

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

VERONIKA ŠVECOVÁ

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav radiologických metod

Veronika Švecová

Nežádoucí účinky ionizujícího záření

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Olomouc 2023

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala sama za použití uvedených bibliografických a elektronických zdrojů.

Olomouc 2023

Veronika Švecová

Ráda bych poděkovala MUDr. Zuzaně Vlachové, Ph.D. za vedení bakalářské práce a za odborné rady a připomínky při jejím zpracování.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská

Téma práce: Poradiační reakce, prevence a možnosti podpurné léčby

Název práce: Nežádoucí účinky ionizujícího záření

Název práce v AJ: Adverse effects of ionizing radiation

Datum zadání: 29.11.2022

Datum odevzdání: 21.4.2023

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd, Ústav radiologických metod

Autor práce: Švecová Veronika

Vedoucí práce: MUDr. Zuzana Vlachová Ph.D.

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Cílem této bakalářské práce s názve „Nežádoucí účinky ionizujícího záření“ je seznámení s působením ionizujícího záření. V úvodu jsou popsány procesy na buňkách. V dalších kapitolách jsou zpracovány nežádoucí účinky radioterapie, jejich ovlivnění a kritické tkáně, orgány a změny na nich. V poslední kapitole se věnuji nejčastějším diagnózám nádorových onemocnění.

Veškeré informace jsou zpracovány na základě rešeršní činnosti knih a elektronických článků. Vyhledávala jsem v českém a anglickém jazyce. Při vyhledávání publikací jsem použila databáze ESBCO, Google Scholar a databáze LF a FZV UPOL.

Abstrakt v AJ: The aim of this bachelor's thesis entitled "Undesirable effects of ionizing radiation" is to become familiar with the effects of ionizing radiation. In the introduction, processes on cells are described. In other chapters, side effects of radiotherapy, their influence on critical tissues, organs and changes in them are processed. In the last chapter, I deal with the most common diagnoses of cancer.

All information is processed based on the research activity of books and electronic articles. I searched in Czech and English. When searching for publications, I used the ESBCO, Google Scholar and LF and FZV UPOL databases.

Klíčová slova v ČJ: ionizující záření, nežádoucí reakce, radioterapie, toleranční dávka, rakovina prsu, rakovina ženských pohlavních orgánů, rakovina recta, rakovina prostaty

Klíčová slova v AJ: ionizing radiation, adverse reactions, radiotherapy, tolerance dose, breast cancer, female genital cancer, rectal cancer, prostate cancer,

Rozsah: 39

Obsah

Úvod	8
1. Nežádoucí účinky radioterapie, kritické tkáně.....	9
1.1 Fyziologické procesy v buňkách a tkáních po ozáření	9
1.1.1 Reparace.....	9
1.1.2 Regenerace	10
1.1.3 Redistribuce.....	11
1.1.4 Reoxygenace	12
1.2 Nežádoucí účinky radioterapie	13
1.2.1 Systémové příznaky.....	13
1.2.2 Lokální změny	13
1.2.3 Časné změny	14
1.2.4 Pozdní změny.....	14
1.2.5 Konsekvenční pozdní změny.....	15
1.2.6 Velmi pozdní změny.....	15
1.2.7 Zevní radioterapie – teleradioterapie.....	15
1.2.8 Brachyradioterapie	16
1.3 Možnosti ovlivnění nežádoucích reakcí	16
1.3.1 Techniky ozařování	17
1.3.2 Normofrakcionace (klasická frakcionace).....	18
1.3.3 Hypofrakcionace	18
1.3.4 Hyperfrakcionace.....	19
1.3.5 Protrakce.....	19
1.3.6 Akcelerované frakcionační režimy	20
2 Kritické tkáně, orgány a změny na nich	22
2.1 Kůže.....	22
2.2 Mícha.....	23
2.3 Plíce.....	23
2.4 Srdce.....	24
2.5 Trávicí trakt.....	24
3 Nejčastější diagnózy.....	27
3.1 Nádory prsu.....	27
3.2 Nádory ženských pohlavních orgánů	29
3.2.1 Karcinom vulvy	29

