

HODNOCENÍ SLIZNIČNÍ TOXICITY POMOCÍ NEINVAZIVNÍHO TESTU STŘEVNÍ PROPUSTNOSTI S ⁵¹Cr- EDTA

EVALUATION OF MUCOSAL TOXICITY USING INTESTINAL PERMEABILITY ⁵¹Cr- EDTA

ŠACHLOVÁ M., BENEŠ M., ILIEVOVÁ M., PAPIRKOVA D., STANIČEK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Slizniční toxicita patří mezi nejčastější nežádoucí reakce onkologické léčby. Svými důsledky a projevy přesahuje lokální postižení a nejednou ovlivní celkový průběh protinádorové léčby. Výsledky mohou být ovlivněny použitou metodou, výběrem pacientů a v neposlední řadě záleží i na dobré spolupráci pacienta. Naše modifikace testu opustila volumetrickou přípravu ⁵¹Cr EDTA a nahradila ho metodou řádově tisíckrát přesnější odvažováním na analytických vahách. Vyšetřili jsme 59 pacientů léčených chemoterapií a/nebo radioterapií. Neprokázali jsme statisticky významné změny střevní propustnosti (SP) hodnocené Studentovým T testem po radioterapii malé pánve pro rektální karcinom, po radioterapii pro spinocelulární karcinom anu, po radioterapii malé pánve pro gynekologické malignity, změny jsme neprokázali u souboru pacientů s chemoterapií fluorouracilem v režimu dle de Gramonta, ani při konkomitantní chemoradioterapii pro nádor žlučových cest. Prokázali jsme statisticky významné změny střevní propustnosti metodou s ⁵¹Cr EDTA po léčbě s fluorouracilem v režimu dle Mayo na 5% hladině významnosti ($p = 0,0372$) a potvrdili jsme známou klinickou zkušenost se slizniční toxicitou fluorouracilu. Prokázali jsme statisticky významné změny na 5% hladině významnosti ($p = 0,0293$) střevní propustnosti po léčbě pro pokročilý lymfom režimem kombinované chemoterapie s cyklofosfamidem. Výsledky jsou zatíženy chybou malých čísel, ale je velmi pravděpodobné, že rozhoduje o změně střevní propustnosti nejen podaná chemoterapie, ale i celkový stav pacienta. Výhodou testu ⁵¹Cr EDTA je výborná snášenlivost a příznivá cena. Nevýhodou testu je však 24hodinový sběr moče, což komplikuje výběr ambulantních pacientů. Nevýhodou je použití radionuklidu a tomu odpovídající vybavení pracoviště.

Klíčová slova: střevní propustnost, bariérová funkce střeva, chemoterapie, radioterapie

Summary: Mucosal toxicity is one of the most frequent adverse effect in oncology. The consequences of mucosal toxicity are systemic and often have influence on the course of antitumor therapy. The results could be influenced by the method, selection of patients and their collaboration not at least. In our modification of the ⁵¹Cr EDTA test, we abandoned volumetric treatment, which was replaced by a more sensitive method. We investigated 59 patients with various oncological therapy. We did not detect any changes in intestinal permeability after the radiotherapy of patients with rectal carcinomas, nor in patients with spinocellular carcinomas or gynecological malignancies. Similarly, we could not detect significant differences in a group of patients treated with fluorouracil according to de Gramont, neither after concomitant radiotherapy in patients with biliary tumors. We detected significant changes of intestinal permeability during the course of treatment of fluorouracil according to Mayo using the ⁵¹Cr EDTA test and confirmed the well-known mucosal toxicity of fluorouracil. We also found statistically significant changes in intestinal permeability in patients treated for advanced lymphomas using combined regimens and cyclophosphamide. However, the numbers are too small for conclusive proof whether the general patient's status or just chemotherapy is the main reason for detected changes in intestinal permeability. The advantages of the ⁵¹Cr EDTA test are excellent tolerance and acceptable costs. The disadvantage of the test is a 24-hour collection of urine and the use of a radioisotope.

