ale statisticky významné zvýšení poměru laktulóza / manitol i laktulóza / xylóza v době 5 a 6 týdnů po zahájení léčby.

Test střevní propustnosti u pacientů s karcinomem hlavy a krku a nemolobuněčným karcinomem plic, léčených gefitinibem

V průběhu prvních 2 – 3 týdnů léčby gefitinibem nebyly pozorovány změny parametrů střevní propustnosti. Po jednom měsíci léčby došlo ke statisticky významnému poklesu absorpce xylosy a manitolu. Pokles absorpce xylosy byl pozorován po 2, 3 nebo 4 měsících trvání léčby. Pokles absorpce xylosy nebyl statisticky významný v době pátého měsíce léčby. Statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/xylóza bylo pozorováno po více než měsíci

léčby a při následujících návštěvách až do doby 5 měsíců po léčbě. Po 5 měsících léčby už jen malá část pacientů užívala gefitinib, což znemožňovalo další statistické hodnocení. Zvýšení propustnosti laktulózy bylo pozorováno pouze po 4 a 5 měsících léčby. Statisticky významné zvýšení poměru laktulóza/manitol bylo pozorováno po 2, 4 a 5 měsících léčby.

Test střevní propustnosti u pacientů léčených imatinib mesylátem

Po čtyřech týdnech léčby byl pozorován statisticky významný pokles absorpce manitolu současně se statisticky nevýznamným poklesem absorpce xylosy. Nebyly pozorovány jiné statisticky významné změny v průběhu léčby této malé skupiny pacientů.

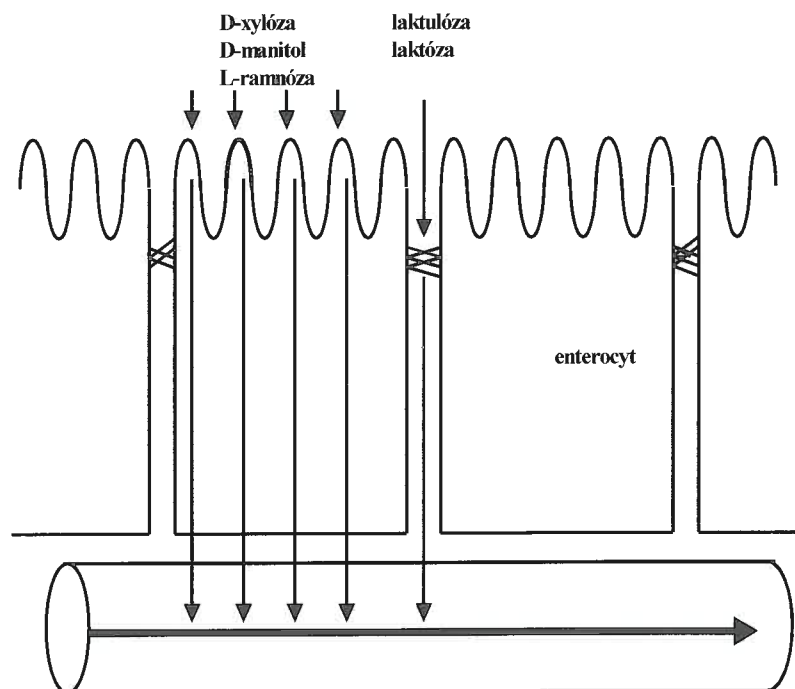
Test střevní propustnosti u pacientů s kolorektálním karcinomem, léčených raltitrexedem a irinotecanem

Na rozdíl od 5-fluorouracilu, aplikace raltitrexedu není spojena se změnami střevní propustnosti charakteristickými pro mukositu. Toto pozorování je v souladu s nízkou incidencí gastrointestinální toxicity uváděné v klinických studiích s raltitrexedem.

6. SCHÉMA VSTŘEBÁVÁNÍ SACHARIDŮ

Schéma vstřebávání sacharidů

Monosacharidy (D-manitol, D-xylóza, L-ramnóza) jsou ze střeva vstřebávány transcelulárně. Disacharidy a oligosacharidy (laktulóza, laktóza) jsou ze střeva vstřebávány paracelulárně cestou těsných spojení (tight junctions) (částečně podle Bjarnasona).



7. SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Kritéria pro hodnocení průjmu dle „Common toxicity criteria for adverse events v3.0 (CTCAE)“ (Common Toxicity Criteria, 2003)

Tabulka 2: Přehled klinických studií, které doposud hodnotily střevní propustnost nebo absorpci v průběhu léčby protinádorové chemoterapie nebo radioterapie

Tabulka 3: Střevní propustnost u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou

Tabulka 4: Porovnání střevní propustnosti u 11 pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou, 10 zdravých dobrovolníků a 24 neléčených pacientů s nádory

Tabulka 5: Střevní propustnost u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem

Tabulka 6: Střevní propustnost v průběhu léčby gefitinibem

Tabulka 7: Střevní propustnost u pacientů léčených imatinib mesylátem

Tabulka 8: Střevní propustnost před a po první dávce raltitrexedu

Tabulka 1

Kritéria pro hodnocení průjmu dle „Common toxicity criteria for adverse events v3.0 (CTCAE)“ (Common toxicity criteria, 2003, citace 16)

Název toxicity	Stupeň toxicity 1	Stupeň toxicity 2	Stupeň toxicity 3	Stupeň toxicity 4	Stupeň toxicity 5
Průjem	Zvýšení počtu stolic oproti normě, ale méně než o 4 denně	Zvýšení počtu stolic o 4 – 6 denně oproti normě; Infusní léčba < 24 hodin; Neinterferující s denními aktivitami	Zvýšení počtu stolic o 7 a více oproti normě; Inkontinence; Infusní léčba ≥ 24 hodin; Interferující s denními aktivitami	Život ohrožující následky (například hemodynamický kolaps)	Úmrtí
Mukositida	Erytém sliznice	Ostrůvkovité ulcerace nebo pseudomembrány	Splývající ulcerace nebo pseudomembrány; Krvácení z malých traumat	Nekróza tkáně; významné spontánní krvácení; Život ohrožující následky	Úmrtí

Tabulka 2

Přehled klinických studií, které doposud hodnotily střevní propustnost nebo absorpci v průběhu léčby protinádorové chemoterapie nebo radioterapie

Literatura	typ nádoru	schéma	n	použitý test	výsledky
(89)	Kolorektální karcinom	Raltitrexed nebo CPT-11	18	LA/MA; XY	↓ XY; LA/MA beze změny
(73)	GI	FUFA+MMC, E	16	LA/MA; XY	↑ LA/MA; XY beze změny
(22)	GI	FUFA	41	CE/MA; XY	↑ CE/MA; ↓ XY
(108)	GI	FU	10	polyvinylpirolidon; tobramycin	↑ vylučování močí obou látek
(23)	GY	radioterapie oblasti pánve	15	LA/MA; biopsie jejunu	↑ LA/MA; alterace histologické struktury
(66)	Různé	HDC	35	LA/RA	↑ LA/RA
(109)	AML	cytarabin	18	LA/MA	↑ LA/MA při porovnání s kontrolní skupinou; bez vzestupu v průběhu léčby
(94)	Lymfomy	MOPP; CVP	9	LA; XY	↑ LA; XY beze změny
(95)	Prsu	doxorubicin	10	LA/RA; XY	↑ LA/MA
(56)	Prsu nebo GI	různé	43	LA/MA	↑ LA/MA u pacientů s GI nádory
(105)	Různé	melfalan; CY	19	⁵¹ Cr EDTA	↑ vylučování ⁵¹ Cr EDTA močí
(6)	AML	různá	110	XY	↓ XY v séru
(20)	AML; ALL	různá	37	LA/MA; α1AT clearance	↑ LA/MA; ↑ α1AT clearance
(96)	ALL	různé	26	LA/MA; XY	↑ LA/MA; ↓ XY
(101)	Dětské	různé	29	LA/MA	↑ LA/MA
(43)	Sarkomy	IFADIC	7	SA/LA/MA	↑ LA/MA; SA/MA beze změny

Zkratky k Tabulce 2:

α 1AT - α 1-antitrypsin

ALL - akutní lymfatická leukémie

AML - akutní myeloidní leukémie

COP - cyklofosfamid, vinkristin, prednison

CPT-11 - irinotecan

CY - cyklofosfamid

E - epirubicin

FA - kyselina listová

GI - gastrointestinální

GY - gynekologický

HDC - vysokodávkovaná chemoterapie

IFADIC - ifosfamid, doxorubicin, dakarbazin

MMC - mitomycin C

MOPP - mechlorethamin, vinkristin, prokarbazin, prednison

Tabulka 3**Střevní propustnost u pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou**

