PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

KATEDRA OPTIKY

ÚČINKY LÉČBY RAKOVINY NA OKO

Bakalářská práce

VYPRACOVALA: VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Jitka Dulajová Mgr. Eliška Najmanová, Ph.D.

Obor: 5345R008 OPTOMETRIE

Studijní rok 2020/2021

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr Elišky Najmanové, Ph.D. za použití literatury uvedené na konci práce.

V Olomouci dne 5. 5. 2021

……

Jitka Dulajová

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí své bakalářské práce paní Mgr. Elišce Najmanové, Ph.D. za vstřícný, trpělivý přístup, cenné rady a čas, který mi při psaní mé práce poskytla.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektů IGA PřF UP v Olomouci s názvem "Optometrie a její aplikace", č. IGA_PrF_2019_005 a IGA_PrF_2020_008

Obsah

Úvod ... 6
1. Radioterapie ... 7
1.1 Historie radioterapie ... 7
1.2 Dělení radioterapie podle zdroje záření ... 8
1.2.1 Zevní radioterapie ... 8
1.2.2 Brachyterapie ... 9
1.3 Dávkování záření ... 10
1.4 Nežádoucí účinky ozařování ... 10
1.5 Prahové a toleranční dávky ... 11
1.6 Postradiační změny po ozáření oka nebo jeho části ... 12
1.6.1 Oční víčka ... 12
1.6.2 Spojivka ... 13
1.6.3 Slzný aparát ... 14
1.6.4 Rohovka ... 15
1.6.5 Duhovka ... 16
1.6.6 Čočka ... 17
1.6.7 Sítnice ... 18
1.6.8 Optický nerv ... 19
2. Chemoterapie ... 21
2.1 Historie chemoterapie ... 21
2.2 Nežádoucí účinky ... 22
2.3 Alkylační cytostatika ... 23
2.3.1 Busulfan ... 23
2.3.2 Karmustin ... 23
2.4 Platinová cytostatika ... 24
2.5 Antimetabolity ... 24
2.5.1 Kapecitabin ... 25
2.5.2 Cytarabin ... 25
2.5.3 Fluorouracil ... 25
2.5.4 Merkaptopurin ... 26
2.5.5 Metotrexát ... 26

2.6 Taxany 26
2.7 Vinca alkaloidy 27
2.7.1 Vinblastin 27
2.7.2 Vincristin 28
3. Cílená léčba 29
3.1 Inhibitory EGFR 29
3.2 Inhibitory PDGFR a c-Kit 30
3.3 Inhibitory BRAF 30
3.4 Inhibitory MEK 30
3.5 Inhibitory VEGFR 30
Závěr 31

Úvod

Nádorové onemocnění je v České republice průměrně druhou nejčastější příčinou smrti. Přestože statistiky posledních let uvádí drobný pokles, z dlouhodobého hlediska počet nově diagnostikovaných onkologických pacientů stoupá. Dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR bylo za rok 2018 nově diagnostikováno 87 631 nádorových onemocnění. Roční úmrtnost se stabilně pohybuje kolem 250 úmrtí na 100 000 obyvatel. V české populaci je nádorové onemocnění diagnostikováno průměrně 1,2krát více u mužů než u žen. [56]

Mezi možnosti léčby nádorových onemocnění patří chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, cílená léčba či hormonální léčba. Velice často dochází ke kombinaci jednotlivých léčebných metod a tím zvýšené úspěšnosti léčby.

Tato bakalářská práce je rozdělena do 3 kapitol, ve kterých je popsán vliv radioterapeutické, chemoterapeutické a cílené léčby nádorových onemocnění na oko, oční okolí, zrakový nerv či kvalitu vidění. V každé kapitole je stručný popis dané léčebné metody a poté podrobnější popis jejich účinků na oko.

Je všeobecně známo, že léčba nádorového onemocnění, především radioterapie a chemoterapie, účinkuje i na zdravé tkáně. Mezi ty nejznámější nežádoucí účinky patří vypadání vlasů, řas a obočí po chemoterapeutické léčbě či podráždění kůže po léčbě radioterapeutické.

Cílem této práce je analyzovat dostupné zdroje v češtině i angličtině. Poté na základě této analýzy zjistit podrobnější informace a zpracovat přehled o potencionálních nežádoucích účincích ozařování, chemoterapie a cílené léčby na zrakový systém člověka.

1. Radioterapie

Radioterapie je vedle chemoterapie a chirurgického zákroku jedna ze základních metod léčby zhoubných nádorů. Radioterpie při své léčbě využívá ionizujícího záření, které zapříčiní poruchu dělení nebo smrt nádorové buňky. Jednotka dávky záření se nazývá Gray. 1 Gy (1 J/kg) je absorbovaná energie záření na 1 kg. [1]

1.1 Historie radioterapie

Důležitým mezníkem bylo objevení paprsků X (rentgenového záření) v roce 1896 Wilhelmem Conradem Röntgenem. Dalším významným krokem byl v témže roce objev přirozené radioaktivity a o dva roky později objev radioaktivních prvků radia a polonia. Za prvního amerického radiologa je považován Francis Williams, který publikoval učebnici rentgenologie, ve které mimo jiné píše o vyléčení pacienta s nádorem na dolním rtu díky paprskům X. Roku 1906 Francouzští lékaři dokázali, že citlivost tkáně k ozařování je přímo úměrná reprodukční aktivitě a nepřímo úměrná diferenciaci buněk. To znamená, že na záření nejcitlivěji reagují buňky, které se rychleji dělí, nebo jsou méně diferencované. Tomuto se říká zákon Bergonie a Tribondeau, který je udáván za historický počátek oboru radiobiologie. Radiobiologie se věnuje působení ionizujícího záření na tkáně a je pro radiologickou léčbu velice důležitá.[3] [4]

Radioterapie v Čechách

Radioaktivita se u nás začala využívat v lázeňských terapiích. První lázně vznikly roku 1906 v Jáchymově. Voda z jáchymovských dolů obsahovala radon, léčilo se hlavně radioaktivními koupelemi a inhalacemi.

Spolek pro zřízení a vydržování sanatoria pro nemocné zhoubnými novotvary, zvláště rakovinou, vznikl v roce 1905 a jeho vznik odstartoval organizovanou léčbu nádorů v Čechách. Spolek byl během 20. století několikrát přejmenován a upraven. Jeho základním úkolem bylo získávat peníze na podporu léčby nemocných a výzkum.

Při Vinohradské nemocnici byl vybudován státní radiumterapeutický ústav po roce 1918. V roce 1925 byla za podpory spolku otevřena první bioptická stanice, která byla v té době důležitá pro moderní onkologickou histologii. O dva roky později spolek podporuje vznik Jedličkova Dispenzáře pro léčbu nádorů.

První onkologický ústav, Dům útěchy, nynější Masarykův onkologický ústav, začal fungovat v Brně roku 1935. V roce 1936 byl dostavěn radiační ústav v Praze na

Bulovce. [2] [3] [4] V 80. letech došlo k velkému pokroku v zobrazovacích metodách a výpočetní technice, které zahrnovalo přesnější lokalizaci nádoru a 2D plánování. V 90. letech se začalo plánovat ozařování ve 3D, což vedlo ke zvýšení efektivity a snížení nežádoucích účinků. [5]

1.2 Dělení radioterapie podle zdroje záření

Podle polohy zdroje záření se radioterapie dělí na zevní radioterpii a brachyradioterapii. Jak sám název napovídá, při zevní radioterapii je zdroj umístěn mimo tělo pacienta, obvykle 80 – 100 cm od těla. U brachyradioterapie je zdroj záření umístěn přímo do orgánu nebo tkáně s nádorem, případně co nejblíže lůžku nádoru. Obě metody se mohou používat zvlášť nebo kombinovaně. [1]

1.2.1 Zevní radioterapie

K zevnímu ozařování pacienta se používá lineární urychlovač, zobrazen na obrázku 1, který umožňuje vznik vysokoenergetického záření. Záření tak proniká i k hlouběji rostoucím nádorům a nabízí menší poškození okolní tkáně.

