

MODEL PARAMETRICKÉHO HODNOCENÍ VÝVOJE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA V REÁLNÉM KLINICKÉM PROVOZU A ČASE - PŘÍPADOVÁ STUDIE KARCINOM KOLOREKTA

TIME-RELATED DATA RECORDS OF ONCOLOGY DISEASE IN REAL CLINICAL PROCESS – CASE STUDY MODEL ON COLORECTAL CARCINOMA

KISS I.¹, SKŘIČKOVÁ J.², VYZULA R.³, ŽALOUDEK J.³, TOMÁŠEK J.¹, SEDLÁČKOVÁ Š.⁴, VORLÍČEK J.⁵

¹ ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN BRNO

² KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN BRNO

³ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

⁴ ÚSTAVNÍ LÉKÁRNA FN BRNO

⁵ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Parametry charakterizující vývoj onkologického pacienta jsou obecné a diagnosa specifické. Tyto parametry nám pomáhají v analýze výsledků naší léčby a současně jsou významně zohledňovány při sestavování individuálního léčebného plánu. Léčebné plány vycházejí z doporučených postupů, které jsou specifické pro jednotlivé diagnózy a jejich klinická stadia.

Klíčová slova: individuální léčebný plán, parametrické hodnocení

Summary: Parameters characterising the progress of an oncological patient are very general and diagnosis-specific. They help us analyse the results of our treatment as well as build an individual plan of treatment. The plans are based on the recommended procedures specific for each particular diagnosis and its clinical stage.

Key words: individual treatment plan, parametric evaluation

Úvod

Potřeby sledování onkologických dat a jejich analýza v rámci jednotlivých onkologických pracovišť byly popsány dříve. Stejně tak byly popsány limitované možnosti získávání těchto dat z nemocničního informačního systému. V praxi existuje několik modelů řešících tvorbu databáze. Většinou se jedná o samostatné, specifické databáze vztažené na určitou diagnózu, které jsou duplicitně naplňovány informacemi o jednotlivých případech v čase. Tuto činnost zajišťují lékaři daného pracoviště po pracovní době či datoví manažeři v pracovní době, pokud si to může oddělení z ekonomického hlediska dovolit. Je to práce časově i ekonomicky náročná, protože je prováděna duplicitně. Poprvé ve zdravotnické dokumentaci, která zaznamenává průběh a vývoj léčby všech pacientů a podruhé přepisem do jednotlivých databází. Na jejich zajišťování je nutné vytvářet finanční zdroje (granty, sponzorské dary, výzkumné záměry, apod.). Optimálním způsobem by bylo přímé využití informací v nemocničním informačním systému, nicméně ten je ve většině případů nepoužitelný pro další zpracování dat. Informace v něm uložené jsou dominantně ve formě textu, čili statisticky dále nezpracovatelné.

Tvorba databáze ve FN Brno

V situaci naší nemocnice, respektive našeho oddělení jsme se na základě zvážení všech možných postupů rozhodli s vedením nemocnice a ve spolupráci s ústavní lékárnou využít ke sběru dat tvorby nového programu objednávání cytostatik v elektronické podobě. Propojení s lékárnou nám umožňuje přímo propojení s reálnými náklady na léčbu cytostatiky. Tento nový program je navázán na nemocniční informační systém. Přebírá z něj pouze identifikaci pacienta. Po přiřazení číselné diagnózy se zobrazí již odpovídající možnosti léčby - protokoly, respektive cytostatické režimy. Po označení vybraného režimu, doplnění výšky a hmotnosti, stanovení data zahájení léč-

by je automaticky sestaven léčebný plán pro konkrétního pacienta. Současně jsou generovány žádanky na přípravu léčiv, které jsou elektronicky odesílány do ústavní lékárny, úseku centrální přípravy cytotoxických léčiv. Veškeré informace jsou zaznamenávány v časové posloupnosti. Současně je možné doplnit i další parametry (například prediktivní faktory – MTT *in vitro* testy resistance, apod.). V léčebném plánu je možné připravit léčbu na několik měsíců dopředu, včetně dat jednotlivých aplikací. Nicméně plán léčby není definitivní a lze jej v průběhu měnit. Program sám vyžaduje přešetření efektu chemoterapie ve stanoveném termínu, stejně jako zaznamenání důvodů nedodržení termínů léčby či modifikace dávky. Veškeré tyto informace je možné následně zpracovávat a vyhodnocovat. Vzhledem k provázanosti na ústavní lékárnou je možné přiřadit i konkrétní cenu léčby pro daného pacienta.