Key words: intestinal permeability, intestine barrier function, chemotherapy, radiotherapy

ÚVOD

Péče o onkologického pacienta má multidisciplinární charakter. Naší snahou je podat maximálně účinnou onkologickou léčbu s minimem nežádoucích účinků. Největším problémem, se kterým se však onkologové setkávají, jsou toxické projevy chemoterapie a radioterapie, které se stávají limitujícím faktorem pro další léčbu. K monitoraci slizničního poškození lze užít ukazatele klinické, biochemické i histologické. Specifika onkologické populace nás nutí k hledání optimálně tolerovaných a interpretovaných testů a testování jejich vzájemných korelací. V následující práci se autoři soustřeďují na jednu z možných variant, která může přispět k řešení tohoto problému.

STŘEVNÍ PROPUSTNOST

Bariérová funkce je jednou z hlavních charakteristik střevní sliznice. Tuto bariéru lze rozdělit na část vnější (extrinsic- kte-

rá se skládá z vodní vrstvy, mucinu se sekrečním IgA) a vnitřní (intrinsic- vlastní intestinální epitel). Vnější část má spíše protektivní funkci (tzv. fyzikální bariéra), hlavním předpokladem nepropustnosti střevní bariéry je její vnitřní část. Vnitřní část střevní bariéry tvoří enterocyty, které jsou spojeny v blízkosti lumen spojovacím komplexem, který se skládá ze zonulae occludentes (těsná spojení nebo tight junctions), zonulae adherentes a maculae adherentes (desmosomy). Těsná spojení se nacházejí v blízkosti základny mikrovláček, jsou relativně nepropustná pro vodu a ve vodě rozpustné látky. Předpokládá se však, že v těsných spojeních jsou póry, které jsou jednou z oblastí, kterou mohou procházet makromolekulární látky.

Látky se mohou ze střevního prostoru vstřebávat dvěma způsoby - buď proniknutím přes buněčnou membránu a cytoplazmu enterocytu (transcelulárně) nebo mezibuněčným prostorem (paracelulárně). Měření střevní propustnosti (SP) jako parametru vyžaduje určité zjednodušení resp. je možné za

předpokladu, že bariérová funkce je tvořena pouze enterocyty a jejich spojení v „tight junctions“ a ostatní mechanismy je možné ignorovat. Absorpci testovací látky však ovlivňují nejen tyto faktory, ale i další faktory premukozální, mukozální a postmukozální. Tyto faktory je možné minimalizovat použitím více testovacích látek. O stavu střevní sliznice je možné se přesvědčit i invazivními metodami (vážením hmoty střevní sliznice, opakovanými biopsiemi či odběrem tenkého střeva a jeho histologickým rozbořem), které se však mohou použít jen v laboratorních podmínkách v pokusech na zvířatech (6).

K vyšetření střevní propustnosti (SP) se používaly a používají samostatně podávané testovací látky - laktulóza, D-xylóza, mannitol, polymery polyethylenglykolu (PEG) o různé molekulové hmotnosti, etylendiaminopentaoctová kyselina značená techniciem (^{99m}Tc -DTPA), etylendiaminotetraoctová kyselina značená izotopem chromu (^{51}Cr EDTA), polyvinylpyrolidon značený izotopem uhlíku (^{14}C -PVP), ale výsledky mohou být ovlivněny premukozálními nebo postmukozálními faktory. Každá z výše uvedených látek zobrazuje jinou cestu absorpce. Z těchto důvodů byly do praxe zavedeny testy se sacharidy o různé molekulové velikosti. V moči je sledován poměr vyloučeného množství jednotlivých sacharidů, nikoliv jejich absolutní hodnota (6).

METODA

Provedení testu

K sledování střevní propustnosti byla zvolena technika využívající komplexu ^{51}Cr -EDTA, stabilního hydrofilního chelátu edetanu chromitého, výrobce CIS International. Léčivo je dodáváno ve formě sterilního roztoku s rozmezím pH 3,5-6,5 a radiochemickou čistotou 95%. Objemová aktivita roztoku je 3,7 MBq/1 ml. Léčivo je používáno na základě souhlasu MZ ČR s použitím neregistrovaného léčiva a souhlasu SÚJB a etické komise MOU s použitím k výzkumným účelům.