Pro vylepšení radioterapie se do lineárních urychlovačů přidávají zobrazovací systémy. Tyto systémy pomáhají zjišťovat a korigovat chyby, které mohou vznikat během ozařování. Obrazem řízená radioterapie (IGRT – Imagine Guided Radiotherapy) je radioterapie při níž jsou pořizovány 2D nebo 3D snímky ozařovaného místa pro kontrolu se snímky, podle nichž byla plánována léčba. Mezi frakcemi mohou vznikat odchylky například kvůli změněné poloze pacienta, otoku ozařovaného místa nebo úbytku váhy. V průběhu frakce mohou být odchylky ozařování zapříčiněny dýcháním pacienta či pohybem orgánů. [6]

Postup léčby zevní radioterapie

Pacient indikován k léčbě radioterapií je nejprve přichystán na ozařovacím simulátoru. Při simulaci jsou vybrány ozařovací pomůcky, jako například podložky pod nohy či fixační maska, kterou můžeme vidět na obrázku 2. Ozařovací pomůcky jsou nedílnou součástí pro zachování stabilní a opakovatelné polohy pacienta. Po simulaci je pacient odeslán na plánovací CT nebo magnetickou rezonanci. Následně je dle výsledků vyšetření vytvořen ve spolupráci lékařů a radiologických fyziků ozařovací plán, na jehož základě je zahájena radioterapeutická léčba. [6]

OBRÁZEK 1 – LINEÁRNÍ URYCHLOVAČ [57]

OBRÁZEK 2 – PACIENT FIXOVÁN MASKOU [58]

1.2.2 Brachyterapie

Brachyterapie je metoda radioterapie, u které je zdroj záření zaváděn přímo do nádoru nebo lůžka nádoru pacienta. Dělíme ji na čtyři základní skupiny – muláže, intersticiální, intraluminární a intrakaviární brachyterapie. Při muláží je zdroj záření umístěn na povrchu těla, například na kožním nádoru. Intersticiální brachyterapie znamená zavedení zdroje záření do těla pacienta nejčastěji pomocí jehel, jako je vidět na obrázku 3. Při intraluminární brachyterapii je zdroj záření zaváděn do dutých orgánů, například při nádorech jícnu, plic a dalších. Intrakavitární brachyterapie je použita při gynekologických nádorech. Některé aplikace zdrojů záření jsou bolestivé a provádí se v celkové anestezii pacienta.

Při brachyterapii je používaná tzv. afterloadingová metoda. Aplikátory, které jsou umístěny v nádoru nebo jeho lůžku jsou napojeny na přístroj, ve kterém je zdroj záření. Personál po připravení pacienta opustí místnost a zahájí ozařování. Pacient je po celou

dobu sledován kamerami, popřípadě je napojen na přístroje sledující jeho životní funkce. Brachyterapeuticky se také mohou řešit některé nádory oka, například uveální melanom. [6]

OBRÁZEK 3 – BRACHETAPIE RTU [59]

1.3 Dávkování záření

Kompletní dávka záření je rozvržena do menších frakcí. Frakcionace pomáhá k obnově a náhradě zdravých tkání. Nádorové buňky a tkáně nemají tak velkou schopnost regenerace jako buňky zdravé. Rozdělením na dávky je dosaženo maximálního efektu na nádorovou tkáň a minimálního na tkáň zdravou. Zjištěná ideální dávka na frakci je 2 Gy, 1krát denně, 5krát v týdnu do celkové dávky 60 – 70 Gy.

Hypofrakcionalizace je snížení počtu frakcí za týden. Hyperfrakcionalizace je zvýšení počtu frakcí na den. Dávka na frakci bývá nižší. Používá se u rychle rostoucích nádorů, často v oblasti hlavy a krku. Vzhledem k vyšší dávce bývají častější i akutní reakce zdravých tkání. [1]

1.4 Nežádoucí účinky ozařování

Přes veškerou modernizaci a zdokonalování radioterapie působí záření také na zdravé tkáně. Systémové příznaky se vyskytují při ozařování větších objemů. Celkové příznaky jsou závislé na absorbované dávce. Nejčastěji jde o nechuť k jídlu, nevolnost, zvracení nebo psychické změny. Lokální změny se nacházejí v místě ozařování. Dělí se na akutní, pozdní a velmi pozdní. V cizojazyčné literatuře pouze na akutní a pozdní.

Akutní nežádoucí účinky se objevují už v průběhu do 3 měsíců od ukončení ozařování. Markantnější jsou při současné chemoterapii. Akutní nežádoucí účinky jsou léčitelné. Nejvíce se vyskytují u rychle se obnovujících tkání.

Pozdní nežádoucí účinky přijdou až po ukončení radioterapie po třech a více měsících. Nejvíce se projevují ve tkáních s málo obnovitelnými buňkami (nervová tkáň, cévy, srdce atd.). Pozdní změny nejsou zvratné, mohou vznikat postupně nebo akutně. Často jim akutní nežádoucí účinky předcházejí. Pozdní nežádoucí účinky závisí na výši jednotlivé dávky na frakci. Mezi příklady patří katarakta, keratitida či poškození sítnice. Velmi pozdní nežádoucí účinky se vyskytují po několika letech od ukončení radioterapie díky mutacím způsobeným terapií. Nejčastěji jsou to sekundární nádory. [1] [7]

1.5 Prahové a toleranční dávky

Velmi pozdní změny nemají prahovou dávku, tím jsou odlišné od akutních a pozdních změn. Podle prahové dávky se zjišťuje pravděpodobnost zasažení zdravých tkání. Na základě pozorování byly určeny toleranční dávky stanovující riziko závažných chronických změn po ozáření. Minimální toleranční dávka označovaná T5/5, nezapříčiní více než 5 % závažných komplikací od počátku léčby do 5let po ukončení. Maximální toleranční dávka TD50/5 vyvolá u 50 % léčených závažné komplikace do 5 let od ukončení léčby.

Rebound phenomen, tzv. návratný fenomén, je problém, který se často objevuje při kombinaci radioterapie a chemoterapie. Značí stav, kdy postradiační reakce nastanou až po podání cytostatik.

Zvolené frakcionační schéma je významným faktorem ovlivňujícím nežádoucí účinky radioterapie. Výše jednotlivé frakce ovlivňuje pozdní změny, kdežto akutní změny jsou citlivé na délku trvání radioterapie. Jsou vyšší u hyperfrakcionačních režimů. Mezi další faktory patří objem ozářené zdravé tkáně nebo věk a citlivost pacienta či přítomnost dalších onemocnění. [1]

1.6 Postradiační změny po ozáření oka nebo jeho části

1.6.1 Oční víčka

Běžným akutním nežádoucím účinkem po podání konvenční radioterapie (tedy při ozáření konstantní intenzitou v celé ploše svazku), kdy je podáno 1,5 – 2 Gy na frakci při celkové dávce 20 Gy je ztráta řas. Řasy napomáhají zahájit mrkací reflex, slouží také jako zachytávač prachu a nečistot. Jejich ztráta může vést k podráždění spojivky a rohovky.

Oční víčka, podobně jako kůže na jiných částech těla, jsou vysoce radiosenzitivní. Riziko kožní reakce je vyšší u mužů a zvyšuje se s rostoucím věkem a dobou strávenou na slunci po podání radioterapeutické dávky. Vyšší dávky (celkově více než 50 Gy) mohou vést ke kožním reakcím, které se zahojí jizvami.

Další akutní změnou může být syndrom suchého oka, který vzniká poškozením Meibomských žlázek, slzné žlázy nebo kombinací obou. Dysfunkce Meibomských žlázek způsobuje nedostatečnou lipidovou vrstvu slzného filmu, což v mnoha případech vede k vysychání rohovky. Pravděpodobnost následné obnovy funkce je nepřímo úměrná na dávku ozařování. Poškození funkce Meimbomských žlázek můžeme částečně kompenzovat umělými slzami.

Jako pozdní nežádoucí účinek se mohou objevit rozšířené drobné kapiláry, které jsou viditelné na kůži nebo depigmentace kůže. Při celkových vysokých dávkách může dojít k fibróze či klinicky významným deformacím víčka způsobujícím nadměrné slzení, entropium či ektropium, které je vidět na obrázku 4. Ektropium a entropium lze léčit chirurgickým zákrokem.

Dalším pozdním efektem se objevuje opětovný nárůst řas, který může způsobovat trichiázu (stočení řas dovnitř oka) nebo distichiázu (nárůst 2. řady řas), které vedou k podráždění a bolestem oka. Také může dojít k oděrkám rohovky, dokonce k vředu na rohovce.

Trichiáza a distichiáza jsou řešeny několika způsoby. Epilací, po níž ale dochází často k opětovnému nárustu nebo elektrolýzou, která může způsobit jizvení. Dále kryptoterapií, u které je riziko nekrózy kůže, poškození Meibomských žlázek a depigmentace kůže nebo argonovou laserovou ablací, která je nákladná a časově

náročná. Všechny zásahy (včetně biopsie pro podezření recidivy) mohou být pro silně ozářená víčka traumatizující a způsobit nekrózu.

K pozdním nežádoucím účinkům na očních víčkách patří také keratinizace oční spojivky. Potíže způsobuje obzvláště na horním víčku, kde může vést k poškození rohovky. Pozdní nežádoucí účinky radioterapie jsou relativně málo časté, ale mohou skrýt nebo naopak napodobit recidivující malignitu.

Pro zmírnění vedlejších účinků ozáření je důležité udržovat víčko v čistotě. Hojení také napomáhá použití vhodných obvazů pro vlhkou formu hojení či kortikosteroidní krém. Novější terapie používají radiofrekvenční ablaci řas a rubínový laser, který se jeví jako zatím nejlepší léčba trichiázy [8]

OBRÁZEK 4 – EKTROPIUM PO OZAŘOVÁNÍ ORBITÁLNÍHO LYMFOMU [60]

1.6.2 Spojivka

Častou akutní změnou je překrvení spojivky, slzení a oční nepohodlí. Akutní konjunktivitida je běžná při dávce větší než 30 Gy a bývá pozorována u 46 % pacientů léčených s očním lymfomem, kteří dostali průměrnou dávku 27 Gy. Mohou se objevit také bakteriální nebo virové záněty spojivek, které jsou obvykle více bolestivé a déle se hojící než u oka nezasaženého zářením. Lékař by se měl vyvarovat podání lokálních antibiotik, pokud to není nutné, z důvodu možného zhoršení překrvení spojivek. Virová infekce je léčená umělými slzami a antivirotiky.