3.2.2	Karcinom pochvy	30
3.2.3	Nádory děložního hrdla a děložního těla	31
3.2.4	Nádory vaječníku	32
3.3	Nádory prostaty	33
3.4	Nádory rekta.....	34
Závěr	37
Seznam použitých zdrojů a literatury	38

Úvod

Onkologická onemocnění jsou celosvětový problém. Radioterapie, chirurgická léčba, cytostatická chemoterapie, hormonoterapie jsou možnosti léčby onkologických onemocnění. (Šlampa, & Petera, 2007) Podle způsobu, jak tkáň reagují na ionizující záření se vyvíjí druh a intenzita poradiačních změn. Jestliže pochopíme mechanismus specifických reakcí na ionizující záření, pochopíme tak i vznik časných a pozdních radiačních morbidit a toleranční dávky kritických orgánů. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 19) Vznik nežádoucích účinků a následných obtíží můžeme zmírnit, pokud zavedeme podpůrnou léčbu. O tom, jaký bude rozsah a poškození zdravotního stavu pacienta rozhoduje spolupráce s lékařem a následná informovanost o léčbě a vzniku možných komplikací. Pacient je informován o tom, jak se o postižená místa starat. (Hynková, Doleželová, 2008, p. 88)

Téma mojí bakalářské práce, které se týká „Poradiačních reakcí, prevence a možnosti podpůrné léčby“ a odpovídá na otázky:

1. Jaké vznikají procesy v tkáních po ozáření ionizujícím zářením?
2. Jaké jsou nežádoucí účinky radioterapie?
3. Lze nějakým způsobem ovlivnit léčbu?
4. Jaké jsou kritické orgány a jaké změny na nich vznikají?
5. Které diagnózy patří mezi nečastější?

Tato práce má za cíl shrnout nežádoucí účinky ionizujícího záření a poskytnout informace o možnostech ovlivnění nežádoucích reakcí.

Informace k vytvoření přehledové bakalářské práce jsem získala na základě rešeršní činnosti v databázích EBSCO, Google Scholar a odborné literatury, kterou jsem si zapůjčila v knihovnách LF a FZV UPOL. Při vyhledávání jsem používala český a anglický jazyk. Odborné články jsem vyhledávala podle těchto klíčových slov. Celkový počet nalezených článků byl 224, ale kvůli opakujícím se nebo nedostatečným informacím jich bylo z celkového počtu využito pouze 25.

1. Nežádoucí účinky radioterapie, kritické tkáně

1.1 Fyziologické procesy v buňkách a tkáních po ozáření

Organismy mají vrozené fyziologické mechanismy, které reagují na poškození, které je způsobené ionizujícím zářením. Rodney Withers je v 70. letech 20. století přehledně definoval jako čtyři R. Cože znamená reparace, regenerace, redistribuce a reoxygenace. Tyto pochody nastupují mezi jednotlivými frakcemi ozáření. Reparace je buněčný proces a zbývající tři jsou na tkáňové úrovni. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 9-10)