Při tvorbě parametrického záznamu onkologických pacientů jsme vycházeli ze skutečnosti, že jsou některé společné parametry a současně jsou i parametry specifické pro jednotlivé diagnózy či jejich klinická stadia. K těm **obecným parametřům** patří identifikace pacienta, pohlaví, anamnéza (pracovní, rodinná, osobní, anamnéza), symptomy, paraneoplastické projevy, klasifikace nádoru a rozsah onemocnění, celkový stav pacienta (klasifikace dle WHO, Karnovský index, apod.), laboratorní parametry odrážející funkční vlastnosti jednotlivých orgánů (játra, ledviny, krevetvorba), histologie, komplikace léčby-(toxicity či onemocnění), typ léčby (chirurgická, radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, biologická) a její indikace (adjuvantní, kurativní, paliativní), způsob aplikace (ambulantní či hospitalizační), termíny (dodržování časového harmonogramu léčby - zahájení v termínu x odklad) a modifikace složení a dávky od standardu (důvod-intolerance, toxicita). Dalšími parametry jsou symptomatická (druh a frekvence) a podpůrná léčba komplikací (substituce krevními deriváty, aplikace růstových faktorů, korekce koagulopatie).

Parametry pro hodnocení efektu léčby (kompletní a parciální odpověď, stabilizace onemocnění, progresse onemocnění). Příkladem **parametru specifického pro onemocnění** (diagnosu) je například přítomnost receptorů estrogenových či progesteronových u karcinomu prsu a stupeň exprese HER-2 receptoru pro případný výběr optimální terapie. Mezi specifické parametry pro určitou diagnosu patří i vyšší hodnoty nádorových markerů. Některé nádory produkují více či méně specifické markery. Naopak je řada nádorů neprodukcující žádné markery, či hodnota pozitivních markerů může být ovlivněna řadou faktorů (např. zánětlivé procesy). Zásadní je stanovení positivity markerů před zahájením léčebného procesu. Například při onemocnění kolorektálním karcinomem negativní hodnoty biochemických markerů (CEA a CA 19-9) stanovené až po radikálním chirurgickém výkonu mohou být interpretovány dvěma odlišnými způsoby. Může jít o průkaz úplného odstranění nádoru a další sledování dynamiky markerů může pomoci v časně diagnostice recidivy, nebo nádor u tohoto konkrétního pacienta markery vůbec netvoří a nemá tedy větší význam ho pravidelně vyšetřovat.

Případová studie – diagnosa kolorektálního karcinomu
Pro výběr léčebného standardu je nutné provedení **stagingových vyšetření a určení klinického stadia onemocnění a posouzení operability**. Používají se metody radiologické (RTG plic, sonografie a CT jater, v nejasných případech i PET, irigografie), endoskopické (kolonoskopie, rektoskopie - vyloučení vícečetného postižení střeva, posouzení hrozící poruchy pasáže) a laboratorní (markery).