Jako pozdní nežádoucí účinek se objevuje rozšíření drobných spojivkových kapilár. Zřídka se může vyskytnout podspojivkové krvácení, které ovšem neohrožuje vidění.

Při podání vyšších dávek než 50 Gy, byly hlášeny změny buněk výstelkového epitelu, chronická konjunktivitida nebo keratinizace spojivky, která při výskytu na horním víčku může způsobit oděrky na rohovce.U dávek vyšších než 60 Gy dochází u některých k trvalému zjizvení spojivky, které zapříčiňuje přilnutí oční spojivky na bulbární spojivku (obrázek 4). Toto přilnutí omezuje pohyb oka. Nově se úspěšně používá transplantace amniotické membrány k opravě defektů spojivky po resekci spojivkového poškození nebo přilnutí oční spojivky víčka na bulbární spojivku [8]

OBRÁZEK 5 – PŘILNUTÍ SPOJIVKY VÍČKA NA BULBÁRNÍ SPOJIVKU [61]

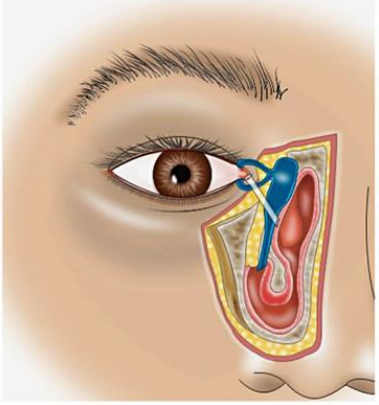
1.6.3 Slzný aparát

Častým akutním nežádoucím účinkem je suchost oka, vzniklá poškozením Meibomských žláz nebo slznou žlázou. Pacient by se měl vyvarovat nošení kontaktních čoček, které by mohly suchost oka zhoršovat.

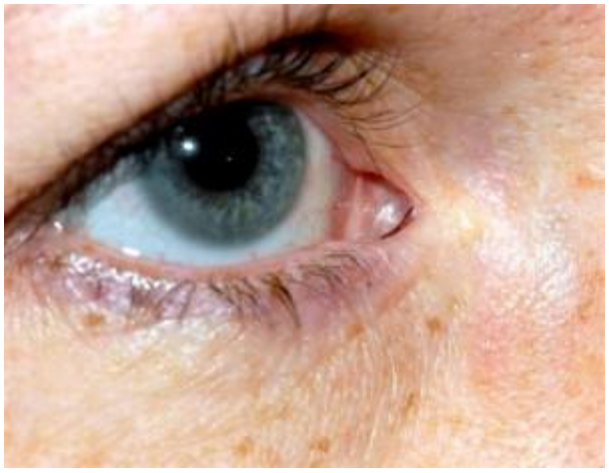
Při středně velké dávce záření (30 – 45 Gy) se jako pozdní nežádoucí účinek syndrom suchého oka objevuje až po 4 – 11 letech, mezitím co dávka vyšší než 57 Gy způsobuje suché oko, neovaskularizaci a zakalení rohovky již po 9 - 10 měsících. Ozáření dávkou vyšší než 60 Gy může vést k trvalé ztrátě sekrece slz. Pacienti s těžkým postižením funkce slzné žlázy trpí nadměrným slzením, začervenáním oka, pocitem cizího tělíska v oku, rozmazaným viděním a fotofobií.

Při orbitálním ozáření dávkou menší než 30 Gy je velmi nízké riziko výskytu syndromu suchého oka, toto riziko prudce stoupá kolem hodnoty 40 Gy a při podání dávky vyšší než 57 Gy je výskyt syndromu suchého oka 100%.

Dávka vyšší než 65 Gy často způsobuje patologické zúžení a zhoršení průchodu slzných bodů a slzovodu. Na obrázcích 6 a 7 je vidět částečné vyřešení tohoto problému zavedením trubičky, která spojuje vnitřní koutek se slzovodem



OBRÁZEK 6 – NÁKRES ZAVEDENÍ TRUBIČKY [62]



OBRÁZEK 7 – ZAVEDENÁ TRUBIČKA [63]

Jako preventivní opatření se používá stínění slzného aparátu během ozařování, které by se mělo použít vždy, pokud neomezuje ozáření tumoru. Zastínění přídatných orgánů, i pokud je hlavní slzná žláza ozařována, může snížit škodlivost záření.

Léčba syndromu suchého oka, vzniklého jako důsledek ozařování, zahrnuje lokální oční masti, autonomní sérum z krve pacienta či speciální brýle vytvořené pro léčbu suchého oka. Pacienti by se měli vyvarovat nošení kontaktních čoček. Keratoplastika v případě závažného poškození rohovky je riziková z důvodu horšího hojení a sklonu k nekróze tkání. [8]

1.6.4 Rohovka

Ve většině případů je rohovka poškozená v důsledku syndromu suchého oka. Po podání dávky 30 – 50 Gy jsou projevem akutní toxicity bodové eroze epitelu, které se většinou zahojí v rámci týdnů až měsíců. Erozi epitelu pomáhají léčit oční masti. U pacientů s trvalými epitelovými defekty se používá transplantace amniové membrány pro podporu hojení. Její použití je neefektivní u pacientů se ztenčeným stromatem nebo hrozící perforací rohovky. Při podání dávky 40 – 50 Gy může důsledkem porušení epitelu nebo dysfunkcí endotelu dojít k otoku rohovky, který může, ale nemusí být přechodný. Jeho závažnost závisí na časovém vývoji otoku a jeho velikosti. Pacienti si stěžují na světloplachost, pocit cizího tělíska v oku, slzení, bolest, halo efekty a zhoršené vidění. Pro léčbu otoku rohovky se mohou použít terapeutické bandážní

kontaktní čočky, které jsou ovšem v mnoha případech hůře snášeny z důvodu syndromu suchého oka pacienta. Další léčbou nepřechodného otoku rohovky je penetrující keratoplastika.

V důsledku poškození epitelu nebo stromatu rohovky, může dojít k vředu na rohovce. Vřed způsobuje bolest oka, začervenání, slzení, fotofobii, zhoršené vidění a výtoky. Při koexistenci vředu a syndromu suchého oka může dojít ke ztrátě zraku důsledkem zjizvení nebo perforace rohovky.

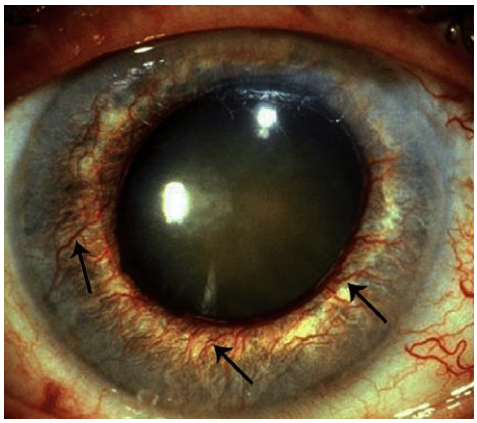
Jako pozdní nežádoucí účinek je zaznamenáno přerůstání spojivkové tkáně přes rohovku. Rohovkovou toxicitu lze snížit pečlivým plánováním radioterapie pro minimalizaci ozáření rohovky a použitím ochranných očních štítů. [8]

1.6.5 Duhovka

Akutní nežádoucí účinky se u duhovky vyskytují velmi vzácně. Avšak při ozáření vyšší dávkou než 10 Gy se může vyskytnout iritida.

Duhovka je relativně radiosenzitivní a objevují se na ní spíše pozdní nežádoucí účinky záření. Po hypofrakcionaci celkové dávky 30 – 40 Gy, nebo po podání dávky vyšší než 70 Gy konvenčně, byla u pacientů pozorována těžká přetrvávající iritida. Pacienti se zánětem duhovky trpí bolestí, začervenáním oka a rozmazaným viděním. Jednostranná uveitida může být známkou malignity, jako například uveální melanom, retinoblastom, choroidální metastázy nebo akutní myeloidní metastázy. Primární léčbou pro iritidu jsou lokálně podané steroidy a cykloplegické kapky. Steroidy mohou zvýšit nitrooční tlak, proto je nutná jeho pravidelná kontrola.

Neovaskulární glaukom, který můžeme vidět na obrázku 8, je sekundární typ glaukomu, kdy dojde k uzavření rohovkovoduhovkového úhlu novotvořenými cévami. Vyskytuje se zhruba u 20 % léčených radioterapií. Pacienti mívají veliké oční bolesti, bolesti hlavy, fotofobii, zhoršené vidění a začervenání očí. Neovaskularizace duhovky a rohovkovoduhovkového úhlu, které vedou k neovaskulárnímu glaukomu, jsou téměř vždy ischemické povahy po uzávěru centrální retinální arterie. Novotvořené cévy začnou prorůstat zadní plochou duhovky a blokují tok nitrooční tekutiny. Vyšší riziko poškození krevního zásobení a vzniku neovaskularizačního glaukomu je u diabetiků, proto jsou u diabetiků nutné častější oftalmologické kontroly.