Pac	Věk	Pohlaví	Primární nádor	Schéma léčby	Stupeň průjmu	D-xylóza (% požitá látka)	Manitol (% požitá látka)	Laktulóza (% požitá látka)	Poměr LA/MA	Poměr LA/XY
1	78	M	kolorektální karcinom	HAI CPT-11 + 5FU/FA	1	6	6	0,20	0,04	0,03
2	71	Ž	karcinom prsu	kapecitabin	3	5	2	0,64	0,34	0,12
3	51	Ž	anální karcinom	chemoradioterapie 5FU + MMC	2	18	17	0,56	0,03	0,03
4	52	Ž	kolorektální karcinom	i.v. CPT-11 + 5FU/FA	3	44	9	7,29	0,78	0,17
5	75	M	kolorektální karcinom	HAI CPT-11 + 5FU/FA	3	5	NA	0,39	NA	0,09
6	62	M	kolorektální karcinom	HAI CPT-11 + 5FU/FA	2	15	10	0,53	0,05	0,03
7	23	Ž	karcinom prsu	CDDP + gemcitabin	3	28	14	0,92	0,06	0,03
8	39	M	karcinom žaludku	chemoradioterapie 5FU + CDDP + paklitaxel	1	14	9	1,12	0,12	0,08
9	54	Ž	karcinom ovárií	intrathekální metotrexat	3	28	12	2,78	0,24	0,10
10	68	Ž	karcinom prsu	doxorubicin + cyklofosamid	3	3	3	0,41	0,16	0,14
11	52	Ž	kolorektální karcinom	i.v. CPT-11 + 5FU/FA	3	26	27	1,37	0,05	0,05

Zkratky k Tabulce 3:

HAI – intraarteriální regionální chemoterapie jater (hepatic arterial infusional chemotherapy)

NA – neprovedeno

CPT-11 – irinotecan

5-FU – 5-fluorouracil

FA – leukovorin

MMC – mitomycin C

Tabulka 4

Porovnání střevní propustnosti u 11 pacientů s klinicky manifestovanou gastrointestinální toxicitou, 10 zdravých dobrovolníků a 24 neléčených pacientů s nádory

Parametr	Kontroly (n =10)	Neléčení s nádory (n = 24)	Pacienti s chemoterapií indukovaným průjemem (n = 12)	p v porovnání s kontrolami	p v porovnání s neléčenými pacienty s nádory
D-xyulóza (% požití dávky)	13,8 ± 5,2 (7,8 – 25,5)	17,0 ± 8,6 (2,5 – 36)	17,5 ± 13,0 17,6 (2,9 – 44,1)	NS	NS
Manitol (% požití dávky)	18,2 ± 4,1 (12,6 – 26,3)	13,2 ± 6,0* (2,2 – 23,7)	10,8 ± 7,3 (1,9 – 26,5)	0,014	NS
Laktulóza (% požití dávky)	0,32 ± 0,15 (0,14 – 0,53)	0,46 ± 0,37 (0,09 – 1,53)	1,47 ± 2,06 (0,2 – 7,29)	0,007	0,017
Poměr LA/MA	0,02 ± 0,01 (0,01 – 0,04)	0,04 ± 0,03 (0,01 – 0,09)	0,19 ± 0,23 (0,03 – 0,09)	0,0003	0,002
Poměr LA/XY	0,02 ± 0,01 (0,01 – 0,04)	0,03 ± 0,02 (0,01 – 0,09)	0,08 ± 0,05 (0,3 – 0,17)	0,0006	0,0009

Průměr ± směrovaná odchylka (rozmezí).

* p < 0,05 v porovnání s kontrolami.

Tabulka 5

Střevní propustnost u pacientů s adenokarcinomem rekta, léčených radioterapií s konkomitantní chemoterapií kontinuálním 5-fluorouracilem

Návštěva	1	2	3	4	5	6	7
Doba od zahájení chemoterapie (dny)	0	7 ± 1 (6 – 9) (n = 15)	14 ± 1 (12 – 17) (n = 14)	21 ± 1 (19 – 24) (n = 15)	28 ± 1 (26 – 31) (n = 15)	36 ± 2 (33 – 42) (n = 15)	44 ± 5 (40 – 56) (n = 13)
D-xyulóza (% požitá látka)	15,0 ± 7,6 (2,5 – 36) (n = 17)	14,8 ± 8,6 (4,3 – 28,8) (n = 15)	12,2 ± 8,7 (2,4 – 35,5) (n = 14)	11,7 ± 5,2 (3,1 – 20,5) (n = 15)	12,2 ± 6,5 (2,5 – 23,9) (n = 15)	10,5 ± 5,0 (1,4 – 17,7) (n = 15)	10,8 ± 4,9 (5,4 – 24,7)
Manitol (% požitá látka)	11,9 ± 6,0 (2,2 – 23,7) (n = 16)	12,6 ± 5,2 (6,5 – 23,9) (n = 15)	11,7 ± 7,5 (3,0 – 34,2) (n = 14)	10,8 ± 3,7 (5,5 – 16,8) (n = 15)	13,1 ± 8,4 (3,2 – 30,7) (n = 14)	9,9 ± 4,3 (0,9 – 17,8) (n = 15)	8,3 ± 4,9 (3,7 – 20,1) (n = 13)
Laktulóza (% požitá látka)	0,34 ± 0,28 (0,09 – 1,01) (n = 17)	0,33 ± 0,46 (0,08 – 1,94) (n = 15)	0,37 ± 0,25 (0,06 – 0,76) (n = 14)	0,46 ± 0,48 (0,07 – 1,66) (n = 15)	0,33 ± 0,18 (0,06 – 0,61) (n = 15)	0,44 ± 0,34 (0,05 – 1,31) (n = 15)	0,40 ± 0,32 (0,09 – 1,23) (n = 13)
Poměr LA/MA	0,03 ± 0,03 (0,01 – 0,09) (n = 16)	0,03 ± 0,03 (0,01 – 0,10) (n = 15)	0,03 ± 0,03 (0,01 – 0,09) (n = 14)	0,05 ± 0,05 (0,01 – 0,15) (n = 15)	0,03 ± 0,01 (0,01 – 0,05) (n = 14)	0,06 ± 0,07* (0,004 – 0,28) (n = 15)	0,05 ± 0,03* (0,01 – 0,13) (n = 13)
Poměr LA/XY	0,03 ± 0,02 (0,01 – 0,10) (n = 17)	0,02 ± 0,02 (0,01 – 0,09) (n = 15)	0,04 ± 0,03 (0,01 – 0,10) (n = 14)	0,05 ± 0,05 (0,01 – 0,14) (n = 15)	0,03 ± 0,02 (0,01 – 0,08) (n = 15)	0,06 ± 0,05* (0,004 – 0,18) (n = 15)	0,04 ± 0,02* (0,01 ± 0,08) (n = 13)

Průměr ± směrovaná odchylka (rozmezí)

* p < 0,05

Tabulka 6
Střevní propustnost v průběhu léčby gefitinibem

Návštěva	1	2	3	4	5	6	7
Doba od zahájení léčby (dny)	0	15 ± 3 (11 – 21) (n = 19)	33 ± 7 (25 - 49) (n = 20)	60 ± 10 (45 - 77) (n = 15)	86 ± 13 (68 - 112) (n = 13)	112 ± 22 (89 - 159) (n = 12)	138 ± 18 (116 - 168) (n = 11)
D-xylóza (% požitá látka)	23,6 ± 12,2 (6,2 – 58,6) (n = 21)	18,7 ± 10,9 (9,7 – 56,4) (n = 19)	11,7 ± 7,6* (<0,1 – 28,5) (n = 20)	14,3 ± 10,2* (<0,1 – 31,2) (n = 15)	11,7 ± 6,3* (3,4 – 21,8) (n = 13)	14,5 ± 8,5* (3,6 – 25,9) (n = 12)	17,0 ± 7,5 (6,5 – 33,3) (n = 11)
Manitol (% požitá látka)	15,5 ± 9,2 (3,9 – 38,6) (n = 19)	12,9 ± 8,0 (4,5 – 39,4) (n = 18)	10,0 ± 7,6* (2,0 – 32,8) (n = 16)	11,2 ± 10,1 (1,6 – 35,8) (n = 15)	9,3 ± 5,5 (1,8 – 19,2) (n = 12)	12,7 ± 9,3 (2,5 – 36,2) (n = 12)	13,4 ± 8,8 (6,6 – 36,5) (n = 10)
Laktulóza (% požitá látka)	0,72 ± 0,75 (0,13 – 3,62) (n = 21)	0,76 ± 0,74 (0,03 – 3,29) (n = 18)	0,69 ± 0,56 (0,02 – 2,09) (n = 18)	0,89 ± 0,80 (0,04 – 2,48) (n = 15)	0,68 ± 0,55 (0,09 – 1,89) (n = 13)	0,92 ± 0,53* (0,23 – 1,9) (n = 12)	0,99 ± 0,63* (0,32 – 2,64) (n = 11)
Poměr LA/MA	0,06 ± 0,05 (0,01 – 0,15) (n = 19)	0,07 ± 0,07 (0,004 – 0,29) (n = 17)	0,09 ± 0,08 (0,33 – 0,3257) (n = 16)	0,10 ± 0,08* (0,05 – 0,27) (n = 15)	0,10 ± 0,09 (0,01 – 0,31) (n = 12)	0,09 ± 0,05* (0,01 – 0,16) (n = 12)	0,08 ± 0,05* (0,02 – 0,14) (n = 10)
Poměr LA/XY	0,03 ± 0,03 (0,01 – 0,15) (n = 21)	0,04 ± 0,03 (0,002 – 0,11) (n = 18)	0,10 ± 0,11* (0,001 – 0,5) (n = 18)	0,10 ± 0,11* (0,01 – 0,4) (n = 15)	0,07 ± 0,07* (0,01 – 0,23) (n = 13)	0,08 ± 0,06* (0,01 – 0,24) (n = 12)	0,09 ± 0,11* (0,02 – 0,39) (n = 11)