Nedílnou součástí je i předoperační **histologické vyšetření**. V I. a II. klinickém stadiu karcinomu střeva je indikovaná pouze chirurgická léčba a následná dispenzarizace. U rizikové skupiny pacientů T3-4 s exulcerovaným primárním nádorem, či nedostatečným počtem negativně vyšetřených uzlin či při pozitivitě resekční linie, se doporučuje adjuvantní chemoterapie FUFA (5fluorouracil v modulaci leukovorinem). V případě klinického stadia III. je adjuvantní chemoterapie FUFA již indikovaná jednoznačně, protože bylo prokázáno, že významně redukuje počet relapsů onemocnění. Zvláště důležité histologické vyšetření předoperační je v oblasti anorektální - odlišení adenokarcinomu od spinocelulárního karcinomu vzhledem k odlišným léčebným postupům. V případě adenokarcinomu rekta je standardem radikální chirurgické resekce doplněná v případě klinického stadia II. o adjuvantní radioterapii, ve stadiu III. o konkomitantní chemoradioterapii (FUFA). V případě spinocelulárního karcinomu anu je indikovaná kurativní konkomitantní chemoradioterapie (FUFA plus mitomycin C).
Pro klinické stadium IV. je zásadní zhodnocení operability onemocnění (resekabilita primárního nádoru a metastáz i se zohledněním metod intervenční radiologie – termoablace, embolizace, apod.). Pro inoperabilní klinické stadium IV. je vyhrazena paliativní chemoterapie. Tato chemoterapie může mít dle současných standardů různé varianty. Možné je aplikovat chemoterapii systémovou ve formě intravenózního (i.v.) bolusu, krátkodobě i.v. infúze či kontinuální i.v. infúze, stejně tak i lze aplikovat chemoterapii i ve formě tablet. Může se jednat o monochemoterapii či kombinovanou chemoterapii.

Tab. 1: Klinické stadium v době diagnosu a zohlednění operability určuje plán léčby.

Parametr	Radikalita možné léčby	Řešení a vliv na diagnosu
Klinické stadium – I.	Operabilní	Chirurgická léčba. Léčba ukončena, dále jen dispenzarizace.
– II.	Operabilní	Chirurgická léčba. Léčba ukončena, dále jen dispenzarizace. Za určitých okolností (rizikové faktory-nejasná resekční linie, perforace střeva, G3, mucinózní složka, atd.) doplnění adjuvantní systémovou chemoterapií. U karcinomu rekta neoadjuvantní chemoradioterapie.
– III.	Operabilní	Chirurgická léčba. Doplnění adjuvantní systémovou chemoterapií. V případě karcinomu rekta je indikovaná neoadjuvantní či adjuvantní chemoradioterapie.
– IV.	Radikálně operabilní	Chirurgická léčba. Následná adjuvantní chemoterapie (systémová či regionální).
	Radikálně neoperabilní bez hrozící poruchy střevní pasáže (ileus)	Paliativní systémová eventuálně i systémová + regionální chemoterapie (dle efektu může být i neoadjuvatní , tj. umožní při zmenšení nádoru operabilitu).
	Radikálně neoperabilní s hrozící poruchy střevní pasáže (ileus)	První léčebnou modalitou je paliativní chirurgická léčba (anastomóza) a následná paliativní systémová či regionální chemoterapie.

Tab. 2: Příklady chemoterapie metastatického karcinomu střeva.

Typ	Doba/způsob aplikace	Linie léčby	CR (%)	RR (%)	Medián přežití (měsíce)	Cena (Kč) za 3cykly či 3měs. ekvivalent - jen cytostatika
FUFA ¹	Bolus x 5dní i.v. a 4 týdny	1.	0	15-20	12-13	2 520
Xeloda	Tbl. 14dní a 3 týdny	1.	0	25	13	67 337
Tomudex	Inf. i.v. a 3 týdny		0	19	10	78 655
FUFA ¹ DeGramont	Kontinuální i.v. inf. 2 dny a 2 týdny	1.	0	22-33	14	13 291
FOLFIRI2	Kontinuální i.v. inf. 2 dny a 2 týdny	1.	4	49	17	145 500
FOLFOX ^{3,4}	Kontinuální 2 dny i.v. a 2týdny	1.	0	50-55	16-19	139 700 149 751
TOMOX	Inf. i.v. a 3 týdny	2.	0	33	nad 12	218 000
FU /Arai ⁵	Kontinuální i.a. inf. 1x týdně (do jater)	1.	23	83	26	2 131
FUFA ⁶	Kontinuální inf.i.a. 5 dní a 4 týdny	1.	12	45	20	13 397
MFFM ²	i.a. inf. 5 dní	1.	4	66	27	15 617
FAM/FUFA ⁸	Kombinovaná inf. i.a. FAM/ i.v. FUFA	2.	0	47	?	13 833

Tabulka se souhlasem autorů převzata, modifikována a doplněna o příklady intraarteriální chemoterapie ⁷

Tab. 3: Charakteristika pacienta v době diagnózy a v průběhu léčby.