Perorálně aplikovaný roztok ^{51}Cr -EDTA se při neporušené střevní stěně vylučuje stolici. V případě poškození střevní stěny a zvýšení její propustnosti se komplex vstřebává střevní stěnou do krve a následně se vylučuje ledvinami. U zdravého jedince je maximum fyziologického nálezu ^{51}Cr -EDTA v moči za 24 hodin po p.o. aplikaci do 2,5% z celkového podaného množství. Obsah ^{51}Cr -EDTA v moči se stanovuje ve studnovém detektoru porovnáním přesně stanovené části ze 24 hodinového sběru moči se standardem, který je připraven v poměru 1:100 vůči dávce aplikované pacientovi. Doporučená dávka pro jednoho pacienta činí 1,5 MBq.

Metodika používaná na našem pracovišti spočívá v opuštění volumetrické přípravy, tzn. odměřování velmi zředěných velkých objemů roztoku záříče pomocí odměrných válců, a v přechodu na techniku řádově tisíckrát přesnější, tj. odvažování dávek pro jednotlivé pacienty a vzorku moči pro vyhodnocení na přesných analytických vahách.

Příprava vzorků k perorální aplikaci pacientům

Příprava je prováděna podle platného standardního operačního postupu, za dodržení podmínek pro práci s otevřenými zdroji ionizujícího záření. K přípravě jednotlivých vzorků i standardu se používá injekční stříkačka s jehlou, s přesně stanovenou hmotností - tárou. Stříkačkou s tárou se ze zásobní lahvičky odebere množství roztoku ^{51}Cr -EDTA s aktivitou $1,5 \times n$ (n = počet pacientů+standard). Roztok se doplní destilovanou vodou do objemové aktivity cca $1,5\text{MBq}\cdot\text{ml}^{-1}$. Změří se celková aktivita vzorku ve stříkačce a stanoví hmotnost stříkačky s navážkou (na 3 desetinná místa v g). Z těchto hodnot se stanoví hmotnostní aktivita vzorku a hmotnost jednotlivé dávky, tj. $1,5\text{MBq} = x$ g.

Dávky pro aplikaci jednotlivým pacientům se přichystají do označených polystyrenových uzavíratelných kelímků ($V = 250\text{ml}$) se stanovenou tárou. Roztok ^{51}Cr -EDTA se v množství odpovídající jednotlivé dávce aplikuje do kelím-

ku, po přesném stanovení navážky se doplní destilovanou vodou do cca 200g. Injekční stříkačka, ze které se odebírají jednotlivé dávky, se vždy před a po odebrání dávky zvaží. Po přípravě poslední dávky pro pacienta se znovu určí přesná hmotnost a orientačně aktivita rezidua ve stříkačce.

Během přípravy se všechny zjištěné hodnoty, tj. hmotnost používaných pomůcek, celková aktivita vzorku, hmotnost vzorku, orientační navážka odpovídající jednotlivé dávce a další zapisují do protokolu. Záznam těchto hodnot umožňuje přesnější vyhodnocení dávky podané pacientovi. Do průvodky k aplikaci se zaznamená vedle identifikace kelímku přesná aktivita každého vzorku (na 3 desetinná místa v MBq).

Příprava standardu pro měření výsledků

Probíhá stejně jako příprava vzorků pro pacienty, odlišnost spočívá ve výsledné celkové aktivitě. Pro přípravu standardního vzorku 1:100 se čistou injekční stříkačkou odebere část odpovídající jedné setině aktivity jednotlivé dávky, tj. 0,015 MBq a přenesení se do kelímku o známé hmotnosti. Vodou se doplní na celkovou hmotnost 200,0g.

Zpracování 24 hodinového sběru moči

Pacienti jsou vybaveni záchytnou nádobou (s tárou) pro sběr moči, jsou předem poučeni o technice a důležitosti správného sběru moči a dalších souvislostech s IZ. Sběr je ukončen 24 hodin po aplikaci ^{51}Cr -EDTA. Na přesných vahách je stanovena celková hmotnost 24h sběru a odebrán vzorek cca 200 g. U vzorku je po stanovení hmotnosti a četnosti impulsů srovnáním se standardem. Z těchto údajů je stanovena propustnost střevní stěny.

SOUBOR

Vyšetřili jsme touto metodou 59 pacientů po zahájení chemoterapie nebo radioterapie. Kontrolní skupinu tvoří 8 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni, průměrný věk 54 let. Hodnoty do 2,4 jsme považovali za normální. Průměrný věk a onkologická léčba je uvedena u každé skupiny.