Průměr ± směrovaná odchylka (rozmezí)

* p < 0,05

Tabulka 7

Střevní propustnost u pacientů léčených imatinib mesylátem

Návštěva	1	2	3	4
Doba od zahájení léčby (týdny)	0	2 ± 1 (1 – 3) (n = 8)	4 ± 1 (3 – 5) (n = 7)	9 ± 4 (6 – 16) (n = 6)
Xylóza (% požití látky)	20,5 ± 5,0 (13,4 – 28,1) (n = 8)	18,6 ± 8,5 (3,6 – 28) (n = 8)	15,7 ± 11,2 (5,5 – 37,5) (n = 7)	20,0 ± 11,4 (8,9 – 40) (n = 6)
Manitol (% požití látky)	15,8 ± 5,6 (8,2 – 23,1) (n = 8)	12,1 ± 2,4 (8,4 – 15,6) (n = 8)	9,2 ± 4,5* (3,5 – 15,4) (n = 7)	12,8 ± 4,9 (7,4 – 20,8) (n = 6)
Laktulóza (% požití látky)	0,69 ± 0,43 (0,15 – 1,53) (n = 8)	1,04 ± 1,35 (0,08 – 4,29) (n = 8)	0,47 ± 0,25 (0,22 – 0,79) (n = 7)	0,44 ± 0,20 (0,10 – 0,67) (n = 6)
Poměr LA/MA	0,05 ± 0,03 (0,01 – 0,09) (n = 8)	0,07 ± 0,10 (0,01 – 0,30) (n = 8)	0,05 ± 0,02 (0,01 – 0,08) (n = 7)	0,04 ± 0,02 (0,01 – 0,07) (n = 6)
Poměr LA/XY	0,03 ± 0,02 (0,01 – 0,05) (n = 8)	0,05 ± 0,04 (0,01 – 0,15) (n = 8)	0,04 ± 0,02 (0,02 – 0,09) (n = 7)	0,03 ± 0,02 (0,01 – 0,05) (n = 6)

Průměr ± směrovaná odchylka (rozmezí).

* p < 0,05

Tabulka 8

Střevní propustnost před a po první dávce raltitrexedu

Pacient	Věk (roky)	D-xylóza (% požití dávky)		Manitol xylóza (% požití dávky)		Laktulóza xylóza (% požití dávky)		LA/MA		LA/XY	
		Před	Po	Před	Po	Před	Po	Před	Po	Před	Po
1	56	14,1	7,4	10,9	11,5	0,4	0,12	0,03669	0,01043	0,028369	0,016216
2	72	8,1	5,4	13,3	8	0,28	0,31	0,02105	0,03875	0,034568	0,057407
3	68	21,5	0,7	13,3	0,4	0,31	0,06	0,0233	0,15	0,014419	0,085714
4	72	23,4	16,2	13,8	10,1	0,99	0,23	0,07174	0,02277	0,042308	0,014198
5	58	12,4	18,9	8	8	0,41	0,12	0,05125	0,015	0,033065	0,006349
6	73	8,3	9,6	9,9	12,6	0,25	0,55	0,02525	0,04365	0,03012	0,057292
7	75	14,9	11,3	8,9	11	0,28	0,42	0,0315	0,0382	0,018792	0,037168
8	66	14,4	5,5	17	5,4	0,13	0,01	0,00765	0,00185	0,009028	0,001818
9	69	11	4,7	5,3	10,1	0,29	0,3	0,05472	0,0297	0,026364	0,06383
10	53	2,2	6,2	1,7	2,5	0,07	0,1	0,04118	0,04	0,031818	0,016129
11	74	15	9,3	14,7	5,4	0,58	0,32	0,03946	0,05926	0,038667	0,034409
12	75	5,9	6,3	10,7	5,1	0,17	0,26	0,01589	0,05098	0,028814	0,04127

8. LITERATURA

1. Allan SG., Smyth JF.: Small intestinal mucosal toxicity of cis-platinum – comparison of toxicity with platinum analogues and dexamethasone. *Br J Cancer* 1986; 53: 355-360.
2. Anderson PM., Schroeder G., Skubitz KM.: Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998; 83(7): 1433-1439.
3. Benson 3rd AB., Ajani JA., Catalano RB., et al.: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918-2926.
4. Bjarnason I., Macpherson A., Hollander D.: Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.
5. Blackledge G., Averbuch S.: Gefitinib ('Iressa', ZD 1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Cancer* 2004;90:566-572.
6. Bow EJ., Loewen R., Cheang MS., et al.: Cytotoxic therapy - induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission - induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2254-2261.
7. Bozzetti F., Biganzoli L., Gavazzi C., et al.: Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study. *Nutrition* 1997; 13(7/8):748-751.
8. Brooks AD., Hochwald SN., Heslin MJ., et al.: Intestinal permeability after early postoperative enteral nutrition in patients with upper gastrointestinal malignancy. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23(2): 75-79.

9. Bureš J., Kopáčová M.: Tenké střevo – anatomické, fyziologické a patofyziologické poznámky. s. 17- 30. V: Bureš J., Rejchrt S. a kol.: Vyšetření tenkého střeva a endoskopický atlas. Grada Publishing, spol. s.r.o., 2001. 480 s.
10. Bureš J., Rejchrt S. a kol.: Anamneza, fyzikální vyšetření nemocného a laboratorní diagnostika chorob tenkého střeva. s. 31- 46. V: Bureš J., Rejchrt S. a kol.: Vyšetření tenkého střeva a endoskopický atlas. Grada Publishing, spol. s.r.o., 2001. 480 s.
11. Cao Y., Feng Z., Hoos A., Klimberg VS.: Glutamine enhances gut glutathione production. *J Parenter Enteral Nutrition* 1998; 22(4): 224-227.
12. Carneiro-Filho BA., Lima IPF., Araujo DH., et al.: Intestinal barrier function and secretion in methotrexate-induced rat intestinal mucositis. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49(1): 65-72.
13. Cascinu S., Bichisao E., Amadori D., et al.: High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 65-67.
14. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
15. Cooper JS., Guo MD., Herskovic A., et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG-85-01). *JAMA*, 1999; 281: 1623-1627.
16. Common Toxicity Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE); <http://ctep.cancer.gov>.
17. Craig RM., Ehrenpreis ED.: D-xylose testing. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 143-150.
18. Cunningham D., Zalcborg J., Maroun J., et al.: Efficacy, tolerability and management of raltitrexed (Tomudex) monotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a review of phase II/III trials. *Eur J Cancer* 2002; 38: 478-486.

19. Cunningham D., Zalcborg JR., Rath U., et al.: Final results of randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 961-965.
20. Daenen S., Muskiet FAJ., Marrink J., Halie MR.: Aggressive chemotherapy for acute leukemia frequently causes intestinal protein leakage. *Eur J Cancer* 1991; 27(5):552-556.
21. Daniele B., Perrone F., Gallo C., et al.: Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 2001; 48: 28-33.
22. Daniele B., Secondulfo M., De Vivo R., et al.: Effect of chemotherapy with 5-fluorouracil on intestinal permeability and absorption in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (3): 228-230.
23. de la Maza MP., Gotteland M., Ramirez C., et al.: Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (6): 637-642.
24. DeMeo MT., Mutlu EA., Keshavarzian A., Tobin MC.: Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 385-396.
25. de Roy van Zuidewijn DB., Schillings PH., et al.: Morphometric analysis of the effects of antineoplastic drugs on mucosa of normal ileum and ileal anastomoses in rats. *Exp Mol Pathol* 1992; 56(2): 96-107.
26. Douillard JY., Cunningham D., Roth AD., et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
27. Duda M., Hildebrand T.: Nádoty jícnu. s.89-94. V: Mařatka Z. a kol. *Gastroenterologie*, 1.vyd., Praha, Karolinum, 1999, 490 s.