Parametr	Řešení	Vliv na léčbu
Celkový stav pacienta (dle soběstačnosti a aktivity - WHO,K.I) WHO nad 2 či K.I. pod 60%	Pouze symptomatická terapie	Chemoterapie není indikovaná
Funkční charakteristika dle orgánů (např.) - krvetvorba – anémie	Substituční terapie erymasou	Nemá vliv pokud není chronické krvácení, po substituci zahájení chemoterapie 5Fluorouracil/leukovorin
Stav výživy – snížený, kachexie, hypoalbuminémie	Podpůrná léčba – anabolika , kortikoidy, nutriční doplňky	Dle rozsahu onemocnění a příčině kachexie – odklad zahájení chemoterapie či šetrnější chemoterapie

Tab. 4: Symptomy onemocnění (v době diagnózy či v průběhu onemocnění).

Typ symptomu	Řešení	Vliv na léčbu
Porucha stěvné pasáže	chirurgická léčba - akutní řešení provedením anastomózy	zahájení či pokračování dle standardního protokolu po zhojení a obnovení pasáže
Obstrukční ikterus	drenáž žlučových cest - akutní řešení radiologickou či endoskopickou cestou, (PTD či ERCP stent)	zahájení či pokračování dle standardního protokolu po normalizaci laboratorních parametrů zahájení chemoterapie dle standardu
Neurologické – meta do CNS	dle počtu a velikosti ložisek – 2-3 do 3cm Lexelův gamanůž	další systémová chemoterapie není indikovaná, pouze terapie symptomatická (antiedematózní – kortikosteroidy, mannitol)
	– vícečetné	dále symptomatická terapie, paliativní radioterapie na oblast CNS
– kompresivní fraktura (patologická zlomenina)	– dle rozsahu (1 obratel), lokality, celkového stavu a prognózy pacienta	– ortopedická intervence (dekomprese míchy, osteosyntéza či pouze ortéza) – paliativní radioterapie a chemoterapie.

Tab. 5: Toxicita chemoterapie.

Parametr - toxicita	Řešení	Vliv na další léčbu
slizniční	Redukce dávky cytostatik, změna způsobu aplikace (bolusová x kontinuální)	Pokračování v chemoterapii dle standardu, zvýšená podpůrná léčba lokální – desinfekce sliznic, systémová –analgetika, hydratace,
hematologická	Redukce dávky cytostatik, odklad chemoterapie	Pokračování v chemoterapii dle standardu, zvýšená podpůrná léčba dle stupně (substituce erytrocytů při anemii, růstové faktory a antibiotika při febrilní neutropenii, trombokonzentráty při trombocytopenii s krvácivými projevy)

Chemoterapie je aplikována systémově tj. intravenózně (i.v.) či regionálně cestou jaterní arterie (intraarteriálně - i.a.) do jater, samozřejmě za předpokladu vyloučení extrahepatálního postižení. Regionální chemoterapie ve srovnání se systémovou je celkově šetrnější, méně toxická ve smyslu systémové toxicity pro pacienta, nicméně vyžaduje zavedení i.a. portu a sledování jeho funkčnosti radiologickými metodami, např. kontrola perfúze jaterního parenchymu pod CT kontrolou, angiografie jaterního řečiště, apod. Při srovnání ceny regionální a systémové chemoterapie je tedy nutné zohlednit i tyto vedlejší náklady. K ceně intraarteriální chemoterapie je nutné připočítat náklady na zavedení a kontrolu i.a. portu přibližně kolem 30 000 Kč. Každý typ chemoterapie má odlišnou toxicitu, toleranci, efektivitu (reálné cíle) a cenu, viz. Tab. 2. Při výběru léčby pro konkrétního pacienta zohledňujeme jeho **celkový stav** v době stanovení léčebného plánu. **Individuální vnímavost** v průběhu léčby (neočekávané extrémní slizniční a hematologické toxicity při nízké hladině DPD- dihydromyrimidin dehydrogenázy, enzymu podílejícím se na metabolismu cytostatika 5fluorouracilu. Tato zvýšená vnímavost je dalším faktorem ovlivňující další léčebnou strategii. Dalším prediktorem odpovědi na chemoterapii 5fluorouracilem je stanovení TS (tymidilát syntázy) . I na základě výsledku tohoto vyšetření by měla být zvažována chemoterapie pro I. linii léčby, FUFA (5fluorouracil/leukovorin) versus FOLFIRI (FUFA+irinotekan). V současné době je v léčebných standardech doporučována i kombinace FOLFOX 4 (FUFA+oxaliplatina). Opět bychom měli vycházet z výsledků vyšetření TS a v případě předpokládané horší odpovědi na 5fluorouracil zvolit spíše kombinaci FOLFOX 4. Skutečný