Pacienti s onkologickou léčbou

1. skupina- chemoterapie FU/FA

1A/ Pacienti s onkologickým onemocněním za týden po aplikaci FU/FA režimem dle De Gramonta. Režim: fluorouracil 400mg/m² bolus, pak 600mg/m² na 22 hodin, leukovorin 200mg/m² D1 a D2. Interval 14 dní. Průměrný věk 54 let.

1B/ Pacienti za týden po aplikaci FU/FA režimem dle Mayo. Režim: fluorouracil 425mg/m² bolus i.v., D1-5, leukovorin 20mg/m² i.v. D1-5. Interval 28 dnů. Průměrný věk 53 let.

2. Skupina- radioterapie pro karcinom rekta

A/ Pacienti za týden po zahájení pooperačního ozařování malé pánve pro karcinom rekta. Průměrný věk 64 let.

B/ Pacienti s radioterapií na lokální recidivu rekta (46 Gy). Průměrný věk 66 let.

C/ Pacienti s chemoterapií FU/FA režimem dle Mayo (režim-výše), pak radioterapie ze 3 polí v poloze na břicho celkem 45Gy, vyšetřeni za týden po zahájení RT, malý soubor. Průměrný věk 60 let.

3. skupina

Pacienti s konkomitantní chemo a radioterapií pro adenokarcinome žlučových cest. (Radioterapie 45Gy v 25 frakcích, potenciace radioterapie fluorouracilem v 1. a 5. týdnu). Vyšetřeni 14. den od zahájení léčby. Průměrný věk 60 let.

4. skupina

Pacienti a konkomitantní chemo a radioterapií pro spinocelulární karcinom análního kanálu. (Radioterapie 36Gy na

oblast pánve-velké pole včetně třísel, horní okraj L4/5, boost cíleně 23Gy, fluorouracil a mitomycin konkomitantně 1. a 5.tyden radioterapie. Vyšetření 14.den. Průměrný věk 63 let.

5. skupina

Pacienti s radioterapií paraortálních uzlin (25Gy), bez radioterapie malé pánve. Průměrný věk 43 let.

6. skupina- gynekologické malignity

A/ Patientky s radioterapií malé pánve pro karcinom děložního těla (20 Gy plné pole, 20 Gy split, 2x 10 Gy brachyterapie). Průměrný věk 64 let.

B/ Patientky se zevní radioterapií 40Gy, 3x brachyterapie 20 + 20 + 16 Gy pro spinocelulární karcinom čípku děložního, malý soubor. Průměrný věk 46 let.

7. skupina- hematologické malignity

Pacienti s chemoterapií- kombinace s cyklofosfamidem pro diagnózu ne Hodgkinský lymfom . Průměrný věk 50 let.

Režimy:

CHOP:cyklofosfamid 750mg/m² D1, vinkristin 1,4mg/m² (do 2mg) D1, doxorubicin 50mg/m² D1, prednison 50mg/m² D1-5,intervaly 21 dní.

CHOP: cyklofosfamid a vinkristin a prednison jako v režimu CHOP, místo doxorubicinu je mitoxantron (menší riziko kardiotoxicity)

CVP: cyklofosfamid 400mg/m² D1-5, vinkristin 1,4mg/m² (nebo vinblastin při riziku polyneuropathie) D1-5, prednison 100mg D1-5.

VÝSLEDKY

Tab. I. Množství ⁵¹Cr EDTA v moči (%)

Pacient/ skupina	Kontrol.	1A sk.	1B sk.	2A sk.	2B sk.	2C sk.
1.	1,8	1,7	4,9	3,8	1,5	3,3
2.	1,9	1,6	5,8	2,5	5,7	1,53
3.	2,0	1,4	3,0	2,4	3,22	
4.	1,7	2,4	5,5	2,5		
5.	2,4	2,9	3,6	2,5		
6.	1,9	2,1	2,0	0,8		
7.	2,2	6,8		2,2		
8.	2,0					

1A-2C skupiny vyšetřovaných pacientů
kontrol. kontrolní skupina před zahájením léčby

Tab. II. Množství ⁵¹Cr EDTA v moči (%)