OBRÁZEK 8 – NEOVASKULÁRNÍ GLAUKOM [8]

Laserová panretinální fotokoagulace nebo periferní kryoterapie jsou často účinné pro regresi nových duhovkových cév a jako prevence progresu glaukomu. Sekundární glaukom bývá neústupný po podání farmak, v mnoha případech je tedy nutné přistoupit k chirurgickému zákroku. Další možností je anti-VEGF léčba, kdy se injekčně do sklivce podá léčivá látka, která pomáhá tlumit růst a prosakování nových cév oka.
[8] [9]

1.6.6 Čočka

Akutní nežádoucí účinky u čočky nejsou zaznamenány. Nejčastější pozdní nežádoucí účinek je katarakta způsobená poškozením epitelových buněk čočky a jejich kompenzovaným mitotickým dělením. Dále záření působí na cytoplazmu, narušuje membránové kanály, proteinové příčné vazby a iontové pumpy. Větší riziko vzniku katarakty je u mužů, po brachyterapii nebo použití vysokoenergetických elektronů.
Katarakta se může objevit i po nízkých dávkách jedné frakce (2 Gy), ale v takových případech většinou nemá zakalení čočky vliv na zrak.
Kdy se katarakta objeví, závisí na dávce záření. Pokud byl pacient ozářen dávkou 2,5 – 6,5 Gy může se katarakta objevit až za 8 let s 33% šancí, že bude progresivní. Po dávce 6,51 – 11,5 Gy se může katarakta projevit během 4 let s 66% rizikem progresivní katarakty. Je důležité rozlišovat lehkou neprogresivní kataraktu, která způsobuje jenom malé zhoršení zraku, a progresivní kataraktu, která může způsobit až ztrátu zraku.
Zpočátku je katarakta asymptomatická, s postupem času může pacient pozorovat zhoršení zraku, sníženou kontrastní citlivost či monokulární diplopii. Neléčená

katarakta u dětí může způsobit amblyopii. Zvýšené riziko katarakty je spojeno se zvýšením velikosti frakce nebo zkracováním celkové doby léčby.

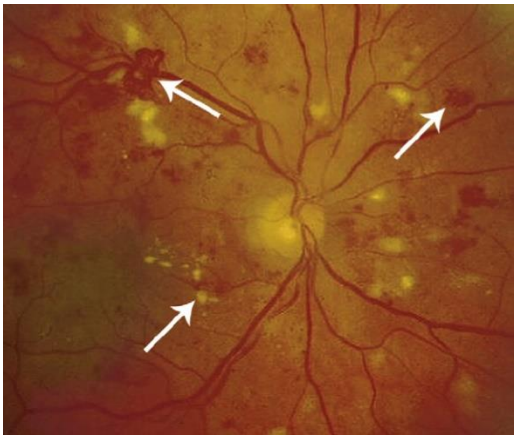
Riziko katarakty je sníženo použitím ochranných očních štítů či podáním luteinu nebo zeaxantinu. Ve studiích bylo prokázáno zpomalení progrese katarakty u krys a potkanů při podání Resveratrolu. Předpokládá se, že by tato látka mohla mít stejný vliv i na člověka.

Zpočátku může být vidění zlepšeno korekcí, hlavním řešením katarakty je chirurgický zákrok, při němž se implantuje umělá nitrooční čočka. Úspěšnost zákroku je stejně vysoká jako u běžné operace katarakty. Před operací by měla být zvážena pravděpodobnost zlepšení zraku, hlavně u osob, které mají ozařováním poškozenou sítnici nebo optickou neuropatii. [8]

1.6.7 Sítnice

Akutní nežádoucí účinky nejsou u sítnice hlášeny. Pozdním nežádoucím účinkem je radiační retinopatie, která je charakteristická svou pomalou progresí. Dochází k poškození drobnějších cév s částečným poškozením endotelových buněk kapilár a poškození buněk nacházejících se v centrálním nervovém systému. Klinické příznaky zahrnují mikroaneurysmata, rozšířené drobné kapiláry, exudáty, vatovitá ložiska či neovaskularizaci. Příznaky jsou velice podobné jako u diabetické, hypertonické nebo leukemické retinopatii. Dalšími komplikacemi jsou krvácení do sklivce, odchlípení sítnice a makulární edém. Pacienti si stěžují na vidění částečně průsvitných létavých objektů (létající mušky), zkreslení obrazu či sníženou zrakovou ostrost. Zrakové potíže závisí na závažnosti a místě poškození sítnice. Nežádoucí účinky se obvykle objeví za 6 měsíců až 3 roky. Byly ovšem zaznamenány případy, kdy došlo k poškození sítnice i více než 15 let po ozařování. Při vyšších dávkách se může doba projevení nežádoucích účinků naopak zkrátit. Přestože jsou hlášeny případy, kdy došlo k poškození sítnice při nízkých dávkách kolem 11 Gy, obvykle je práh dávky pro poškození sítnice mezi 30 a 35 Gy. Toleranční dávka, která do 5let od ozařování způsobila nežádoucí účinky u 5 % pacientů je 45 – 50 Gy. Ovšem dávka, která způsobila do 5let nežádoucí účinky u více než 50 % pacientů byla již 50 Gy. Riziko poškození sítnice ozařováním je vyšší u současného výskytu diabetické retinopatie, vysokého krevního tlaku, chemoterapeutické léčby a těhotenství.

Riziko retinopatie může minimalizovat snížení plné dávky a ozáření co nejmenšího objemu sítnice. Používá se anti-VEGF léčba a fotokoagulace sítnice pro snížení edému. Krvácení do sklivce a odchlípení sítnice se řeší operativně. Na obrázku 9 můžeme vidět retinopatii po ozáření. [8]



OBRÁZEK 9 RETINOPATIE – KRVÁCENÍ, EXUDÁTY, TVORBA VEDLEJŠÍCH CÉV [8]

1.6.8 Optický nerv

Po ozařování nedochází u optického nervu k akutním nežádoucím účinkům. Pozdním nežádoucím účinkem je optická neuropatie, která se může objevit až roky po ozařování. Typicky se jeví náhlou jednostrannou nebo oboustrannou ztrátou zraku. Nežádoucí účinky jsou stejné pro ozařování jak oka a jeho okolí, tak ozařování hlavy a krku. Může dojít k přímému poškození optického nervu nebo k poškození jeho krevního zásobení. K poruše přední zrakové dráhy (po corpus geniculatum laterale) dochází po ozařování orbitálních, choroidálních a sítnicových nádorů, zatímco k poškození zadní zrakové dráhy dochází obvykle po ozařování vedlejších nosních dutin a nitrolebečních nádorů. Během několika týdnů po ozáření dochází k reverzibilním zánětům očního nervu a poškození cévních stěn. V rámci měsíců až let dochází k nezvratným cévním poškozením, které zapříčiní nevratné poškození nervu. [10]

Riziko optické neuropatie se zvyšuje s věkem. Latentní doba se zkracuje u pacientů léčených brachyterapií a pacientů s nádorem hypofýzy. Dle novějších poznatků souvisí změny na optickém nervu s velikostí frakcí. U pacientů mladších 70let, při podání dávky menší než 59 Gy, nebyl v této studii hlášen žádný případ optické neuropatie. Nárůst pacientů s nežádoucími účinky je po podání celkové dávky 60 Gy. Při podání maximální dávky větší než 64 Gy, kdy bylo 25 % optického nervu ozářeno dávkou

vyšší než 60 Gy, došlo u pacientů ke středně těžkým až těžkým nežádoucím účinkům.[11]

Vyšetření pacienta po ozařování v oblasti hlavy a krku by mělo zahrnovat pečlivé oftalmologické vyšetření zrakové ostrosti, barevného vidění, zorného pole, zornicových reakcí a očního pozadí. Pokud dojde k jednostrannému poškození zrakového nervu, bude přítomen relativní pupilární defekt (špatná zornicová reakce). Poškození chiasmu se projeví temporálními výpadky zorného pole. Defekty optického traktu způsobí homonymní hemianopsii. Při postižení přední zrakové dráhy může oftalmolog pozorovat bledý optický disk či jeho edém.