1.1.1 Reparace

Stupeň poškození buňky zářením je dána geneticky určenou radiosenzitivitou buňky, fází buněčného cyklu, ve které se nachází a také typem záření, jemuž je buňka exponována. Ionizace je základním principem ionizujícího záření. Což je fyzikální děj, při kterém se atom nebo molekula změní na iont, tedy částici s elektrickým nábojem. Čehož se dosáhne změnou rovnováhy mezi počtem protonů v jádře a počtem elektronů v obalu. V klinické radiobiologii rozeznáváme dva typy ionizace – přímá a nepřímá. U ionizace přímé je ionizující záření samo o sobě nositelem elektrického náboje, kterým ionizuje atomy a molekuly v buňce, zejména purinové a pyrimidinové baze v DNA. Záření, které neobsahuje elektrický náboj produkuje ionizaci nepřímou, pomocí takzvaných volných kyslíkových radikálů. Vysoce reaktivní buňky ionizovaného kyslíku mají uvnitř buňky velmi toxický efekt. Ionizující záření poškozuje buněčné organely, ale klíčovou strukturou, která určuje osud ozářené buňky zůstává jaderná DNA. Záření způsobuje zlomy dvošroubovice DNA. Jedná se o jednoduché zlomy a zlomy, které postihují obě vlákna šroubovice. Jednoduché zlomy si buňka snadně opraví, protože zůstává zachována kontinuita druhého řetězce, a tak může tento řetězec být použitý jako předloha pro opravu řetězce poškozeného enzymem DNA-ligáza. Reparace dvojitých zlomů je složitější a čím víc dvojitých zlomů záření způsobí, tím vyšší je pravděpodobnost zničení buňky. Dřív byly dvojitě zlomy považovány za neopravitelné. Dnes ale víme, že buňka má přinejmenším dva mechanismy oprav. Prvním a méně častým je homologní rekombinace. Při homologní rekombinaci je použita sekvence DNA, která se shoduje s tou, která byla poškozena. Podle ní se syntetizuje porušený řetězec molekuly DNA a výsledkem je přesná a spolehlivá oprava bez ztráty genetické informace. Je složité najít odpovídající homologní sekvenci ve složitějších organismech. Z tohoto důvodu je častějším způsobem opravy dvouřetězcových zlomů v lidských buňkách tzv. nehomologní end-

joining, při kterém se přímo napojí přerušené DNA řetězce bez nutnosti identické předlohy. V tomto reparačním procesu není nutné najít homologní sekvence DNA, proto je jednodušší. Jsou náchylnější k chybám a mohou být potenciálním zdrojem mutací. Záření s vysokým lineárním přenosem energie způsobí dvojité zlomy. Ovšem běžné fotonové nebo elektronové záření může také způsobit určitý počet dvojitých zlomů. Citlivost buňky k účinkům ionizujícího záření je z větší části určena schopností opravit těžká poškození DNA. Pokud jsou buňky radiosenzitivní, tak mají nulovou reparační kapacitu a po ozáření rychle zanikají. Jde například o epidermis, sliznice nebo buňky krvetvorby, které jsou rychle proliferující a mají krátkou dobu buněčného cyklu. Oproti tomu pojivová a podpurná tkáň, které pomalu proliferují nebo neurony, které neproliferují vůbec mají vysokou reparační kapacitu a tím i vyšší radiorezistenci. Pokud jsou buňky poškozené nehomologním mechanismem end-joining jsou extrémně radiosenzitivní. Kdežto buňky homologní rekombinace mají zachovanou běžnou radiosenzitivitu. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 10-13)

1.1.2 Regenerace

Každou tkáň v organismu tvoří mateřské neboli kmenové buňky a dceřiné neboli efektorové buňky. Matčiny buňky zaručí nevyčerpatelnou zásobu potomstva – dceřiných buněk. Svým dělením produkují dceřiné buňky, jelikož jsou schopné nekonečné proliferace. Udržují si dostatečný počet, aby byly schopné produkovat víc dceřiných buněk k udržení funkčnosti tkáně. Kmenová buňka musí být schopna svým dělením schopna produkovat jak identickou buňku kmenovou, tak buňku dceřinou. Proces, kdy se kmenová buňka dělí na buňku kmenovou a buňku dceřinou, se nazývá asymetrické dělení.

Dceřiné buňky nemají schopnost nekonečného dělení, na rozdíl od buněk kmenových, které tuto schopnost mají. Nejdůležitější úkol dceřiných buněk je plnit funkci, která je daná jejich typem a umístěním. Jako je například tvořit kolagen u buněk vazivové tkáně, vylučovat hlen u enterocytů tenkého střeva atd. Buňky fyziologicky zanikají buněčnou smrtí po době, která je daná délkou jejího životního cyklu. Tabulka 1 uvádí přehled vybraných kmenových a dceřiných buněk.