28. Dvořák J., Fridrich J., Raupach J., et al.: Endovascular Brachytherapy in the Prevention of Vascular Restenosis, *Cardiovascular Radiation Medicine* 2001; 2-3: 130-132.
29. Dvořák J., Hůlek P., Raupach J., et al.: Endovascular Brachytherapy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Cardiovascular Radiation Medicine* 2000; 2: 3-6.
30. Dvorak J., Jandik P., Melichar B., et al.: Intraluminal High Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Bile Duct and Gallbladder Carcinomas. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 916-917.
31. Dvorak J., Papik Z., Petera J., Melichar B., Voboril R.: Transduodenal intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of pancreatic and bile duct carcinoma p. 49-64. In: Maxwell A. Loft: *Focus on Pancreatic Cancer Research 2005*. Nova Science Publishers, Inc. New York. 119 p.
32. Dvořák J., Petera J., Fridrich J., et al.: Endovascular brachytherapy potentiated by hyperthermia in the prevention of vascular restenosis. A case report. *Cardiovascular Radiation Medicine* 2001; 2(4):205-207.
33. Dvořák J., Petera J., Fridrich J., Raupach J., Krajina A., Hůlek P., Melichar B., Malý J.: Intravaskulární brachyterapie v prevenci cévních restenóz. *Čas Lék Čes* 2003; 142(3): 154-156.
34. Dvorak J., Petera J., Papik Z., et al.: Transduodenal Intraluminal High Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Carcinomas of the Subhepatic Region. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 1045-1047.
35. Dvořák J., Petera J., Papík Z., et al.: Brachyterapie v léčbě maligních stenóz žlučových cest. *Radiační onkologie* 2005; 5(1): 15-16.

36. Dvořák J., Petera J., Kabeláč K., Melichar B., Zoul Z., Vacek Z., Vobořil R.: Intraluminální brachyterapie nádorových stenóz jícnu. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2001; 46(5-6): 149-154.
37. Dvorak J., Petera J., Kabelac K., et al.: Intraluminal High Dose Rate Brachytherapy of Tumorous Esophageal Stenoses. Hepato-Gastroenterology. V tisku.
38. Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.: Retrospektivní studie k vyhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta. Klin Onkol 2006; 19(3): 187-194.
39. Dvorak J., Zoul Z., Melichar B., et al.: Pegylated Liposomal Doxorubicin in Combination with Hypethermia for Treatment of Skin Metastases of Breast Carcinoma: A Case Report. Onkologie 2001; 24: 166-168.
40. Dvorak J., Zoul Z., Melichar B., et al.: Pegylated Liposomal Doxorubicin in Combination with Hyperthermia of a Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Clin Gastroenterol 2002; 34 (1): 96-98.
41. Dvorak J., Zoul Z., Melichar B., et al.: Liposomal doxorubicin combined with regional hyperthermia: Reducing systemic toxicity and improving locoregional efficacy in the treatment of solid tumors. J Chemotherapy 2004; 16, Suppl.5: 34-36.
42. Ellis M., Zwaan F., Hedström U., et al.: Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with haemological malignant disease undergoing chemotherapy: a double blind placebo-controlled randomised trial. Lancet 2003; 361:275-280.
43. Fazeny-Dörner B., Veitl M., Wenzel C., et al.: Alterations in intestinal permeability following the intensified polydrug-chemotherapy IFADIC (ifosfamide, adriamycin, dacarbazine). Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49(4): 294-298.

44. Fihn BM., Sjoqvist A., Jodal M.: Permeability of the rat small intestinal epithelium along the villus-crypt axis: effects of glucose transport. *Gastroenterology* 2000; 119(4): 1029-1036.
45. Fritz P., Brambs HJ., Schraube P., et al.: Combined external beam radiotherapy and intraluminal high dose rate brachytherapy on bile duct carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 855-861.
46. Ganong WE.: *Přehled lékařské fyziologie 20.vyd., Review of Medical Physiology, 20th ed., 2001, McGraw-Hill Companies, Inc. České vyd. Galén, 2005, 890 s.*
47. Gaspar LE., Nag S., Herskovic A., et al.: American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; (38) 1: 127-132.
48. Ginopoulos P., Papagiannis T., Safridi C., et al.: Octreotide treatment of chemotherapy-induced diarrhoea. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):182-183.
49. Helmichová E., Beneš P., Benešová V., Dvořák J., et al.: Megace v léčbě anorexie a kachexie u onkologicky nemocných - výsledky sdíleného léčebného protokolu. s.216-222. V: Vodvářka P.: *Podpůrná léčba v onkologii 2003. Galén. 224 s.*
50. Herskovic A., Martz K., Al-Sarraf M., et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326 (24):1593-1598.
51. Hintze J., 2001, NCCS and PASS, Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah.
52. Hladík P., Dvořák J., Vobořil Z., Šimkovič D.: Factors affecting postoperative leakage complications in rectal tumour resection. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica* 2005; 3(3): 128-134.

53. Hladik P., Vižd'a J., Hadži Nikolov D., Dvorak J., Voboril Z.: Radio-guided sentinel node detection during the surgical treatment of rectal cancer. *Nucl Med Commun* 2005; 26(11): 977-982.
54. Hu JK., Chen ZX., Zhou ZG., et al.: Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; (8) 6: 1023-1028.
55. Ikuno N., Soda H., Watanabe M., Oka M.: Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(24): 1876-1883.
56. Inutsuka S., Takesue F., Yasuda M., et al.: Assessment of the intestinal permeability following postoperative chemotherapy for human malignant disease. *Eur Surg Res* 2003;35(1):22-25.
57. Issels R. Hyperthermia combined with chemotherapy - biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999; 22: 374-381.
58. Jandík P., Vobořil Z., Valach J., Mergancová J., Dvořák J.: Implantovaný portsystém v regionální intraarteriální chemoterapii jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 2001; 46 (5-6): 155-159.
59. Jebb SA., Osborne RJ., Maughan TS., et al.: 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994; 70 (4): 732-735.
60. Jenkins AP., Nukajam WS., Menzies IS., Creamer B.: Simultaneous administration of lactulose and ⁵¹Cr-ethylenediaminetetraacetic acid. A test to distinguish colonic from small-intestinal permeability change. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (9): 769-773.
61. Jirásek V.: Polypy a nádory žaludku. s.177-194. V: Mařatka Z. a kol.: *Gastroenterologie*, 1.vydání, Praha, Karolinum, 1999, 490 s.

62. Johnston SD., Smye M., Watson RGP.: Intestinal permeability and morphometric recovery in coeliac disease. *Lancet* 2001; 358: 259-260.
63. Kala Z., Svoboda T., Vomela J., Kiss I. Karcinom žlučníku a žlučových cest. 129-136 s. V Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J., a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob 2. vydání, Praha, Grada Publ., 2004, 684 s.
64. Kaklamanos IG., Walker GR., Ferry K., et al.: Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol*, 2003; (10) 7: 754-761.
65. Katz KD., Hollander D., Vadheim CM., et al.: Intestinal permeability in patients with Crohn's disease ND their healthy relatives. *Gastroenterology* 1989; 97: 927-931.
66. Keefe DMK., Cummins AG., Dale BM., Kotasek D., Robb TA., Sage RE.: Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clinical Science* 1997; 92:385-389.
67. Klener P.: Jiné léčebné metody. V: Klener P. *Klinická onkologie*, 1.vyd., Praha, Galén, 2002, s.231-256.
68. Klener P.: Nežádoucí účinky chemoterapie. V: Klener P. *Klinická onkologie*, 1.vyd., Praha, Galén, 2002, s.262-278.
69. Klener P., Žaloudík J.: Nádory zažívací trubice. V: Klener P. *Klinická onkologie*, Praha, Galén, 2002, s. 397-415.
70. Kocáková I., Soumarová R.: Chemoradioterapie karcinomu konečníku s.62-72. V: Šlampa P., Soumarová R., Kocáková I.: *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Galen 2005, 167 s.
71. Kohout P.: Střevní propustnost v diagnostice celiakie dospělých a monitoraci dodržování bezlepkové diety u těchto pacientů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2001; 55 (2): 39-42.

