

Tab. 1. Klasifikace závažnosti průjmů dle NCI CTCAE v5.0. (3)

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
zvýšení frekvence stolice o < 4 oproti normě; mírné zvýšení odpadů do stomie oproti normě	zvýšení frekvence stolice o 4–6 oproti normě; střední zvýšení odpadů do stomie oproti normě; limituje instrumentální ADL	zvýšení frekvence stolice o > 7 oproti normě; indikována hospitalizace; závažné zvýšení odpadů do stomie oproti normě; limitující osobní ADL	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence

ADL – aktivity denního života; osobní ADL – souvisí s péčí o sebe, např. hygiena, oblékání, koupání apod. Instrumentální ADL – činnosti prováděné v nejbližším prostředí, jako například nakupování, úklid či vaření.

Tab. 2. Incidence závažných průjmů ($G \geq 3$) u vybraných chemoterapeutických režimů (5–11)

chemoterapeutický režim	incidence průjmů G3/4 (%)
CapIRI (kapecitabin/irinotekan)	47
FOLFOXIRI (fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin/irinotekan)	11–20
irinotekan + fluorouracil + leukovorin	15
docetaxel + kapecitabin	14
FOLFIRI (fluorouracil/leukovorin/irinotekan)	14
FLOT (fluorouracil /leukovorin/oxaliplatin/docetaxel)	10
FOLFOX (fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin)	11

Klasifikace závažnosti průjmů dle NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (3) je uvedena v tabulce 1. CRD se nejčastěji rozvine při terapii obsahující fluoropyrimidiny (především fluorouracil a kapecitabin) a irinotekan. Incidence závažných průjmů (grade 3 nebo 4) se zde pohybuje mezi 5–44 % a závisí na konkrétním léčivu, cestě podání, dávkování a režimu (Tab. 2). Rozmezí frekvencí výskytu CRD se však mezi studiemi v mnohých případech významně liší (neoadjuvantní vs. adjuvantní vs. modifikované režimy, různé populace, stadia onemocnění). Dalšími cytostatiky asociovanými s průjmem (v menší míře než u výše uvedených léčiv/režimů), jsou např. taxany, pemetrexed, bortezomib a další inhibitory proteazomu nebo lenalidomid a příbuzná léčiva (ta současně mohou působit i zácpu). Kromě klasických cytostatik je CRD asociován s mnohými cílenými molekulami a/nebo monoklonálními protilátkami (4). Incidence průjmů u jednotlivých molekul jsou uvedeny v tabulce 3. Autoimunitní kolitida jako NÚ checkpoint inhibitorů je probírána v samostatné, druhé části tohoto dvoudílného článku.

Na vzniku CRD se obecně podílí tři hlavní mechanismy. Může jít o zvýšenou sekreci elektrolytů (způsobenou lumenálními sekretagogy) či redukcí absorpční kapacity (kvůli chirurgickému zákroku či poškození epitelu chemoterapií), potom hovoříme o sekrečním průjmu. Dalším možným mechanismem zvýšení obsahu osmoticky aktivních substancí ve střevě (osmotický průjem) a dále potom průjem způsobený alterovanou motilitou GIT. Přímé ischemické poškození střevní mukózy je popisováno u pacientů léčených VEGF inhibitory a autoimunitní kolitida je odpovědná za průjem u pacientů léčených checkpoint inhibitory (12).

Příklady: fluorouracil a irinotekan mohou poškodit mukózu intestina, což vede ke ztrátě epitelu a sekrečnímu průjmu (13). U přibližně 10 % pacientů léčených 5FU lze pozorovat (fluorouracilem indukovanou) sníženou expresi enzymu laktázy v kartáčovém lemu epitelu střeva, což vede k intoleranci laktózy a osmotickému průjmu (14). Akutní průjem po irinotekanu (tj. během aplikace nebo během několika hodin po vykapání

Tab. 3. Incidence průjmů u molekul cílené terapie (5)

Skupina léčiv	molekula	incidence průjmů (%)	z toho G3/4 (%)
anti-EGFR	gefitinib	26–52	1–5
	erlotinib	18–57	3–6
	afatinib	87–95	14–22
	cetuximab	13–28	4–28
	panitumumab	21	8–20
anti-HER2	lapatinib	47–75	3–14
	trastuzumab	2–63	2–6
	pertuzumab	67	5–8
anti-BRAF	vemurafenib	5–6	0
	dabrafenib	1	0
anti-MEK	kobimetinib	45–50	4
	trametinib	45–50	4
anti-EML-4/ALK	krizotinib	50–60	0
anti-VEGF	bevacizumab	20	2–7
	aflibercept (systémové podání)	58–69	13–19
TKI	imatinib	20–26	1
	pazopanib	52	4
	sunitinib	44–55	5–8
	axitinib	55	11
	sorafenib	43–55	2–8
	vandetanib	74	10
	regorafenib	34–40	5–8
	kabozantinib	64	12
anti-mTOR	lenvatinib	59	8
	everolimus	30	1–3
anti-CDK4/6	temsirolimus	27	1
	palbociclib	21–26	1–4
	ribociclib	35	1,2
anti-PARP	abemaciclib	86–90	13–20
	olaparib	11–18	0
	rukaparib	13–20	0

BRAF – kináza BRAF; CDK – cyklin-dependentní kináza; EGFR – rec. pro epidermální růstový faktor; EML4/ALK – Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4, echinodermální s mikrotubuly asociovaný protein 4/kináza anaplastického lymfomu; HER2 – rec. 2 pro humánní epidermální růstový faktor; MEK – mitogen extracelulární kináza; MAPK – mitogeny aktivovaná proteinkináza; ERK – kináza regulovaná mimobuněčným signálem, Extracellular-regulated protein kinase; mTOR – kináza mTOR (mammalian target of rapamycin, savčí cílové místo pro rapamycin); PARP – poly (ADP-ribózo) polymeráza; TKI – inhibitor tyrozin-kináz; VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor.

infuze) je zprostředkován cholinergně (tj. souvisí se zvýšenou motilitou). Reaguje na podání či premedikaci atropinem. Naproti tomu pozdní průjem po irinotekanu se zdá být multifaktoriální, s přispěním všech jmenovaných mechanismů (5). Průjem indukovaný TKI je způsoben více mechanismy. Uvažuje se o zvýšené sekreci chloridových iontů vinou dysregulace signální kaskády EGFR, poškození krypt v tlustém střevě, alteraci motility střeva a alteraci střevního mikrobiomu.