význam jednotlivých prediktorů musí být ověřen dalšími klinickými studiemi. Při primárním rozhodování zda FOLFIRI či FOLFOX 4 zvažujeme **toxický profil chemoterapie** ve vztahu k přidruženým chorobám pacienta. Kromě prediktorů léčebné odpovědi při sestavování individuálního léčebného plánu je nutno zvažovat i rozsah **spolupráce s pacientem** (možnost ambulantní aplikace i při kontinuální aplikaci 5fluorouracilu zavedeným centrálním žilním katetrem za použití ambulantní přenosné pumpy k aplikaci, obavy pacienta z kontinuální aplikace). Alternativou kontinuální i.v. chemoterapie FUFA je perorální podávání capecitabinu (Xeloda) ve formě tablet (monoterapii) či i.v. aplikace preparátu raltitrexet (Tomudex) v monoterapii. Raltitrexet (Tomudex) stejně jako capecitabin (Xeloda) lze podat i v kombinacích TOMOX (raltitrexet + oxaliplatina), XELOX (capecitabin + oxaliplatina), XELIRI (capecitabin + irinotekan). Tyto kombinované chemoterapie však nejsou dosud standardně doporučovány. **Efektivita chemoterapie** se vyhodnocuje každé 2-3 měsíce. Cílem přešetření je jednak v případě neefektivní chemoterapie ukončit tuto či změnit za chemoterapii další řady. Při pokračování v neefektivní chemoterapii převažuje pouze toxicita a vysoké náklady na chemoterapii. V případě efektivní chemoterapie provázené zmenšením nádoru je nutné cyklicky zvažovat doplnění radikálního operačního výkonu. Doplnění radikálního chirurgického výkonu (primární nádor, metastazektomie jaterní či plicní, eventuálně dnes i obou lokalit) má zásadní význam pro další prognosu pacienta s původně metastatickým onemocněním. Pokud léčba je úspěšná a je završena tímto radikálním výkonem, přežívání takto léčených pacientů je srovnatelné s přežíváním pacientů s metastatickým – primárně operabil-

ním onemocněním (přežití 5 let kolem 30%)⁹. Zvláště kombinace FOLFOX a FOLFIRI v rámci klinických studií prokázaly jednak schopnost navodit 4% kompletních remisí samostatně, při celkové léčebné odpovědi kolem 50% a mediánu přežívání pacientů 19 měsíců. Vyšší efektivita této chemoterapie o 20-25% ve srovnání s chemoterapií FUFA je provázena prodlouženým přežitím pacientů pouze o 4-6 měsíců za nerosvratelně vyšší ekonomické náklady. Teprve při konverzi původně inoperabilního onemocnění v operabilní (15-30%) se po chirurgickém zákroku prodlužuje medián přežití a bezpříznakové období pacientů zásadním způsobem (30% přežívá 5 let)⁹. Tam kde nedojde k takovému efektu, že by se onemocnění stalo operabilním, aplikují se **další metody** vedoucí ke zmenšení nádoru, např. RFA (radiofrekvenční termoablace, a chemoembolizace). Dostupnost těchto metod může zásadním způsobem dnes změnit posouzení operabilního či inoperabilního onemocnění. Zvláště v kombinaci s chirurgickým resekčním výkonem např. metastazektomie jaterní metastázy doplněna o termoablací solitárního, inoperabilního ložiska.