Všechny procesy, které se spustí během radioterapie mají své časové rozmezí a svou dynamiku. První fáze radiačního poškození se týká klonogenních buněk, protože jsou radiosenzitivnější než buňky efektorové. Což je dáno vysokou proliferační

aktivitou klonogenních buněk. Pokud začne klesat počet klonogenních buněk, začne pozvolně ubývat i buněk dceřiných a tím nastává ohrožení funkčnosti dané tkáně. Ztráta asymetričnosti buněčného dělení je fyziologický mechanismus, který má zachovat funkčnost celku. V praxi to znamená, že klonogenní buňka se místo asymetrického rozdělení na klonogenní a efektorovou buňku rozdělí symetricky na dvě buňky efektorové. Vznikne tak zásoba efektorových buněk, samozřejmě za cenu snížení počtu buněk klonogenních. Kritický úbytek až úplné vymizení klonogenních buněk by vedlo k totální destrukci a zániku tkáně. Z tohoto důvodu ve druhé fázi adaptace na účinky ionizujícího záření nastává děj zvaný akcelerovaná repopulace klonogenních buněk. Pokud počet klonogenních buněk klesne pod kritickou hranici, zahájí tyto buňky překotnou proliferaci a zvyšování svého počtu tak, aby zachovaly existenci vlastní populace a tím i celé tkáně. Celý proces je na úkor dceřiných buněk, které v tomto období nestačí pokrýt funkční potřebu tkáně a nastává insuficience ozařované tkáně. Klinicky se insuficience projeví nástupem akutní radiační morbidity. Při obvyklé frakcionované radioterapii nastává akcelerovaná repopulace typicky koncem třetího týdne a vrcholí čtvrtý týden léčby. V tomto období začíná mít pacient problémy, které souvisí s léčbou v ozařované lokalitě, jako je například erytém, dysfagie, průjem apod. Kolem pátého týdne léčby nastoupí třetí fáze regenerace. V podmínkách radioterapie se obnoví určitá homeostáza. Počet klonogenních buněk neustále klesá, není ovšem kritický díky akcelerované repopulaci. Efektorové buňky jsou schopny základním způsobem zajistit funkčnost tkáně, klinicky dochází k ústupu obtíží pacienta paradoxně přesto, že pokračuje v radioterapii. I přes neustálé zvyšování celkové dávky nebudou narůstat akutní obtíže. Zvýší se ovšem pravděpodobnost pozdní radiační morbidity. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 14-16)

1.1.3 Redistribuce

V různých fázích cyklu je rozdílná radiosenzitivita proliferujících buněk. Nejvíce citlivá k ionizujícímu záření je buňka v pozdní fázi G1 a na konci fáze G2. Když poškodíme buněčnou DNA těsně před checkpointem, je vyšší pravděpodobnost, že kontrolní bod cyklu vyhodnotí poškození jako neopravitelné a buňka tak zanikne. Zatímco poškození za kontrolním bodem buňce nezabrání v další proliferaci. Potom co ozáříme určitou tkáň je pravděpodobné, že se po ozáření změní poměr buněk nacházejících se v určité fázi cyklu. Konkrétně se sníží počet buněk v radiosenzitivní fázi cyklu, přechod G1/S nebo G2/M, protože zářením usmrceny, a naopak se zvýší

počet buněk ve fázích radiorezistentních, zejména pozdní S – fáze. Tento jev se nazývá synchronizace. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 16)