72. Kohout P. Vyšetření střevní propustnosti. V: Kohout P., et al.: Možnosti neinvazivního vyšetřování tenkého střeva. 1.vyd. Praha Galén 2002 s.41-70.
73. Kohout P., Cerman J., Brátová M., Zadák Z.: Small bowel permeability in patients with cytostatic therapy. Nutrition 1999; 15: 546-549.
74. Kohout P., Šenkeřík M., Novotný A., et al.: Střevní propustnost u pacientů s nespecifickými střevními záněty – multicentrická studie. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2002; 56(2): 53-60.
75. Kopáčová M.: Choroby tenkého střeva. s. 289-303. V: Bureš J., Horáček J. pořadatelé: Základy vnitřního lékařství. Galén, 2003. 870 s.
76. Kornblau S., Benson 3rd AB., Catalano R., et al.: Management of cancer treatment – related diarrhea. J Pain Symptom Management 2000; 19 (2): 118-129.
77. Kouloulis VE., Dadoufas CE., Kouvaris JR., et al.: Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: A phase I/II trial. Clin Cancer Res 2002; 8 (2): 374-382.
78. Kosse VA.: Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. Vopr Onkol 1990; 36: 1349-1353.
79. Levi F.: Biological rhythms, chronotherapy and nitrates. Ann Cardiol Angeiol 1997; 46(7): 426-430.
80. Macdonald JS., Smalley SR., Benedetti J., et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone in adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med, 2001; 345: 725-730.
81. Malý J.: Obecná klinická onkologie. s. 465- 478. V: Bureš J., Horáček J. pořadatelé: Základy vnitřního lékařství. Galén, 2003. 870 s.

82. Mari E., Floriani I., Tinazzi A., et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell' Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; (12) 8: 837-843.
83. Meddings JB., Gibbon I.: Discrimination of site-specific alterations in gastrointestinal permeability in the rat. *Gastroenterology* 1998; 114(1): 83-92.
84. Melichar B.: Enterotoxicita chemoterapie: Patofyziologie, diagnostika a možnosti léčby. s.28-35. V: Vodvářka P.: Podpůrná léčba v onkologii 2003. Galén. 224 s.
85. Melichar B., Cerman J. Jr., Dvorak J., et al.: Regional chemotherapy in biliary tract cancers - a single institution experience. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 900-906.
86. Melichar B., Dvorak J., Hyspler R., Zadak Z.: Intestinal permeability (IP) in the assessment of intestinal toxicity of cytotoxic drugs. *Chemotherapy* 2005; 51(6): 336-338.
87. Melichar B., Dvořák J., Jandík P., et al.: Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1711-1715.
88. Melichar B., Dvořák J., Jandík P., et al.: Regional administration of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with colorectal cancer liver metastases – a pilot experience. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 1724-1726.
89. Melichar B., Dvorak J., Kohout P., Melicharova K., Solichova D., Zadak Z.: Intestinal permeability in colorectal cancer patients treated by raltitrexed or irinotecan. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(2):192-193.
90. Melichar B, Kohout P, Brátová M, Solichová D, Králíčková P, Zadák Z.: Intestinal permeability in patients with chemotherapy - induced stomatitis. *J Canc Res Clin Oncol* 2001;127:314-318.

91. Minsky BD., Pajak TF., Ginsberg RJ., et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined - modality therapy for esophageal cancer: high - dose versus standard - dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1167-1174.
92. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology; <http://www.nccn.org>.
93. Odrážka K., Petera J., Vošmik M.: Radioterapie. s.109-143. V: Petera J.: *Obecná onkologie*. Univerzita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum Praha 2005; 1.vydání, 205 s.
94. Parilli G., Iaffaioli RV., Capuano G., et al.: Changes in intestinal permeability to lactulose induced by cytotoxic chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1435-1436.
95. Parilli G., Iaffaioli RV., Martorano M., et al.: Effects of anthracycline therapy on intestinal absorption in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 1989; 49:3689-3691.
96. Pearson AD., Craft AW., Pledger JV., et al.: Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1984; 59(5):460-465.
97. Petera J.: *Intraluminální brachyterapie*. Praha, Galén, 2001.
98. Petera J., Dvořák J., Melichar B., et al.: Chemoterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku. *Klin Onkol* 2002; 15 (6): 216-218.
99. Petruželka L.: Nežádoucí účinky radioterapie. V: Klener P. *Klinická onkologie*, Praha, Galén, 2002, s. 257-261.
100. Petruželka L., Klener P.: Radioterapie. V: Klener P. *Klinická onkologie*, Praha, Galén, 2002, s. 123-143.

101. Pledger JV., Pearson AD., Craft AW., et al.: Intestinal permeability during chemotherapy for childhood tumours. *Eur J Pediatr* 1988; 147 (2): 123-127.
102. Saliba F., Hagipantelli R., Misset JL., et al.: Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2745-2751.
103. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al., for the German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
104. Savarese DM., Savy G., Vahdat L., et al.: Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6): 501-513.
105. Selby PJ., Lopes A., Mundy J., et al: Cyclophosphamide priming reduces intestinal damage in man following high dose melphalan chemotherapy. *Br J Cancer* 1987; 55:531-533.
106. Shaw MT., Spector MH., Ladman AJ.: Effects of cancer, radiotherapy and cytotoxic drugs on intestinal structure and function. *Cancer Treatment Reviews* 1979; 6: 141-151.
107. Shepotin IB., Evans SRT., Chorny V., et al.: Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 37-44.
108. Siber GR., Mayer RJ., Levin MJ.: Increased gastrointestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Res* 1980; 40:3430-3436.
109. Sundström GM., Wahlin A., Nordin-Anderson I., Suhr OB.: Intestinal permeability in patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 1998; 68:250-254.

110. Šachlová M.: Střevní propustnost a její význam v onkologii: přehled. *Klin Onkol* 2002; 15 (1): 17-21.
111. Šlampa P., a kol.: *Radiační onkologie v praxi*. 2004. Masarykův onkologický ústav, Brno, 216 s.
112. Takasuna K., Hagiwara T., Hirohashi M., et al.: Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumour camptothecin derivate irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Res* 1996; 56: 3752-3757.
113. Talaev MI., Starinskij VV., Kovalev BN., et al.: Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1485-1488.
114. Uil JJ., van Elburg RM., van Overbeek FM., et al.: Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosa barrier function. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 223: 70-78.
115. Urschell JD., Vasan H.: A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185 (6): 538-543.
116. van der Hulst RRWJ., von Meyenfeldt MF., van Kreel BK., et al.: Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition* 1998; 14 (1): 1-6.
117. van Zaanen HC., van der Lelie H., Timmer JG., et al.: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994; 74 (10): 2879-2884.
118. Venook AP., Warren RS.: Regional chemotherapy approaches for primary and metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996; 5(2): 411-427.

119. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, et al.: Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003; 39 (14): 2006-2011.
120. Vigneulle RM., Rao S., Fasano A., MacVittie TJ.: Structural and functional alterations of the gastrointestinal tract following radiation-induced injury in the rhesus monkey. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (7): 1480-1491.
121. Vokurka J., Adam Z., Žaloudík J., et al.: Kolorektální karcinom s. 95-110. V: Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vydání Grada Publishing, a.s., 2004, 684 s.
122. Vokurka J., Němec J., Spurný V.: Karcinom jícnu. 89-94 s. V Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J., et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob 2.vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2004, 684 s.
123. Vokurka J., Němec J., Spurný V., Kiss I.: Karcinom žaludku a gastrointestinální stromální nádory. s. 83-93. V: Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J., a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob 2. vydání, Praha, Grada Publishing, a.s., 2004, 684 s.
124. Vošmik M., Dvořák J.: Irinotecan. *Farmakoterapie* 2005; Suppl 1, s.34-38.
125. Yanez JA., Teng XW., Roupe KA., Fariss MW., Davies NM.: Chemotherapy induced gastrointestinal toxicity in rats: involvement of mitochondrial DNA, gastrointestinal permeability and cyklooxygenase-2. *J Pharm Pharm Sci* 2003; 6 (3): 308-314.
126. Yoshida S., Masasuke M., Yuichirou S., et al.: Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 1998; 227(4): 485-491.

127. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Doporučení, vytvořené za spolupráce výboru České onkologické společnosti ČLS JEP, Všeobecné zdravotní pojišťovny, dalších zdravotnických pojišťoven a Ministerstva zdravotnictví ČR. 1.7.2006.
128. Zavoral M., chirurgická část Pešková M.: Nádory pankreatu, žlučového ústrojí a Vaterovy papily. s.385-406. V: Mařatka Z. a kol. Gastroenterologie, 1.vydání, Praha, Karolinum, 1999, 490 s.
129. Zhang ZX., Gu XZ., Yi WB., et al.: Randomized clinical trial combination on the preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (5): 929-934.
130. Zidan J., Haim N., Beny A., et al.: Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol* 2001; 12(2): 227-229.
131. Zoul Z., Filip S., Melichar B., Dvořák J., Odrážka K., Petera J.: Weekly paclitaxel combined with local hyperthermia in the therapy of breast cancer locally recurrent after mastectomy - a pilot experience. *Onkologie* 2004; 27: 385-388.

9. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY

(publikace s v časopisech s impakt faktorem jsou zvýrazněny, v závorce impakt faktor):

Původní práce:

- 1. Dvořák J., Petera J., Papík Z., Melichar B., Vaňásek T., Hůlek P., Jandík P., Mergancová J., Zoul Z., Vacek Z.: Tranduodenal intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinomas of the subhepatic region. Hepato-Gastroenterology 2002; 49: 1045 – 1047. (0.833)**
- 2. Dvořák J., Jandík P., Melichar B., Jon B., Mergancová J., Zoul Z., Vacek Z., Petera J.: Intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of bile duct and gallbladder carcinomas. Hepato-Gastroenterology 2002; 49, 916 – 917. (0.833)**
3. Dvořák J., Petera J., Kabeláč K., Melichar B., Zoul Z., Vacek Z., Vobořil R.: Intraluminální brachyterapie nádorových stenóz jícnu. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2001; 46: 149-154.
- 4. Melichar B., Dvořák., Kohout P., Melicharová K., Solichová D., Zadák Z.: Intestinal permeability in colorectal cancer patients treated by raltitrexed or irinotecan. Journal of Clinical Gastroenterology 2003; 37, 192 – 193. (1.564)**
- 5. Melichar B., Dvořák J., Jandík P., Toušková M., Solichová D., Mergancová J., Vobořil Z.: Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. Hepato-Gastroenterology 2001; 4: 1711 – 1715. (0.886)**
- 6. Melichar B., Dvořák J., Jandík P., Toušková M., Malířová E., Mergancová J., Vobořil Z.: Regional administration of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with colorectal cancer liver metastases – a pilot experience. Hepato-Gastroenterology 2001; 48: 1724 – 1726. (0.886)**

7. Dvořák J., Hůlek P., Raupach J., Vaňásek T., Petera J., Krajina A., Vaňásek J., Zoul Z., Odrážka K., Lojík M., Mašková J., Šafka V., Vodňanský P., Fridrich J.: Endovascular Brachytherapy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Cardiovascular Radiation Medicine* 2000; 2: 3-6.

8. Dvořák J., Fridrich J., Raupach J., Petera J., Krajina A., Lojík M., Mašková J., Vodňanský P., Zoul Z., Odrážka K., Kalousová D., Chovanec V.: Endovascular Brachytherapy in the Prevention of Vascular Restenosis, *Cardiovascular Radiation Medicine* 2001; 2-3: 130-132.

9. Melichar B., Toušková M., Bláha M., Veselý P., Dvořák J., Krajina A., Cerman J.: Hepatic arterial administration of activated leukocytes in patients with liver metastases. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2002; 17: 545 – 552. (1.691)

10. Petera J., Dvořák J., Melichar B., Kabeláč K., Zoul Z., Vobořil Z., Hazuková R.: Chemoradioterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku. *Klin Onkol* 2002; 15: 216 – 218.

11. Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.: Retrospektivní studie k vyhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta. *Klin Onkol* 2006; 19(3): 187-194.

12. Melichar B., Toušková M., Dvořák J., Jandík P., Kopecký O.: The peripheral blood leukocyte phenotype in patients with breast cancer: Effect of doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2001; 2: 163 – 173. (1.083)

13. Melichar B., Cerman J., Dvořák J., Jandík P., Mergancová J., Melicharová K., Toušková M., Krajina A., Vobořil Z.: Regional chemotherapy in biliary tract cancers – A single institution experience. *Hepato-Gastroenterology* 2002; 49: 900 – 906. (0.833)

14. Zoul Z., Filip S., Melichar B., Dvořák J., Odrážka K., Petera J.: Weekly paclitaxel combined with local hyperthermia in the therapy of breast cancer locally recurrent after mastectomy – a pilot experience. *Onkologie* 2004; 27, 385 – 388. (1.283)

15. Dvořák J., Petera J., Papík Z., Zoul Z., Doležel M., Melichar B., Zouhar M., Bedrošová J., Jon B., Jandík P.: Brachyterapie v léčbě maligních stenóz žlučových cest. *Radiační onkologie* 2005; 5: 15 – 16.
16. Fridrich J., Dvořák J., Raupach J., Lojík M., Mašková J., Krajina A.: První zkušenosti s endovaskulární brachyterapií v prevenci cévních restenóz. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 1999; 44(5-6): 95-98.
17. Hladík P., Dvořák J., Vobořil Z., Šimkovič D.: Factors affecting postoperative leakage complications in rectal tumour resection. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica* 2005; 3(3): 128-134.
- 18. Hladík P., Vižďa J., Hadži Nikolov D., Dvorak J., Voboril Z.: Radio-guided sentinel node detection during the surgical treatment of rectal cancer. *Nucl Med Commun* 2005; 26(11): 977-982. (1.602)**
19. Jandík P., Vobořil Z., Valach J., Mergancová J., Dvořák J.: Implantovaný portsystém v regionální intraarteriální chemoterapii jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 2001; 46(5-6): 155-159.
20. Papík Z., Dvořák J.: Transduodenální brachyterapie v léčbě nádorů podjaterní krajiny. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 2003; 48,Suppl. Str. 47-49.
21. Vošmik M., Odrážka K., Zouhar M., Petera J., Dvořák J., Zoul Z.: Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomu štítné žlázy. *Acta Medica (Hradec Králové) Suppl* 2004; 47(2): 151-154.
22. Jandík P., Mergancová J., Melichar B., Dvořák J., Urmínská H., Hrnčířová I., Ryška A., Hadži Nikolov D.: Neoadjuvantní chemoterapie a chirurgická léčba u lokálně pokročilého karcinomu prsní žlázy. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2005; 50 (7-8): 263-268.
- 23. Urbánek L., Solichová D., Melichar B., Dvořák J., Svobodová I., Solich P.: Optimization and validation of a high performance liquid chromatography method for**

the simultaneous determination of vitamins A and E in human serum using monolithic column and diode-array detection. *Analytica Chimica Acta* 573-574 (2006) 267-272.

24. Dvorak J., Petera J., Kabelac K., et al.: Intraluminal High Dose Rate Brachytherapy of Tumorous Esophageal Stenoses. *Hepato-Gastroenterology*. V tisku.

25. Brychta M., Dvořák J., Neumanová R.: Možnosti ovlivnění neurotoxicity chemoterapie gabapentinem. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 217-221.

26. Jandík P., Mergancová J., Čečka F., Melichar B., Dvořák J., Urminská H.: Je nutné nemetastazující karcinom mléčné žlázy u pacientů-seniorů operovat? *Prakt Léč* 2006; 86(6):333-335.

Kasuistická sdělení:

1. Dvořák J., Zoul Z., Melichar B., Jandík P., Mergancová J., Motyčková I., Kalousová D., Petera J.: Pegylated liposomal doxorubicin in combination with hyperthermia in the treatment of a case of advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterology* 2002; 34: 96 – 98. (1.357)

2. Dvořák J., Zoul Z., Melichar B., Jandík P., Mergancová J., Hrnčířová I., Urminská H., Petera J.: Pegylated liposomal doxorubicin in combination with hyperthermia for treatment of skin metastases of breast carcinoma: a case report. *Onkologie* 2001; 24: 166 – 168. (0.573)

3. Voboril R., Pospisil I., Dvorak J.: Primary carcinoma of the appendix and its management - a case report. *Chir Gastroenterol* 2003;19: 279-282. (0.120)

4. Dvořák J., Hůlek P., Raupach J., Vaňásek T., Vaňásek J., Krajina A., Medková V., Stejskal J., Odrážka K., Lojík M., Mašková J., Šafka V., Vodňanský P. Fridrich J.: Endovaskulární brachyterapie - první technické zkušenosti. *Klin Onkol* 1999; 12 (6):211-212.

5. Dvořák J., Vaňásek J., Vaňásek T., Medková V., Stejskal J., Hůlek P., Papík Z., Zouhar M.: Transduodenální intraluminální brachyterapie vysokým dávkovým příkonem (HDR) v léčbě karcinomů podjaterní krajiny - první technické zkušenosti. *Klin Onkol* 1998; 11 (1): 21-23.

6. Vobořil R., Bělobrádek Z., Dvořák J.: Spontánní ruptura aneuryzmatu abdominální aorty do dolní duté žíly - kazuistika. *Rozhl Chir* 2002; 81(6): 301-303.

7. Doua T., Rejchrt S., Tyčová V., Široký M., Cyrany J., Kopáčová M., Langr F., Burešová E., Zavoral M., Dvořák J., Bureš J.: Small bowel involvement by primary and secondary malignant melanoma. Report of three cases and review of the literature. *Folia Gastroenterol et Hepatol* 2004; 2(4): 184-189.

8. Dvořák J., Petera J., Fridrich J., Raupach J., Krajina A., Melichar B., Zoul Z., Lojík M., Vodňanský P., Vobořil R., Filip S.: Endovascular brachytherapy potentiated by hyperthermia in the prevention of vascular restenosis. A case report. *Cardiovascular Radiation Medicine* 2001; 2: 205.