Pac./ skup.	3. sk.	4. sk.	5. sk.	6A sk.	6B sk.	7. sk.	Kontrol. sk.
1.	5,6	3,3	1,7	3,0	0,8	3,9	1,8
2.	0,9	0,7	1,5	2,0	2,0	5,0	1,9
3.	1,3	2,9	5,4	2,0		1,5	2,0
4.	2,0	4,4	4,7	3,8		4,0	1,7
5.		1,7	6,6	2,4		4,7	2,4
6.		1,3	2,7	5,5		1,6	1,9
7.				3,0		4,7	2,2
8.						3,8	2,0
9.						2,8	

HODNOCENÍ

Tab. III.

Skupina	Počet	Průměr	Směrodatná odchylka	Min.	Max.	P> /t/
1.A	7	2,7	1,879716	1,4	6,8	0,6875
1.B	6	4,13333	1,506873	2	5,8	0,0372
2.A	7	2,36667	0,9563821	0,8	3,8	0,9353
2.B	3	3,4733	2,111429	1,5	5,7	0,4715
2C	2	20415	1025158	1,53	3,3	0,9892
3.	4	2,45	2,148643	0,9	5,6	0,9658
4.	6	2,38333	1,389124	0,7	4,4	0,9777
5.	6	3,766667	2,103014	1,5	6,6	0,1723
6.A	7	3,1	1,236932	2	5,5	0,1850
6.B	2	1,4	0,8485281	0,8	2	0,3440
7.	9	3,55	1,31	1,5	5,0	0,0293

Zvýšené hodnoty střevní propustnosti jsme prokázali ve skupině pacientů s chemoterapií FU/FA režimem dle Mayo na 5% statistické hladině významnosti (p = 0,0372). Hodnocení provedeno Studentovým T testem. Zvýšené hodnoty střevní propustnosti na 5% hladině významnosti jsme prokázali i ve skupině pacientů po aplikaci chemoterapeutických režimů s cyklofosfamidem (p = 0,0293). Ostatní skupiny nejsou statisticky významné.

Tab. IV. Rozložení pacientů ve vztahu k výživě

Počet pacientů	BMI do 18,5	BMI 18,5-25	BMI 25-30	BMI nad 30
33 s patologickými hodnotami střevní propustnosti	3	18	6	5
26 s normálními hodnotami střevní propustnosti	0	7	12	7

V souboru s patologickými hodnotami střevní propustnosti jsou podle BMI (tělesný hmotnostní index) zjištěny u 3 pacientů známky podvýživy (BMI do 18,5), 18 pacientů je s normální výživou (BMI 18,5-25), 6 s nadváhou (25-30) a 5 s obezitou (BMI nad 30).

U 8 pacientů je hypoalbuminémie, 8 pacientů má zvýšené CRP nebo mukoproteiny, leukopenie Gr 3-4 je přítomna u 10 pacientů. 3x byly přítomny afly v dutině ústní, 1x soor, 2x průjmy (více než 10 stolic denně), 1x sepse.

Ve skupině pacientů s normálními hodnotami střevní propustnosti není žádný pacient se známkami podvýživy (BMI do 18,5), normální výživa je u 7 pacientů (BMI 18,5-25), nadměrná výživa je u 12 pacientů (BMI 25-30), nadměrná výživa je u 7 pacientů (BMI nad 30).

U 3 pacientů je zjištěna hypoalbuminémie, 2 pacienti měli zvýšené CRP, 4 pacienti měli leukopenii gr. 3/4. 2 pacienti měli afly v dutině ústní, 1x byla zjištěna sepse.

Tab. V. Některé sledované laboratorní hodnoty a symptomy

počet pac.	hypoalbuminémie	zvýš.CRP/ MKP	Leukopenie	afly/soor	průjmy	sepse
33	8	8	10	4	2	1
26	3	2	4	2	0	1

DISKUSE

Fluorouracil redukuje absorpční a enzymatickou aktivitu ve sliznici tenkého střeva v pokusu na krysách. Incidence muko-

zitivity a myelosuprese je z klinické praxe známá a vrcholí 9.-14. podání. Klinickým projevem je zvýšení střevní permeability tenkého střeva, které je spojeno s průjmy a někdy se zvýšeným rizikem bakteriémie a endotoxemie. Je známo, že toxicitu fluorouracilu je možné ovlivnit dávkou a režimem. V našem souboru jsme prokázali změnu střevní propustnosti po léčbě fluorouracilem režimem dle Mayo a neprokázali jsme změny SP po léčbě režimem dle de Gramonta. Fata et al (5) popisuje toxicitu fluorouracilu, která vedla k ulceracím a ischemii tenkého střeva. Mechanismy poškození jsou podle něj multifaktoriální (přímá toxicita na enterocyty, průtok krve sliznicí nebo trombogenní a angiospastický efekt na vaskulární endotel).