1.1.4 Reoxygenace

Pro adekvátní účinnost radioterapie má zcela zásadní význam kyslík. Vznik kyslíkových radikálů poškozujících buněčnou DNA je základní principem efektu radioterapie. Účinnost radioterapie je významně snížena absencí kyslíku. Pro stejný efekt v hypoxických tkáních by bylo potřeba adekvátně navýšit dávku. Faktor, který udává relativní účinnost záření v přítomnosti a v nepřítomnosti kyslíku, se nazývá kyslíkový efekt neboli oxygen enhancement ratio. Hodnota kyslíkového efektu pro běžné fotonové záření se udává kolem 2,5. Znamená to, že k dosažení stejného účinku ozáření v kompletně hypoxické tkáni je třeba aplikovat 2,5 – krát vyšší dávku než ve stoprocentně oxygenované tkáni. V praxi takto jednoznačná situace nenastane, podíl hypoxických okrsků tkáně může být ale značný. V průběhu nádorového růstu dochází k hypoxii vlivem nekoordinované proliferace nádorových buněk a chaotické tvorbě cévního řečiště, což je dodavatel kyslíku do tkáně. Při zvětšování nádorové masy se nepochybně zvyšuje pravděpodobnost nedostatečného cévního zásobení a tím se zvyšuje pravděpodobnost hypoxie. Hypoxie je charakteristickou vlastností objemných, pokročilých nádorů. Studie prokázaly, že některé typy nádorů jsou hypoxické již v rané fázi svého růstu a že hypoxie také zvyšuje maligní potenciál buňky jako je rychlejší proliferace, vyšší tendence k metastazování nebo rezistence k léčbě. Jedná se především o nízké diferencované adenokarcinomy, maligní melanom či gliomy vysokého stupně malignity. Velmi žádoucí v radioterapii je reoxygenace, což je snížení hypoxie. V průběhu frakcionované radioterapie může nastat několika mechanismy. Obzvláště důsledkem redukce nádorové masy dojde ke zmenšení tumoru a tím k lepšímu prokrvení reziduálních buněk. Další popsany mechanismus reoxygenace je aktivní pohyb nádorových buněk směrem ke krevnímu řečišti. Třetí důležitý faktor je snížení celkové spotřeby kyslíku v nádorové tkáni zanikajícími buňkami. Není zatím známý mechanismus, jak tohoto jevu využít v klinické praxi. Například vysoká jednotlivá dávka na frakci může urychlit reoxygenaci, jako je například brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem nebo intraoperativní radioterapie. Ovšem přesvědčivý důkaz zatím chybí. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 17-18)

1.2 Nežádoucí účinky radioterapie

Radioterapie je základní léčbou mnoha druhů rakoviny, ale zároveň může krátkodobě i dlouhodobě poškodit zdravé tkáně. V současnosti i přes využití nejmodernějších technik vede k nežádoucím účinkům během i po ukončení léčby. Nežádoucí účinky rozdělujeme podle rozsahu na lokální a systémové. Podle času nástupu je dělíme na akutní, pozdní, konsekvenční pozdní a velmi pozdní. Vzniku nežádoucích účinků nejde zabránit, ale můžeme je zmírnit, aby nesnižovaly kvalitu života pacientů. U některých pacientů jsou účinky tak závažné, že léčba musí být lékařem přerušena nebo úplně ukončena. (Hynková, Doleželová, 2008, p. 88)

1.2.1 Systémové příznaky

Systémové příznaky jsou rozmanité a vznikají důsledkem ozáření velkého objemu tkání, jako je například ozáření břicha. Ke změnám, které se projevují subjektivně u každého pacienta, se řadí nechutenství, nauzea, zvracení, únava anebo psychické změny. K ne tak častým změnám patří hematologická toxicita, která vznikne při nadměrném ozáření kostní dřeně, které zapříčiní poškození krevních složek, zejména leukocytů. (Smilek, 2015, p. 180)

1.2.2 Lokální změny

Tyto změny, které jsou způsobeny přímým působením ionizujícího záření, se nejčastěji projevují přímo v ozařované oblasti. Projevy u pacientů nejsou rozmanité jedná se o erytém v různé intenzitě v závislosti na dávce, otoky a bolesti. (Smilek, 2015, p. 181)