Příznaky jsou pro pacienta obvykle bezbolestné. Na počátku jde o zhoršení zrakové ostrosti či ztrátu barevného vidění, tyto příznaky mohou rychle přejít k výpadkům zorného pole až ztrátě zraku. [8]

Slibná je pro optickou neuropatii anti-VEGF léčba. Prognóza je u pacientů ve většině případů nepříznivá, proto by se mělo dbát na preventivní opatření jako například pečlivé zvážení podané dávky záření a její snížení na nejnižší, ale přesto efektivní dávku. [10]

2. Chemoterapie

Chemoterapie je jedním ze způsobů léčby zhoubného nádoru pomocí léků – cytostatik. Základem jejich působení je zásah do buněčného cyklu, aby se nádorové buňky nemohly rozmnožovat. Působí bohužel i na buňky zdravých tkání a tím zapříčiňují časté nežádoucí účinky. Pacientovi se cytostatika podávají samostatně nebo v kombinaci s radioterapií či chirurgickým zákrokem. [12] [13]

Konkomitantní chemoterapie neboli kombinace radioterapie a chemoterapie má lepší výsledky v léčbě, ale bohužel také častější nežádoucí účinky, které je potřeba potlačovat podpůrnou léčbou. Chemoterapie je systémová léčba, snižuje riziko návratu nádoru, zmenšuje nádor před radioterapií nebo chirurgickým zákrokem. Mezi důležitou úlohu chemoterapie patří i paliativní záměr. [12]

2.1 Historie chemoterapie

Ačkoli jsou dochované zmínky o použití chemických látek pro léčbu nádorů již z období před naším letopočtem, soustavné úsilí o potlačení proliferujících nádorů se projevilo až roku 1860 při úspěšné léčbě kožní papilomatózy a o 5 let později chronické myeloidní leukémie.

Důležitým přelomem byl objev yperitu a jeho použití ve 2. světové válce, kdy se zkoumáním námořníků zasažených tímto bojovým plynem zjistilo, že došlo k poklesu lymfoidních a myeloidních buněk. Na základě tohoto poznatku se vyvíjeli méně jedovaté dusíkaté yperity a jejich analoga.

Roku 1955 byl v USA zahájen program na soustavný screening nových léků. Postupně se přijímali a uznávali nová léčiva. Následovalo odhalení důležitosti kyseliny listové v metabolismu DNA a tím vznik prvních antimetabolitů. Mezi nejznámější patří 5–fluorouracil, který se používá do dnes. Mezi novější antimetabolity patří pemetrexed, který se užívá od roku 2004.

V 60.letech bylo popsáno 30 alkaloidů z rostliny Catharanthus roseus, z nichž u 4 byla dokázána protinádorová aktivita, což dalo základy nové skupině protinádorových léčiv.

Roku 1964 se rozpoznala cytotoxicita taxanu. Byl získáván z kůry stromu. Po testování a klinických studiích proběhla registrace léku na rakovinu ovárií až v roce 1992.V dnešní době jsou léky skupiny taxanů vyráběny chemicky.

V roce 1966 byla objevena další cytostatická látka, kamptotecin, pro nežádoucí účinky během klinických studií byl však schválen jeho derivát na léčbu gynekologických nádorů až o 30 let později.

Platinová cytostatika, jako další skupina, byla objevena také v 60.letech minulého století. Při pozorování okolí platinové elektrody v živé půdě s bakterií Escherichia coli byla zjištěna inhibice růstu této bakterie. Cisplatina, jako zástupce platinových cytostatik, je i v dnešní době často používána.

Publikace práce roku 1965 dokazuje úspěšnost kombinace cytostatik u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií. Samostatně byla v témže roce provedena léčba kombinací cytostatik a radioterapie u léčby Hodgkinových lymfomů. Na výzkumu cytostatistických látek se stále pracuje. [7]

2.2 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek je reakce na léčivý přípravek, která je nepříznivá a neplánovaná. Mezi závažné nežádoucí účinky patří smrt, ohrožení života, stav vyžadující hospitalizaci pacienta či prodloužení doby hospitalizace, nebo také pokud je následkem trvalá či zásadní újma na zdraví. K závažným nežádoucím účinkům patří i to, pokud dojde ke vrozené vadě potomka.

U léčiv může dojít také k neočekávaným nežádoucím účinkům, u kterých jejich průběh neodpovídá poskytnutým informacím. Pokud se u pacienta objeví nežádoucí účinek, který není zapsán v souboru údajů o přípravku, hlásí se státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Nahlásit ho může sám pacient. Klasifikace nežádoucích účinků je uvedena v tabulce níže. [15]

Nežádoucí účinky	Četnost
Velmi časté	Více než 1 z 10 pacientů
Časté	Více než 1 ze 100 pacientů
Méně časté	Více než 1 z 1 000 pacientů
Vzácné	Více než 1 z 10 000 pacientů
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

TABULKA 1KLASIFIKACE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ [15]

2.3 Alkylační cytostatika

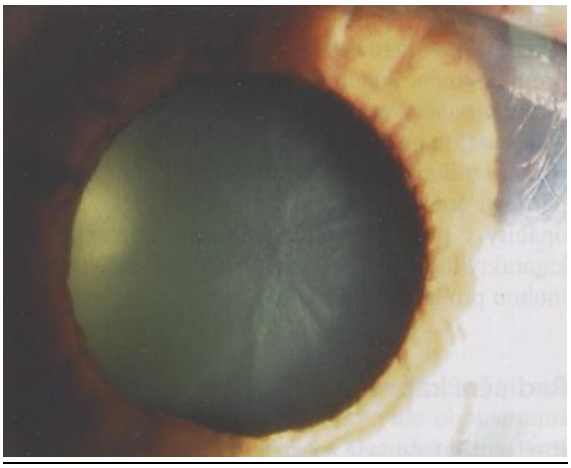
Alkylačními cytostatiky je inhibována S-fáze buněčného cyklu. Jsou to látky, které chemicky reagují s kyselinou deoxyribonukleovou. Na základě této reakce nedochází ke správné replikaci DNA a genetický kód molekuly je nečitelný. Nečitelnost genetického kódu zapříčiní nemožnost syntetizace látek potřebných k životu buňky a nemožnost DNA kopírovat při buněčném dělení. [16] [17]

2.3.1 Busulfan

Busulfan patří mezi alkylační cytostatika. Používá se k léčbě chronické myeloidní leukémie, pravé polycytémie, primární trombocytémie či myelofibrózy. Busulfan se užívá také před transplantací kmenových krvetvorných buněk. Lék je podáván formou potahovaných tablet ústně či nitrožilní infuzí.

Velmi častým nežádoucím účinkem je zežloutnutí očního bělma. Mezi jeho vzácné nežádoucí účinky patří katarakta, zejména subkapsulární, ztenčení rohovky, což zapříčiňuje rozmazané vidění. Subkapsulární kataraktu můžeme vidět na obrázku 10.

Po uvedení perorálního busulfanu na trh byly nahlášeny i poruchy čočky. Busulfan je kontraindikován u těhotných žen, proto nejsou dostatečné studie na vliv busulfanu na plod. U březích hlodavců ovšem způsobuje busulfan změny plodu. Při zaměření na oko se jedná hlavně o mikroftalmus a degeneraci sítnice. Busulfan může zhoršovat nebo dokonce zapříčiňovat syndrom suchého oka. [18] [19] [20] [21]



OBRÁZEK 10 – PŘEDNÍ SUBKAPSULÁRNÍ KATARAKTA [64]

2.3.2 Karmustin

Karmustin patří do skupiny alkylačních cytostatik. Je používán především k paliativní léčbě, ať už samostatně nebo je součástí kombinace s jinými protinádorovými látkami.

Používá se k terapii např. nádoru mozku, lymfatických uzlin či maligního melanomu. Konkrétní lék Carmustine Tillomed je podáván nitrožilně. Mezi jeho velmi časté nežádoucí účinky patří přechodné zarudnutí oka, rozostřené vidění, zánět duhovky či očního nervu a také krvácení do sítnice. Dalšími nežádoucími účinky jsou otok a zánětlivé prosáknutí bulbární spojivky, sekundární glaukom, zúžení sítnicových arterií. [18] [22] [23]

2.4 Platinová cytostatika

Jsou chemické látky obsahující platinu. Jejich princip je podobný jako u alkylačních cytostatik. Reagují s DNA a zapříčiní její štěpení, popřípadě pevné spojení dvou řetězců nebo dvou molekul DNA, což vede ke špatné funkci buňky a neschopnosti jejího dalšího dělení. [24]

Cisplatina

Cisplatina je účinná látka patřící k platinovým cytostatikům. Je podávána nitrožilně. Užívá se k pomocné léčbě a zmírnění potíží u širokého spektra nádorových onemocnění, jako například rakovina plic, varlat, vaječníku, děložního čípku i sliznice, melanomu, sarkomu, prostaty atd. Mezi nežádoucí účinky neznámé četnosti patří rozmazané vidění, barvoslepost, zánět očního nervu či pigmentace sítnice. [18] [25] [26]

Dle studie pana Wildinga se vyskytla u 62 % sledovaných pacientů zhoršená zraková ostrost, 46 % pacientů postihl přesun pigmentu v oblasti žluté skvrny, 84 % pacientů mělo změny na elektroretinogramu a zhoršení barvocitu. Zhoršení barvocitu ve žlutomodré oblasti bylo u 23 % nemocných.

Zraková ostrost se po vysazení léku u sledovaných pacientů zlepšila. Změny v barvocitu trvaly dalších 16 měsíců. Při kombinaci s Karmustinem způsobila Cisplatina stejnostrannou ztrátu vidění u 15% pacientů. [18] [25] [26] [27]

2.5 Antimetabolity

Jsou skupina cytostatik, které zabraňují syntéze DNA a tím tvorbu nové DNA pro novou buňku. Antimetabolity zabraňují i dělení u buněk zdravých, trvale se obnovujících tkání např. krvinek či tkání zažívacího traktu. Z toho vyplývá řada nežádoucích účinků. [28]

2.5.1 Kapecitabin

Kapecitabin je cytostatikum ze skupiny antimetabolitů. Užívá se v podobě tablet. Je využíván k léčbě rakoviny žaludku, tlustého střeva a konečníků či rakoviny prsu. U pacientů, kterým je podáván kapecitabin, by měly být pravidelné kontroly u oftalmologa z důvodu většího rizika výskytu oftalmologických onemocnění rohovky, jako např. keratitidy.