Načasování vyšetření vycházelo z předchozích studií Siber a spol. (11), kdy největší změny střevní propustnosti byly hodnoceny mezi 3. a 7. dnem, resp. D10-12 od zahájení chemoterapie.

Cyklofosamid nepatří mezi chemoterapeutika s výraznou slizniční toxicitou. Po výše uvedených režimech CHOP, CNOP a CVP bývá nauzea, často leukopenie, někdy je pozorovaná kardiotoxicita. V našem souboru jsme prokázali statisticky významné významné změny střevní propustnosti, které jsou patrně více než chemoterapeutickým režimem způsobeny celkovým stavem pacientů v této skupině. Všichni pacienti léčení pro pokročilý lymfom měli leukopenii, 4 pacienti leukopenii gr 3-4, Karnofského index 70-80%. Jako součást základního onemocnění je nízká hladina albuminu a vysoké CRP, rozpadové febrilie. V souhlase s našimi výsledky popisuje Bero (2) sníženou absorpci xylózy po režimu COP (cyklofosamid, vinkristin, prednison) u pacientů s hematologickými malignitami.

Zvýšená střevní propustnost je zvýšena u řady onemocnění jako je zánětlivé onemocnění střeva, poškození sliznice nesteroïdními antirevmatiky, při polytraumatech, po transplantaci kostní dřeně a po léčbě akutní myeloidní leukemie (4, 12). Na změně střevní propustnosti se mohou podílet i jiné vlivy např. stav výživy (13).

Signifikantní redukce absorpce mannitolu byla u dětí s nádorovým onemocněním a nízkým stavem výživy (8). Závislost celkového stavu onkologického pacienta na změně střevní propustnosti potvrzuje v souladu s našimi výsledky i další práce s pacienty s inoperabilním tumorem ledvin a maligním melanomem. Zvýšení bylo již při vstupním vyšetření (9). Pacienti s rozvojem multiorgánového postižení měli zvýšenou střevní propustnost při testu s polyetylglykolem (1).

V souboru se zvýšenou permeabilitou jsou zastoupeni častěji pacienti se známkami malnutrice a leukopenie. Avšak někteří jednotliví pacienti mají vysokou hodnotu testu střevní propustnosti a minimum potíží, naproti tomu pacient se sepsí a leukopenií má hodnoty střevní propustnosti v normě. Podobných výsledků dosáhl i Siber (11) a Beneš (3). V Benešově práci není

vzestup střevní propustnosti v korelaci s klinickými ukazateli postižení sliznic, autor nabízí vysvětlení, že zvracení a průjem jsou vyvolány ještě dalšími mechanismy jako je např. průjem z dysmikrobie a že je odlišná slizniční citlivost dutiny ústní a jejunu. Efekt přerůstání bakterií se uvažuje jako hlavní důvod zvýšené SP pro laktulózo-mannitolový test u dětí s imunodeficitem (7).

Podle literárních údajů prodloužení sběru moče zvyšuje sensitivitu testu (10). Standardně jsme použili 24 hodinový sběr moče. Z našeho vyšetření byli vyloučeni pacienti, u kterých by změna střevní propustnosti mohla být z jiných příčin. Vyloučili jsme i pacienty se zavedenou nazogastrickou sondou, s močovým katetrem a nefrostomií, aby výsledek nebyl zkreslen vychytáním radioizotopu v sondovém a katetrovém materiálu. Ze souboru byli vyloučeni pacienti, kteří nebyli schopni přesně posbírat moč. Žádný pacient nebyl na ventilátoru nebo hospitalizován na JIP, všichni pacienti byli chodící, lucidní.