9. Melichar B., Vobořil Z., Toušková M., Dvořák J.: Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2002; 21, 433 – 436. (0.703)

10. Dvořák J., Melichar B., Žižka J., Hadži-Nikolov D., Petera J.: Complete response of multiple melanoma brain metastases after treatment with temozolomide. *Onkologie* 2004; 27: 171 – 174. (1.283)

Přehledné články:

1. Dvořák J., Petera J., Fridrich J., Raupach., Krajina A., Hůlek P., Melichar B., Malý J.: Intravaskulární brachyterapie v prevenci cévních restenóz. *Čas Lék Čes* 2003; 142: 154 – 156.

2. Melichar B., Dvořák J., Hyšpler R., Zadák Z.: Intestinal permeability in the assessment of intestinal toxicity of cytotoxic agents. *Chemotherapy* 2005, 51, 336 – 338. (1.248)

3. Dvořák J., Kabeláč K., Zoul Z., Petera J., Melichar B., Dvořák P.: Radioterapie a chemoterapie v komplexní léčbě karcinomu jícnu. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2000; 45: 65 – 70.
4. Dvořák J., Jandík P., Melichar B., Hrnčířová I., Petera J., Mergancová J., Králíčková P.: Chemoprevence karcinomu prsu. Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové 2000; 45: 71 - 77.
5. Vaňásek T., Hůlek P., Dvořák J., Volfová M.: Možnosti nechirurgické terapie HCC. Bulletin HPB: Časopis České společnosti HPB chirurgie 2001; (2-3): 85-87.
6. Vobořil R., Weberová J., Dvořák J.: Molekulární screening stolice pro kolorektální karcinom. Rozhledy v chirurgii 2005; 84(6): 281-285.
7. Vobořil R., Weberová J., Dvořák J.: Anomalies in liver arterial blood supply and their importance for hepatic surgery. Acta Medica (Hradec Králové) 2002; 45(1): 39-44.
8. Vošmik M., Dvořák J.: Irinotecan. Farmakoterapie 2005; Suppl 1, s.34-38.
9. Zoul Z., Dvořák J., Petera J., Odrážka K., Vaculíková M., Kohlová T.: Hypertermie v onkologii, Lékařské zprávy LF UK v Hradci Králové 2000;45(5-6): 141-147.
10. **Dvořák J., Zoul Z., Melichar B., Petera J., Veselý P., Vošmik M., Doležel M.: Liposomal doxorubicin combined with regional hyperthermia: reducing systemic toxicity and improving locoregional efficacy in the treatment of solid tumors. Journal of Chemotherapy 2004; 16 (Suppl. 5), 34 – 36. (1.104)**

Kapitoly ve skriptech:

1. Dvořák J.: Biostatistika. s. 56-58. V: Petera J.: Obecná onkologie. Univerzita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum Praha 2005; 1.vydání, 205 s.
2. Dvořák J.: Laboratorní vyšetření. s. 83-85. V: Petera J.: Obecná onkologie. Univerzita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum Praha 2005; 1.vydání, 205 s.

3. Dvořák J.: Nádorové markery. s. 86-87. V: Petera J.: Obecná onkologie. Univerzita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum Praha 2005; 1.vydání, 205 s.

4. Dvořák J.: Jaterní metastázy. s. 192-193. V: Petera J.: Obecná onkologie. Univerzita Karlova Praha Nakladatelství Karolinum Praha 2005; 1.vydání, 205 s.

Kapitoly v monografiích:

1. Dvorak J., Papik Z., Petera J., Melichar B., Voboril R.: Transduodenal intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of pancreatic and bile duct carcinoma s. 49-64. V: Maxwell A.Loft: Focus on Pancreatic Cancer Research 2005. Nova Science Publishers, Inc. New York. 119 s.

2. Dvořák J., Horová H., Fínek J.: Nádory jícnu.V: Šlampa P., Petera J.: Radiační onkologie. Galén. V tisku.

3. Dvořák J., Horová H., Fínek J.: Nádory žaludku.V: Šlampa P., Petera J.: Radiační onkologie. Galén. V tisku.

4. Dvořák J., Horová H., Fínek J.: Nádory žlučníku.V: Šlampa P., Petera J.: Radiační onkologie. Galén. V tisku.

Vybraná abstrakta ve vztahu k tématu:

1. Dvorak J., Vosmik M., Petera J., et al.: Swallowing function before and after radiotherapy for inoperable oesophageal cancer. 1.Konference SROBF. Hradec Králové, 25.-26.2.2005. Sborník příspěvků, s.134-137. Abstrakt.

2. Dvorak J., Petera J., Melichar B., et al.: Preoperative neoadjuvant radiochemotherapy for gastric cancer. ESTRO 23, Amsterdam, 24.-28.10.2004. Radiother Oncol 2004; 73, (suppl.1), S270: 616. Abstract. (2.838)

3. Dvorak J, Petera J, Papik Z, et al.: Intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinomas subhepatic region. The European Cancer Conference, ECCO

12. Kodaň, 21.-25.9.2003, Eur J Cancer 2003; 1, (suppl.5), S66: 211. Abstract.

4. Dvořák J., Veselý P., Vižďa J., et al.: The prognostic value of pretreatment CEA level and pretreatment thrombocytes in irradiated rectal cancer patients. 5th Central European Conference on Human Tumor Markers - CECHTUMA 2004. Praha. 1.-3.10.2004. Biomarkers and Environment 2004; 3,4 (8): p.78. Abstract.

5. Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., et al.: Exprese EGFR a VEGF ve vztahu k toxicitě pooperační adjuvantní radiochemoterapie adenokarcinomu rekta – pilotní studie. 2.konference SROBF. Hradec Králové, 3.3.-4.3.2006 Sborník, s.224-229. Abstrakt.

6. Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: "*Sandwich technique*" preoperative and postoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: a retrospective evaluation of 82 patients treated in 1995-2000. 1.Konference SROBF. Hradec Králové, 25.2.-26.2.2005. Sborník příspěvků, s.29-33. Abstrakt.

7. Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. ESEC 2005 Conference, Budapešť, Ann Oncol 2005; 16, Suppl. 2, p. 288-289: 68. Abstract. (3.605)

8. Dvorak J., Voboril R., Hladik P., et al.: Preoperative neoadjuvant radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. The European Cancer Conference ECCO 13, Paříž, 30.10.-3.11.2005. Eur J Cancer 2005; 3(2) Suppl. p.196: 693. Abstract. (3.302)

9. Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma. XV. World Congress of IASG, Praha, 7.-10.9.2005. Hepato-Gastroenterology 2005; 52, Suppl 1, A175, T12-P-04. Abstract. (0.837)

10. Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Palliative radiotherapy for inoperable rectal adenocarcinoma. XV. World Congress of IASG, Praha, 7.9.-10.9.2005. Hepato-Gastroenterology 2005; 52, Suppl 1, A175, T12-P-05. Abstract. (0.837)

11. Dvorak J., Vesely P., Tomsova M., et al.: Expression of tumor infiltrating T lymphocytes in rectal cancer treated with neoadjuvant radiochemotherapy. XVI. World

Congress of IASG, Madrid, 25.-27.5.2006. Hepato-Gastroenterology 2006; 53, Suppl. 1, 160. Abstract.

12. Dvorak J., Hladik P., Vesely P., et al.: Short-course preoperative radiotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma. XVI. World Congress of IASG, Madrid, 25.-27.5.2006. Hepato-Gastroenterology 2006; 53, Suppl. 1, 158-159. Abstract.

13. Dvorak J., Vosmik M., Vesely P., et al.: Radiotherapy for inoperable local recurrence of rectal adenocarcinoma in preirradiated patients. XVI. World Congress of IASG, Madrid, 25.-27.5.2006. Hepato-Gastroenterology 2006; 53, Suppl. 1, 161. Abstract.

14. Dvorak J., Vesely P., Tomsova M., et al.: Expression of tumor infiltrating T lymphocytes in rectal adenocarcinoma treated by adjuvant postoperative radiotherapy. 31st ESMO Congress, Istanbul, 29.9.-3.10.2006. Ann Oncol 2006; Suppl., Abstract. Přijato k tisku.

15. Dvorak J., Vesely P., Tomsova M., et al.: Expression of tumor infiltrating T lymphocytes, EGFR, VEGF and p53 in rectal carcinoma treated by adjuvant postoperative radiochemotherapy. ESTRO 25, Lipsko, 8.-12.10.2006. Radioth Oncol; Suppl., Abstract. Přijato k tisku.

Ocenění:

Maurizio Vaglini Award 2004

SITILO (Societa Italiana di Terapie Integrate Locoregionali in Oncologia) Congress, Florencie, Itálie, 25.11.-26.11.2004, za přednášku:

Dvorak J.: Liposomal doxorubicin combined with regional hyperthermia: Reducing systemic toxicity and improving locoregional efficacy in the treatment of solid tumors. Focus on Innovative and Locoregional Treatment.