Onemocnění rohovky mohou zapříčinit světloplachost a zhoršení vidění. Nežádoucí účinky odezní s koncem užívání léků s účinnou látkou kapecitabin. [18][29] [30][31]

2.5.2 Cytarabin

Patří k antimetabolickým cytostatikům. Je podáván nitrožilně, injekčně do podkoží nebo do páteřního kanálu. Podává se převážně při léčbě akutních leukémií a non-hodgkinského lymfomu. Státní ústav pro kontrolu léčiv uvádí aktuálně dva obchodované léčebné přípravky obsahující účinnou látku cytarabin.

Mezi časté nežádoucí účinky přípravku „Alexan 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok“ patří krvácivý zánět spojivky a s tím spojenou světloplachost, pálení, poruchy vidění, zvýšené slzení a zánět rohovky.

K častým nežádoucím účinkům léčebného přípravku „Cytarabine Accord 100 mg/ml injekční/infuzní roztok“ patří reverzibilní účinky postihující oči, jako je bolest očí, krvácivý zánět spojivky, poruchy vidění, citlivost na světlo, slzení nebo pálení očí a zánět rohovky. Při léčbě vyšší dávkou se objevuje nystagmus. [32] [33] [34]

2.5.3 Fluorouracil

Fluorouracil je antimetabolické cytostatikum označované také jako 5-FU či jenom FU, podává se nitrožilně k léčbě karcinomu hlavy a krku, žaludku, slinivky břišní, plic, močového měchýře a dalších karcinomů. Účinná látka fluorouracil se vyskytuje také v kožním roztoku Verrumal pro léčbu bradavic, nanáší se štětičkou přímo do místa potřeby. Může méně často zapříčinit suchost či svědění oka nebo zvýšené slzení.

Injekční roztok obsahující léčivou látku fluorouracil je v České republice registrován od dvou výrobců. Oba výrobci popisují téměř totožné nežádoucí účinky, avšak u některých se liší v četnosti výskytu. Příznaky, které jeden z výrobců uvádí jako vzácné, zatímco druhý výrobce jako méně časté, jsou konjunktivitida, nadměrné slzení, dakryostenóza (špatná průchodnost slzného kanálku), snížená zraková ostrost, fotofobie

a zánět očního nervu. Dále mezi méně časté nežádoucí účinky uvedené pouze druhým výrobcem patří: poruchy pohybu očí, dvojité vidění a blefaritida. [18] [35] [36] [37]

2.5.4 Merkaptopurin

Merkaptopurin je antimetabolické cytostatikum, které je ve formě tablet užíváno k léčbě akutní leukémie. Jeho častým nežádoucím účinkem je hepatotoxicita, která zapříčiňuje ikterus spojivek (jejich zažloutnutí). [18] [38] [39]

2.5.5 Metotrexát

Toto cytostatikum, patřící ke skupině antimetabolitů, je analogem kyseliny listové. Inhibuje enzym metabolizující kyselinu listovou, čímž zabraňuje syntéze stavebních částic DNA. Používá se k léčbě nádorů hlavy a krku, měkkých tkání, kostí, prsu a dalších. Mimo onkologickou léčbu se podává i při onemocnění hematologických, lupence, revmatoidní artritidě či Crohnově chorobě. V údajích o přípravku výrobci apelují na přesné dávkování z důvodu vysokého rizika závažných nežádoucích účinků včetně úmrtí.

Léky obsahující metotrexát se pro léčbu podávají intramuskulárně, intravenózně, intraarteriálně, intraventrikulárně a intratekálně. Z kazuistik jsou známy případy závažných poškození pacienta po intratekálním podání, jako např: rozsáhlá degenerace a demyelinizace zrakového nervu, přechodná bilaterální oftalmoplegie, či bilaterální výskyt Molluscum Contagiosum na víčkách díky imunosupresi pacienta po podání metotrexátu. Jeden ze dvou výrobců roztoku metotrexátu, obchodovaných na českém trhu, intratekální podání nepovoluje.

Mezi vzácné vedlejší účinky udávané výrobcem patří rozmazané vidění a jeho závažné poruchy. Velmi vzácnými účinky jsou: retinopatie, přechodná ztráta zraku, periorbitální otok, blefaritida, fotofobie, konjunktivitida a nadměrné slzení. [18][40][41]

2.6 Taxany

V dnešní době jsou taxany získávány polysynteticky z evropského tisu. Patří do skupiny cytostatik inhibující mitózu. U eukaryotických buněk poškozují mikrotubuly, které transportují a oddělují chromozomy během mitózy. Poškozené buňky zanikají. [7] [42]

Paklitaxel

Paklitaxel je cytostatikum patřící do skupiny taxanů. Na na českém trhu je dostupný jako koncentrát pro infuzní roztok či prášek pro infuzní suspenzi. Obě varianty mají popsány podobné nežádoucí účinky s uvedenou rozdílnou četností. Paklitaxel se užívá k léčbě karcinomu ovarií, prsu, plic a Kaposiho sarkomu v kombinaci s Aids. [43]

Již po první nitrožilní aplikaci jsou pacienty popisovány drobné světélkující mušky, které jsou viděny čtvrt až tři hodiny po skončení podání. Častými nežádoucími účinky prášku pro infuzní suspenzi jsou potíže při čtení, zhoršená svalová koordinace, snížená nebo zvýšená produkce slz a ztráta řas. Mezi méně časté patří podráždění a bolest očí či rozostřené vidění v důsledku cystoidního edému makuly. [18] [44]

Z klinických studií zkoumajících koncentrát pro infuzní roztok vyplývají velmi vzácné nežádoucí účinky v podobě poruch zrakového nervu a při podání vyšší dávky v podobě scintilujícího skotomu (oblast skotomu není černá, ale světélkující). Nežádoucí účinky s neznámou četností mohou být fotopsie, sklivcové plovoucí zákalky a makulární edém. [45]

Dle studií je u lidí s očními potížemi a chorobami větší riziko výskytu nežádoucích účinků, nejčastěji syndromu suchého oka. Proto je důležité, aby byla známa podrobná oční anamnéza pacienta před podáním Paklitaxelu a pacient byl pečlivě sledován. [46]

2.7 Vinca alkaloidy

Vinca alkaloidy jsou rostlinného původu. Alkaloidy se navážou v S fázi buněčného cyklu, ve kterém se replikuje DNA, na buněčný mikrotubulus a znemožní jeho funkci, což vede k zástavě mitózy. [7]

2.7.1 Vinblastin

Vinblastin patří do skupiny vinca alkaloidů. Používá se většinou kombinovaně s jinými cytostatiky k léčbě rakoviny prsu, dělohy, plic, varlat, non-hodgkinského lymfomu a dalších. Na českém trhu je dostupný jako injekční roztok, který se smí podávat pouze nitrožilně. Při jiných způsobech podání může dojít k ohrožení života pacienta. [18] [47]

Při náhodném styku roztoku s rohovkou dochází ke keratopatii s keratitidou a erozemi na rohovce, které se mohou zahojit subepitelárními jizvami a rozvinout syndrom suchého oka. [18] [48] V příbalovém letáku jsou v neznámé četnosti uvedeny jako nežádoucí účinky těžké epitelární eroze s blefarospazmem a otoky uzlin drénujících kůži víček. [47]

2.7.2 Vincristin

Vinctistin je cytostatikum ve formě injekčního roztoku, které se používá k léčbě lymfomů, akutní lymfatické leukemie, vícečetného myelomu, rakoviny prsu, plic, a dalších. Je více neurotoxické než Vinblastin. Současná radioterapie může jeho periferní neurotoxicitu zvýšit. [18] Stejně jako Vinblastin se může Vincristin podávat pouze nitrožilně.

Jeho neurologická toxicita je častá a může způsobit svalovou slabost vnějších očních svalů (ptózu), oční neuropatii i přechodnou kortikální slepotu. Méně často zapříčiňuje dvojité vidění nebo oční atrofii. [49]

3. Cílená léčba

Cílená neboli biologická léčba nabízí novější typy protinádorových léků, které se snaží působit hlavně na nádorovou buňku a tím utlumit nežádoucí účinky léčby na zdravých tkáních. Do praxe se dostává kolem roku 1999. Biologická léčba se podává jak samostatně, tak může být i kombinovaná s chemoterapií. Stejně jako u chemoterapeutik existuje několik skupin léků, které se liší jejich principem účinku. [50]

3.1 Inhibitory EGFR

EGFR je zkratka pro receptory epidermálního růstového faktoru. Jsou to receptory, které přijímají růstové signály a posílají je dále do buňky. Inhibitory EGFR zabraňují buňce přijímat růstové signály, bez kterých buňka přestává růst a umírá. Podávají se při léčbě karcinomu tlustého střeva a konečníku, rakoviny hlavy a krku a při léčbě některých typů karcinomu plic.