Závěr

Parametrický záznam je přehled informací o pacientovi, specifických pro jeho onemocnění, klinické stadium a jeho konkrétní rizikové faktory, odpovídající určitému časovému období léčby. Zaznamenává vývoj pacienta v čase a jeho jednotlivé parametry mohou být formulovány jako mezníky v rozhodovacím procesu tvorby individuálního léčebného plánu. Tento léčebný plán vychází z diagnosticko léčebných doporučení,

odpovídajících jednotlivým diagnosám a klinickým stádiím. V případě modelové diagnózy – karcinomu střeva, byl nastíněn rozhodovací proces mezi jednotlivými možnostmi léčby, vycházející právě z výše uvedených parametrů. Vyplývá zde nutnost pohlízet na tento proces, jako proces dynamický, v čase se měnící paliativní chemoterapie s předpokladem léčebné odpovědi 20-50%, mediánem přežití 12-19 měsíců se mění na neoadjuvantní chemoterapii s následnou radikální chirurgickou resekcí. Stejně tak vývoj může být opačný. Původní adjuvantní chemoterapie v případě klinického stádia III., s ambicemi vyléčení pacienta po předchozím radikálním operačním výkonu se mění vzhledem k časnému relapsu onemocnění (chemorezistence) v paliativní chemoterapii. Ve snaze o optimální individuální výběr léčby se hledají různé prediktivní faktory (TS, DPD, *in vitro* testy chemorezistence MTT, apod.), které by umožňovaly odhadnout vývoj onemocnění na základě vyšetření nádoru ještě před zahájením chemoterapie, tedy racionálnější terapii. I s ohledem na tento výzkum je nutné vytvářet parametrické záznamy a jejich analýzou jsme schopni lépe vyhodnotit výsledky léčby i retrospektivně.

Současně je třeba vytvářet tyto sestavy parametrů pro jednotlivé diagnózy a jejich stádia uvážlivě, aby nedošlo k přeplnění databáze, která by byla v klinických podmínkách nenaplnitelná. Problém je opět pouze v časové a ekonomické náročnosti na pořizování těchto databází. Naopak možnosti analýzy jsou téměř neomezené. Parametrický záznam by měl obsahovat jako minimum informace, které jsou požadovány v onkologické hlášení.

Literatura

1. De Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C.: Randomised trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a french intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 808-815
2. Saltz, I. B., Cox, J. V., Blanke, C., Rosen, L. S., Fehrenbacher, L., Moore, M. J.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan study group. N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 905-914
3. Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., Le Bail, N., Faggiuolo, R., Focan, C., Chollet, P., Bertheaut-Cvitkovic, F., Larregain-Fournier, D., Levi, F.: Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 136-147
4. De Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F., Bonetti, A.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 2938-2947

5. Arai Y., Inaba Y., Matsueda K., Ariyoshi Y.: Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions.
6. Link K. H., Pillasch J., Formentini A., Sunelaitis E., Leder G., Safi F., Kornmann M., Beger H. G.: Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25, 381-388
7. Adam Z., Vorlíček J., Sedláčková S., Kiss I., Skříčková J.: Vývoj účinnosti onkologické léčby a nákladů na ni - karcinom tlustého střeva (vývoj léčebných postupů u málo senzitivních nádorů). V: *Obecná onkologie a podpůrná léčba*: Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., Grada 2003, 757-760.
8. Kiss I., Marková J., Tomášek J., Vyzula R., Válek V., Boudný J., Kala Z., Hanke I., Ostřížek T., Leybold J.: naše zkušenosti s intraarteriální lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. *Vnitřní lék.* 47, 2001, 12, 829-833
9. Bismuth H., Adam R., Levi F.: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Surgery* 224, 4, 1996, 509-520.