10. SEZNAM CITACÍ

(bez autocitací k 20.únoru 2006; citované publikace jsou zvýrazněny, v závorce je uveden u každé citované publikace impakt faktor a počet citací)

Melichar B., Toušková M., Dvořák J., Jandík P., Kopecký O.: The peripheral blood leukocyte phenotype in patients with breast cancer: Effect of doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy. Immunopharmacology and Immunotoxicology 2001; 23: 163 – 173. (1.083, 1 citace)

Carson WE., Shapiro CL., Crespín TR., et al.: Cellular immunity in breast cancer patients completing taxane treatment. Clinical cancer research 2004; 10: (10) 3401 – 3409.

Dvořák J., Zoul Z., Melichar B., Jandík P., Mergancová J., Hrnčířová I., Urminská H., Petera J.: Pegylated liposomal doxorubicin in combination with hyperthermia for treatment of skin metastases of breast carcinoma: a case report. Onkologie 2001; 24, 166 – 168. (0.573, 4 citace)

1. Harrington KJ., Syrigos KN., Vile RG.: Liposomally targeted cytotoxic drugs for the treatment of cancer. J Pharm Pharmacol 54: (12) 1573 - 1600, 2002.

2. Kouloulías VE., Dardoufas CE., Kouvaris JR, et al.: Liposomal doxorubicin in conjunction with reirradiation and local hyperthermia treatment in recurrent breast cancer: A phase I/II trial. Clin Cancer Res 8: (2) 374 - 382, 2002.

3. Wehl G., Rossler J., Otten JE., et al.: Response of progressive fibromatosis to therapy with liposomal doxorubicin. Onkologie 2004; 27: (6), 552 – 556.

4. O'Shaughnessy JA.: Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. Clinical Breast Cancer 2003; 4 (5): 318-328.

Melichar B., Dvořák J., Jandík P., Toušková M., Solichová D., Mergancová J., Vobořil Z.: Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. Hepato-Gastroenterology 2001, 48, 1711 – 1715. (0.886, 2 citace)

1. Pichon N., Delage-Corre M., Paraf F., et al. Hepatic metastatic miliaria from a malignant melanoma: 2 case reports. Gastroenterologie clinique et biologique 2004; 28 (6–7): 593 – 595.

2. de Pillis LG, Gu W, Radunskaya AE: Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology* 2006; 238(4): 841-862.

Melichar B., Dvořák J., Jandík P., Toušková M., Malířová E., Mergancová J., Vobořil Z.: Regional administration of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with colorectal cancer liver metastases – a pilot experience. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48, 1724 – 1726. (0.886, 2 citace)

1. Nordlinger B., Dureux M., Wasan H., et. al. Role of irinotecan in the treatment of colorectal cancer metastases: Surgeons and oncologists in partnership. *EJC Supplements* 2 (2): 27 – 33, 2004.

2. Jain S., Sacchi M., Vrachnos P., Lygidakis NJ., Andriopoulou E.: Recent advances in the treatment of colorectal liver metastases. *Hepato-Gastroenterology*. 2005 Sep-Oct; 52 (65): 1567-84.

Melichar B., Cerman J., Dvořák J., Jandík P., Mergancová J., Melicharová K., Toušková M., Krajina A., Vobořil Z.: Regional chemotherapy in biliary tract cancers – A single institution experience. *Hepato-Gastroenterology* 2002, 49, 900 – 906. (0.833, 5 citací)

1. Cantore M., Fiorentini G., Mambrini A., et al.: Regional combined with systemic chemotherapy in unresectable biliary tract cancers: A. phase II study. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 22: (4) 59 – 64, 2003.

2. Cantore M., Mambrini A., Fiorentini G., et al.: Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 103: (7) 1402 – 1407, 2005.

3. Bode, M.K., Perala, J., Makela, J.T., et al.: Intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in gallbladder cancer: A follow-up study. *Journal of Surgical Oncology* 91: (2) 102 – 106, 2005.

4. Chung KY., Kemeny M.: Regional and systemic chemotherapy for primary hepatobiliary cancers and for colorectal cancer metastatic to the liver. *Seminars in Radiation Oncology* 15: (4) 284 – 298, 2005.

5. Daines WP., Rajagopalan V., Grossbard ML., Kozuch P.: Gallbladder and biliary tract carcinoma: a comprehensive update, part 2. *Oncology* 2004;18(8):1049-1059.

Dvořák J., Jandík P., Melichar B., Jon B., Mergancová J., Zoul Z., Vacek Z., Petera J.: Intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of bile duct and gallbladder carcinomas. *Hepato-Gastroenterology* 2002, 49, 916 – 917. (0.833, 2 citace)

1. Haluzska O., Tokar JL., Greenwald BD.: Endoscopic oncology. *Current Problems in Cancer* 29: (2) 39 – 112, 2005.

2. Chen Y., Wang XL., Yan ZP., Cheng JM., Wang JH., Gong GO., Qian S., Luo JJ., Liu QX.: HDR-192Ir intraluminal brachytherapy in the treatment of malignant obstructive jaundice. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (23): 3506-3510.

Dvořák J., Petera J., Papík Z., Melichar B., Vaňásek T., Hůlek P., Jandík P., Mergancová J., Zoul Z., Vacek Z.: Transduodenal intraluminal high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinomas of the subhepatic region. *Hepato-Gastroenterology* 2002, 49, 1045 – 1047. (0.833, 2 citace)

1. Kozarek RA.: Malignant jaundice. *EJC Supplements* 3: (3), 183 – 190, 2005.

2. Chen Y., Wang XL., Yan ZP., Cheng JM., Wang JH., Gong GO., Qian S., Luo JJ., Liu QX.: HDR-192Ir intraluminal brachytherapy in the treatment of malignant obstructive jaundice. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (23):3506-3510.

Melichar B., Vobořil Z., Toušková M., Dvořák J.: Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2002, 21, 433 – 436. (0.703, 2 citace)

1. Coban S., Yuksel O., Koklu S., et al.: Atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. *BMC Cancer* 4: (89), 2004.

2. Masala S., Fiori R., Massari F., et al.: Vertebroplasty and kyphoplasty: New equipment for malignant vertebral fractures treatment. *Journal of Experimental and Clinical cancer Research* 22: (4) 75 – 79, 2003.

Melichar B., Toušková M., Bláha M., Veselý P., Dvořák J., Krajina A., Cerman J.: Hepatic arterial administration of activated leukocytes in patients with liver metastases. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2002, 17, 545 – 552. (1.691, 1 citace)

Ratner S., Wei WZ., Oliver J., et al.: Enhancement of T cell localization in mammary tumors through transient inhibition of T cell myosin function. *Cellular Immunology* 2005; 233: (1) 1 – 10.

Dvořák J., Melichar B., Žižka J., Hadži-Nikolov D., Petera J.: Complete response of multiple melanoma brain metastases after treatment with temozolomide. *Onkologie* 2004; 27, 171 – 174. (1.283, 3 citace)

1. Kaufmann R., Spieth K., Leiter U., et al.: Temozolomide in combination with interferon- α versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 23: (35) 9001 – 9007, 2005.

2. Hofmann M., Kiecker F., Wurm R., et al.: Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology* 2006; 76: (1) 59 – 64.

3. Christopoulou A, Retsas S, Kingsley D, Paddick I, Lindquist C: Integration of gamma knife surgery in the management of cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Research* 2006; 16(1):51-57.

Zoul Z., Filip S., Melichar B., Dvořák J., Odrážka K., Petera J.: Weekly paclitaxel combined with local hyperthermia in the therapy of breast cancer locally recurrent after mastectomy – a pilot experience. *Onkologie* 2004, 27, 385 – 388. (1.283, 1 citace)

Ramesh NG., Hassener A.: Studies towards the sythesis of functionalized medium-sized carbocyclic and fused bacyclic system by alkoxy radical fragmentation. *European Journal of Organic Chemistry* 29: (9), 1892 – 1902, 2005.

Dvořák J., Zoul Z., Melichar B., Jandík P., Mergancová J., Motyčková I, Kalousová D, Petera J. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with hyperthermia in the treatment of a case of advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002, 34, 96 – 98. (1.357, 1 citace)

O'Shaughnessy JA.: Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2003; 4 (5): 318-328.

Dvořák J., Hůlek P., Raupach J., Vaňásek T., Petera J., Krajina A., Vaňásek J., Zoul Z., Odrážka K., Lojík M., Mašková J., Šafka V., Vodňanský P., Fridrich J.: Endovascular Brachytherapy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Cardiovascular Radiation Medicine* 2000; 2: 3-6. (1 citace)

Cejna M., Peck-Radosavljevic M., Schoder M., Thurnher S., Ba-Ssalamah A., Angermayr B., Kaserer K., Pokrajac B., Lammer J.: Repeat Interventions for Maintenance of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Function in Patients with Budd-Chiari Syndrome. *J Vasc Interv Rardiol* 2002; 13: 193-199.