ZÁVĚR

Naše modifikace testu opustila volumetrickou přípravu ⁵¹Cr EDTA a nahradila ho metodou řádově tisíckrát přesnější odvažování na analytických vahách.

Vyšetřili jsme 59 pacientů léčených chemoterapií a/nebo radioterapií malé páne pro rektální karcinom, neprokázali jsme změny SP po radioterapii pro spinocelulární karcinom anu, neprokázali jsme změny střevní propustnosti po radioterapii malé páne pro gynekologické malignity. Změny jsme neprokázali u souboru pacientů s chemoterapií fluorouracilem v režimu dle de Gramonta, ani při konkomitantní chemoradioterapii pro nádor žlučových cest (soubor je však zatížen chybou malých čísel).

Prokázali jsme statisticky významné změny střevní propustnosti metodou s ⁵¹Cr EDTA po léčbě s fluorouracilem v režimu dle Mayo a potvrdili jsme známou klinickou zkušenost se slizniční toxicitou fluorouracilu, která závisí i na zvoleném léčebném režimu.

Prokázali jsme statisticky významné změny střevní propustnosti po léčbě pro pokročilý lymfom režimy kombinované chemoterapie s cyklofosamidem. Výsledky jsou zatíženy chybou malých čísel, ale je velmi pravděpodobné, že rozhoduje o změně střevní propustnosti nejen podaná chemoterapie, ale i celkový stav pacienta.

Výhodou testu ⁵¹Cr EDTA je výborná snášenlivost a příznivá cena.

Nevýhodou testu je však 24 hodinový sběr moče, což komplikuje výběr ambulantních pacientů. Nevýhodou je použití radionuklidu a tomu odpovídající vybavení pracoviště. Získané zkušenosti chceme aplikovat i v dalších studiích na hodnocení slizniční toxicity a možné profylaxi slizničního postižení.

Literatura

1. AMMORI B. J., LEEDER P. C., KING R. F., BARCLAY G. R. et al: Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J. Gastrointest. Surg.*, 1999, 3(3), 252-62.
2. BENARD A., DESREUMEAUX F., HUGLO D., HOORELBEKE A., TONNEL A. B., WALLAERT B: Increased intestinal permeability in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97 (6), 1173-8.
3. BENEŠ P., PYTLÍK R., KLEPETÁR J: Poškození střevní resorpce v důsledku slizniční toxicity cytostatické léčby (poster). Abstrakta XVI. kongresu SPEVIMP, Hradec Králové 2000, 57-58
4. BOW E. J., LOEWEN R., CHEANG M. S. 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, 2254-2261
5. HOND E. D., PEETERS M., HIELE M., BULTEEL V., GHOOS Y., RUTGEERTS P. et al: Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13(5), 679-85.
6. KOHOUT P., BRÁTOVÁ M., ZADÁK Z.: Možnosti určení střevní permeability. *Česká a slovenská gastroenterol.*, 1995, 49 (1), 14-19.

7. PIGNATA C., BUDILLON G., MONACO G., NANI E., et al: Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut*, 1990, 31(8), 879-882.
8. PLEDGER J. V., PEARSON A. D., GRAFT A. W., LAKER M. F., EASTHAM E. J.: Intestinal permeability during chemotherapy for childhood tumours. *Eur. J. Pediatr.*, 1988, 147 (2), 123-7.
9. RYAN C. M., ATKINS M. B., MIER J. W., GELFAND J. A., TOMPKINS R. G.: Effects of malignancy and interleukin-2 infusion on gut macromolecular permeability. *Crit. Care Med.* 1995, 23 (11), 1801-6.
10. SELBY P. J., LOPES N., MUNDY J., CROFTS M. -aj: Cyclophosphamide priming reduces intestinal damage in man following high dose melphalan chemotherapy. *Br. J. Cancer.* 1987, 55, 553-3.
11. SIBER G. R., MAYER R. J., LEVIN M. J.: Increased gastrointestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Res.*, 1980, 40, 3430-6.
12. SACHLOVÁ M.: Střevní propustnost v onkologii. *Kl. onk. č.* 1/2002, 17-21.
13. ELSH F. K., FARMERY S. M., MACLENNAN K., SHERIDAN M. B., BARCLAY G. R. et al: Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*, 1998, 42(3), 396-401.