EGF receptory jsou přítomny v očních víčkách, folikulech řas, slzných žlázách, spojivce i rohovce. Jsou důležité pro růst řas, hojení a proliferaci epitelárních buněk rohovky. Stimulují proliferaci epitelárních buněk meibomských žláz. Při inhibici receptorů dochází k zánětům očních víček, syndromu suchého oka, nadměrnému růstu řas (který můžeme vidět na obrázku 11), uveitidě, keratitidě, ztenčení rohovky či její erozi. [51]

OBRÁZEK 11 – NADMĚRNÝ NÁRŮST ŘAS JAKO VEDLEJŠÍ EFEKT LÉČBY INHIBITORY EGFR [65]

3.2 Inhibitory PDGFR a c-Kit

PDGFR je receptor pro růstový faktor PDGF, který se podílí na udržování tlaku v okolí kapiláry a brání filtraci tekutin. Mutace receptoru vede k nádorové transformaci. C-Kit je gen významný pro krve tvorbu, při jeho mutaci dochází nejen k hematologickým malignitám. Inhibitory PDGFR a c-Kitu se podávají pacientům při léčbě chronické myeloidní leukemie, akutní lymfoblastické leukemie či nádoru gastrointestinálního traktu. Při jejich inhibici dochází k otokům víček a očního okolí, nadměrnému slzení, makulárnímu edému, edému optického disku, optické neuritidě nebo krvácení do spojivky. [51] [52]

3.3 Inhibitory BRAF

BRAF je gen potřebný pro buněčný růst a dělení. Při jeho mutaci dochází ke zvýšení buněčné proliferace a vzniku rakoviny. Inhibitory genu jsou podávány při léčbě metastazujícího melanomu či karcinomu štítné žlázy. Tato léčba může způsobit fotofobii, uveitidu a centrální makulární edém. [53]

3.4 Inhibitory MEK

MEK je zkratka pro mitogenem aktivovanou proteinovou kinázu. Proteinová kináza je enzym, který vede ke změně struktury proteinu, což zapříčiňuje jeho aktivaci, deaktivaci či změnu funkce. Dráha MEK je důležitá pro přenos buněčných signálů, regulaci proliferace buněk, přežití buněk a jejich maligní transformaci. Inhibice této mitogenem aktivované proteinové kinázy slouží k léčbě kolorektálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic či metastazujícího melanomu. Nežádoucími účinky této léčby jsou snížená zraková ostrost, halo efekty, diplopie, centrální serózní retinopatie, okluze retinální žíly, otoky víček, podspojivkové krvácení a syndrom suchého oka. [54] [55]

3.5 Inhibitory VEGFR

Receptor růstového faktoru cévního endotelu (VEGFR) je potřeba inhibovat, jestliže dochází k novotvoření cév při růstu nádoru. Nádor, který již nedostává dostatek kyslíku z okolních cév začne produkovat růstový faktor cévního endotelu, který se váže na receptor a dochází k novotvoření cév. Tato metoda se používá nejenom v onkologii, ale také v oftalmologii při léčbě vaskulárních onemocnění sítnice, kdy je aplikovaná injekčně do sklivce pacienta. Při podání nitrožilně nebo perorálně způsobují látky inhibující VEGFR snížení zrakové ostrosti a zakalení rohovky. [51]

Závěr

Tato bakalářská práce popisuje 3 typy onkologické léčby, které mají významné účinky na zrakový systém člověka. První kapitola se zabývá radioterapií. Je zde uveden základní princip radioterapeutické léčby, její historie, popsání vybraných pojmů a rozdělení radioterapie na teleterapii, neboli zevní ozařování, a brachyterapii. V podkapitolách jsou popsány změny jednotlivých částí oka. V případě akutních nežádoucích účinků je uveden i doporučený postup jejich léčby. I proto, že pozdní změny bývají nezvratné, je vhodné používat při radioterapii stínění těch částí oka, které nemusí být ozářeny a je velice důležité přesné rozvržení radiologického plánu.

Ve druhé kapitole je psáno o chemoterapeutickém používání cytostatik jako látek pro léčbu nádorového onemocnění. Je zde popsána historie vývoje cytostatik a rozdělení do jednotlivých podkapitol na základě cytostatických skupin. U každé cytostatické účinné látky je uvedena její indikace, způsob podání a jaký vliv na zrakový systém člověka má.

Třetí kapitola se zaměřuje na jednu z novějších možností léčby nádorového onemocnění – cílenou léčbu. Zacílení léčby snižuje její nežádoucí účinky na zdravé tkáně. I přesto je v této kapitole popsána řada nežádoucích účinků na oko, jeho přídatné orgány i optický nerv. Princip cílené léčby je založen na základě inhibice receptorů, které napomáhají nádorovému onemocnění.

Zatímco o chemoterapeutické léčbě a jejím dopadu na oko jsou dostupné odborné texty v češtině, pro zpracování radioterapeutické a cílené léčby jsem čerpala především z anglických zdrojů. Ačkoli jsem si téma zvolila s předpokladem, že onkologická léčba vliv na zrak má, bylo pro mě zajímavé zjištění, v jaké četnosti a jak závažná mohou poškození jednotlivých očních struktur být.

Zajímavými rozšiřujícími tématy této bakalářské práce by mohly být nežádoucí účinky na oko po hormonální a imunologické léčbě, po ozáření ostatních částí hlavy a krku či po ozáření štítné žlázy.

.

Seznam použitých zdrojů

[1] HYNKOVÁ, Ludmila et al. *Radioterapie-učební texty pro studenty 5. roč. LF* MU Brno. Brno: Klinika radiační onkologie, LF MU [Online] [cit.2020-10-25]. Dostupné z: https://www.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068

[2] ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří a Univerzita Karlova. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-246-1443-4.
Dostupné z: https://ndk.cz/uuid/uuid:886da520-eef7-11e8-bc37-005056827e51

[3] BEK, Václav. *Onkolog vzpomíná: česká onkologie 1945-2003*. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-286-2. Dostupné z: https://ndk.cz/uuid/uuid:ac3a1860-5572-11e6-ab2f-005056827e52

[4] FELTL, David a CVEK, Jakub. *Klinická radiobiologie*. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8. Dostupné z: https://ndk.cz/uuid/uuid:c120bd80-b053-11e4-a7a2-005056827e51

[5] HYNKOVÁ, Ludmila a ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie - učební texty*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2009. ISBN 978-80-86793-13-9. Dostupné z: https://ndk.cz/uuid/uuid:41123e70-4dee-11e8-98e3-5ef3fc9bb22f

[6] SOUMAROVÁ, Renata et al. Radioterapie.In: *Mojemedicina.cz* [online]. 2011 [cit.2021-5-5]. Dostupné z: https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/lecebne-metody/radioterapie-1.html

[7] ADAM, Zdeněk et al. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0677-6. Dostupné z: https://ndk.cz/uuid/uuid:fd40d3c0-cbed-11e5-a590-005056827e51

[8] JEGANATHAN, V. Swetha E. et al. Ocular Risks From Orbital and Periorbital Radiation Therapy: A Critical Review. *International Journal of Radiation*

Oncology·Biology·Physics [online]. 2011, 650-659 [cit. 2021-04-29]. ISSN 03603016. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21281895/

[9] WWW.ZELENY-ZÁKAL.CZ. Na vzniku zeleného zákalu se může podílet i diabetes. *www.zeleny-zakal.cz: informace pro pacienty* [online]. © 2021 [cit. 2021-04-29]. Dostupné z: https://www.zeleny-zakal.cz/novinky/na-vzniku-zeleneho-zakalu-se-muze-podilet-i-diabetes-142

[10] PONCE, Cladia. Radiation Optic Neuropathy. *AMARICAN ACADEMY OF OPHTALMOLOGY: EyeWiki* [online].7.3.2021 [cit. 2021-4-29]. Dostupné z: https://eyewiki.aao.org/Radiation_Optic_Neuropathy

[11] MAYO, Charles et. al. Radiation Dose–Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. *International Journal of Radiation Oncology·Biology·Physics* [online]. 2010, [cit. 2021-4-29]. ISSN 03603016. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171514/

[12] VORLÍČEK, Jiří. *Chemoterapie a vy*. Praha: PLIVA Praha, 2001. ISBN 978-80-87135-51-8. Dostupné z: https://www.linkos.cz/files/brozury/13.pdf

[13] GONĚC, Roman a KOZÁKOVÁ, ŠÁRKA. Cílená léčba versus klasická cytostatika. *Onkologie* [online]. 2014, 8(5), 231-233 [cit. 2020-08-12]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/magno/xon/2014/mn5.php

[14] FRIDRICHOVÁ, Michaela. Prevence a léčba – edukační a poradenské publikace. *Liga proti rakovině*. [online] [cit 2020-29-11.] Dostupné z: https://www.lpr.cz/prevence-a-lecba/edukacni-a-poradenske-publikace

[15] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Co jsou nežádoucí účinky léčiv. *SÚKL* [online], © 2010 [cit. 2021-01-30]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv

(16) ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J.E. PURKYNĚ. Alkylační cytostatika. *Linkos* [online]. [cit. 2021-01-28]. Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/alkylacni-cytostatika/

[17] DUFEK, David et al. Kardiovaskulární nežádoucí účinky protinádorových léčiv. *Onkologie* [online]. 2014, 8(6): 264–268 [cit. 2021-5-5].
Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/06/06.pdf

[18] ADAM, Zdeněk, et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.* 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
Dostupné také z: https://www.bookport.cz/e-kniha/diagnosticke-a-lecebne-postupy-u-malignich-chorob-382632/#

[19] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Busulfan (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021, [cit. 2021-01-29]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/karmustin-ucinna-latka/

[20] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Myleran.*SÚKL* [online]. ©2010, [cit. 2021-01-28].
Dostupné z :https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0192845&tab=texts

[21] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Busulfan Accord. *SÚKL* [online]. ©2010, [cit. 2021-01-28].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0241295

[22] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Karmustin (účinná látka) [online]. *Linkos*, © 2021, [cit. 2021-01-29]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/karmustin-ucinna-latka/

[23] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Carmustine Tillomed. *SÚKL* [online]. ©2010, , [cit. 2021-01-28].

Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0241295

[24] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Platinová cytostatika. *Linkos* [online]. © 2021, [cit. 2021-01-29]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/platinova-cytostatika/

[25] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Cisplatina (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021, [cit. 2021-01-30]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/cisplatina-ucinna-latka/

[26] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Cisplatin Ebewe. *SÚKL* [online]. ©2010, [cit. 2021-01-30].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0189992

[27] WILDING, G, R CARUSO et al. Retinal toxicity after high-dose cisplatin therapy. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 1985, [cit. 2021-04-29].
ISSN 0732-183X. Dostupné z: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1985.3.12.1683

[28] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Antimetabolity. *Linkos* [online]. © 2021,
[cit. 2021-01-31]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/antimetabolity/

[29] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Capecitabine Accord potahované tablety. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-01-30].
Dostupné z : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_cs.pdf

[30] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Capecitabine Mylan potahované tablety. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-01-30]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/

[31] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Kapecitabin (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021 [cit. 2021-01-31]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/kapecitabin-ucinna-latka

[32] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Cytarabin; cytosinarabinosid (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021 [cit. 2021-01-31]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/cytarabin-cytosinarabinosid-ucinna-latka/

[33] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Alexan. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-01-30].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0013873

[34] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. Cytarabin; cytosinarabinosid (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021 [cit. 2021-01-31]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/cytarabin-cytosinarabinosid-ucinna-latka/

[35] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. 5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml injekční roztok. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-04-13].
Dostupné z: https://www.sukl.cz/

[36] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Fluorouracil Accord 50 mg/ml injekční/infuzní roztok. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-04-13].
Dostupné z: https://www.sukl.cz/

[37] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. fluorouracil (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021[cit. 2021-04-13]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/5-fluorouracil-ucinna-latka/

[38] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. merkaptopurin (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021[cit. 2021-04-13]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/6-merkaptopurin-ucinna-latka/

[39] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Puri-Nethol 50 mg. *SÚKL* [online].
©2010 [cit. 2021-04-13]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/
(40) STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Methotrexat Accord 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok [online]. In: SÚKL, ©2010 [cit. 2021-04-16].
Dostupné z: https://www.sukl.cz/

(41) ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. metotrexát (účinná látka).*Linkos* [online]. © 2021[cit. 2021-04-16]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/metotrexat-ucinna-latka/

(42) ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. rostlinné alkaloidy a taxany. *Linkos* [online]. © 2021[cit. 2021-04-16]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/rostlinne-alkaloidy-a-taxany

[43] ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ. paklitaxel (účinná látka). *Linkos* [online]. © 2021 [cit. 2021-04-29]. ISSN 2570-8791.
Dostupné z: https://www.linkos.cz/slovnicek/paklitaxel-ucinna-latka/

[44] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Abraxane 5 mg/ml prášek pro infuzní suspenzi. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-04-16].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0029631

[45] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-04-16].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0144420

[46] CHIANG, Jeremy et al. A cross-sectional study of ocular surface discomfort and corneal nerve dysfunction after paclitaxel treatment for cancer. *Scientific Reports* [online]. 2021, [cit. 2021-4-29]. ISSN 2045-2322.
Dostupné z: https://www.nature.com/articles/s41598-021-81398-y

[47] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV Vinblastin Teva 1 mg/ml injekční roztok. *SÚKL* [online]. ©2010 [cit. 2021-04-16].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0129597

[48] CHOWERS, Itay et al. Vinblastine toxicity to the ocular surface. Anti-Cancer Drugs [online]. 1996, 7(7), 805-808. [cit. 2021-4-29]. ISSN 0959-4973.
Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8949995/

[49] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV Vincristine Teva 1 mg/ml injekční roztok. SÚKL [online]. ©2010 [cit. 2021-04-16].
Dostupné z: http://www.olecich.cz/modules/medication/detail.php?kod=0011421

[50] VYZULA, Rostislav. Biologická léčba v onkologii. *Mojemedicina.cz* [online]. 2011 [cit. 2021-5-8]. Dostupné z: https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/lecebne-metody/biologicka-lecba-v-onkologii-1.html

[51] DAVIS, Mary. Ocular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncology Nursing Forum* [online]. 2016, 43(2), 235-243 [cit. 2021-5-6]. ISSN 0190-535X.
Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992818/

[52] Přispěvatelé WikiSkript, PDGFR [online]. ©2018, [cit. 2021-5-6]
Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=PDGFR&oldid=400228

[53] CROCE, Laura et al. The multifaceted anti-cancer effects of BRAF-inhibitors. *Oncotarget* [online]. 2019, 10(61), 6623–6640. [cit. 2021-5-6]. ISSN 1949-2553.
Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859927/

[54] PŘISPĚVATELÉ WIKISKRIPT, Proteinkináza A [online], ©2018 [cit. 2021-5-6] .
Dostupné z:https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Proteinkin%C3%A1za_A&oldid=400996

[55] SMOLY, Ilan et al. An Asymmetrically Balanced Organization of Kinases versus Phosphatases across Eukaryotes Determines Their Distinct Impacts. *PLOS Computational Biology* [online]. 2017, [cit. 2021-5-6]. ISSN 1553-7358.
Dostupné z : https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005221

[56] Celková zátěž zhoubnými novotvary v ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. 2021 [cit. 2021-5-8]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8466

Citace použitých obrázků:

[57] Lineární urychlovač. Nemocnice Jihlava [online]. [cit. 2021-5-8].
Dostupné z: https://www.nemji.cz/linearni-urychlovac-ii/g-3577/id_obrazky=4643&typ_sady=1&p1=2441

[58] ZITTERBARTOVÁ, Jana. Vývoj a moderní trendy v radioterapii. In: *MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A LF MU, BRNO* [online]. 2017 [cit. 2021-5-8]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/1431/jaro2017/Bi8440/um/03_2017.pdf

[59] PETERA, Jiří. Brachyterapie nádorů ORL oblast. Onkologie [online]. 2012, 2012, (6(5) [cit. 2021-5-6]. Dostupné z: www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/05.pdf

[60] NUZZI, Raffaele et al. Ocular Complications After Radiation Therapy: An Observational Study. Clinical Ophthalmology [online]. 2020, 14, 3153-3166 [cit. 2021-5-8]. ISSN 1177-5483. Dostupné z: https://www.dovepress.com/ocular-complications-after-radiation-therapy-an-observational-study-peer-reviewed-fulltext-article-OPTH#f0001

[61] Causes of Symblepharon. OPTHALMOLOGY REVIEW [online]. 22. 2. 2016 [cit. 2021-4-29]. Dostupné z: https://www.ophthalmologyreview.org/articles/causes-of-symblepharon

[62] GOEL, Ruchi et al. Case Report of Sump Syndrome after Laser Conjunctivodacryocystorhinostomy. *Case Reports in Ophthalmology* [online]. 2015, [cit. 2021-4-29]. ISSN 1663-2699. Dostupné z: https://www.karger.com/Article/Fulltext/381450

[63] Lacrimal bypass tube (Lester Jones tube). *BOPSS: British Oculoplastic Surgery Society* [online]. © 2020 [cit. 2021-4-29].
Dostupné z: https://www.bopss.co.uk/public-information/common-conditions/lacrimal-bypass-tube-lester-jones-tube/

[8] JEGANATHAN, V. Swetha E. et al. Ocular Risks From Orbital and Periorbital Radiation Therapy: A Critical Review. International Journal of Radiation Oncology·Biology·Physics [online]. 2011, 650-659 [cit 29.4.2021]. ISSN 03603016. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21281895/

[64] KUCHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. s. 474. ISBN 978-80-247-1163-8. Dostupné také z: https://ndk.cz/uuid/uuid:cff8df30-e6ab-11e8-8d10-5ef3fc9ae867

[65] GOYAL, Amrita a BLAES, Anne. Trichomegaly Associated with Panitumumab. *New England Journal of Medicine* [online]. 2020, [cit. 2021-5-9]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm2003622