Na kůži se lokální změny projevují v prvotním stádiu jako erytém, kdy se kůže začíná olupovat, což znamená že se projevuje suchá deskvamace. Po snížení počtu buněk bazální vrstvy se projeví vlhká deskvamace, při které vznikají puchýře, olupuje se epidermis a mokřavé plochy. Pacient se potýká s palčivou bolestí. Vznik časného vředu je závažná reakce, která se špatně hojí a infikuje se. Časný vřed může přejít až do vředu chronického. Během radioterapie pacientovi dočasně nebo trvale vypadají vlasy a chlupy. Činnost potních a mazových žláz je omezena, v těžkých kožních reakcích jsou úplně zničeny. Pokud ozáříme plicní tkáň roste riziko vzniku radiační pneumonitidy. Do tří měsíců po ukončení ozařování se obvykle objevuje kašel, horečka a dušnost. Za 6-12 měsíců se může objevit fibróza jako pozdní následek. Na srdci se obvykle neobjevují akutní lokální změny. Mezi pozdní změny se řadí radiační

fibrotická reakce perikardu. Při ozáření gastrointestinálního systému pacient trpí například bolestmi při polykání, nechutenstvím, nevolnostmi, průjmy. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 34)

1.2.3 Časné změny

Změny se vyskytují převážně na sliznicích, hematopoetickému systému a kůže. Jednotným znakem jsou jejich rychle se množící buňky, ze kterých vznikají funkční buňky. V důsledku poškození těchto buněk vznikají časné změny. O jejich rozsahu zásadně rozhoduje celková dávka a doba léčby ozáření. Pokud je součástí léčby chemoterapie, vyskytují se nežádoucí časné změny častěji. Ztráta vlasů, neschopnost polykání, sucho v dutině ústní, zánět ústní sliznice atd jsou nejčastější změny, které se při těchto změnách vyskytují. Výhoda u těchto změn, oproti pozdním, je dobrá léčitelnost a častá návratnost do původního stavu. (Hynková, Doleželová, 2008, p. 88)

Časné změny jsou dané poškozením kmenových buněk rychle proliferujících tkání. Známe také jiný mechanismus vzniku časné morbidity, který se nazývá efekt nezávislý na zabíjení buněk. Je založený na podráždění určitých tkáňových struktur nebo receptorů, a to vede k projevům akutních nežádoucích účinků. Akutní reakce, která není závislá na buněčné smrti se projeví hned na začátku ozařovací série, zpravidla již po prvním ozáření. Projevuje se například nauzeou, zvracením při ozařování břicha, edéme mozku po ozáření hlavy, nebo celkovou únavou při ozařování velkých objemů, například celé břicho apod. Zatím nebyl jednoznačně objasněný detailní mechanismus této akutní reakce. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 23-24)

1.2.4 Pozdní změny

Během 3. až 18. měsíce, ale i v průběhu několika let se projevují tyto změny. Nejčastěji do 3 let od konce léčby. Ve tkáních s pomalým buněčným dělením a pomalou obnovou buněk např. v podkoží, plicích, srdci, ledvinách, svalech atd jsou tyto změny velmi časté. Tyto změny jsou rozmanité, většinou se jedná o atrofii, odumření tkáně, poruchu pigmentace, záněty chrupavek nebo poruchu mikrovaskularity, která může vést ke vzniku katarakty nebo lymfedému. Rozsah změn závisí opět na celkové dávce. U tohoto typu změn, na rozdíl od časných, nerozhoduje celková doba léčby. Pozdní změny jsou ve většině případů nevratné a vznikají buď náhle nebo postupným vývojem. (Hynková, Doleželová, 2008, p. 88)

1.2.5 Konsekvenční pozdní změny

Tento typ změn vychází ze změn akutních a postihují epitel sliznic. Nakonec dojde ke snížení počtu životaschopných buněk a zhoršení stavu pacienta. (Smilek, 2015, p. 180)

Důkaz o propojení tkání H – typu s tkáněmi f-typu uvnitř orgánu jsou konsekvenční pozdní změny. Tkáně H-typu jsou charakterizovány vysokou dělicí aktivitou, což znamená že jsou tkáně hierarchického typu. Tkáně F – typu jsou flexibilní tkáně, které mají nízkou proliferační aktivitu a pomalou obnovu. Tkáně F – typu jsou nejčastěji pojivové nebo podpůrné tkáně a jejich radiosenzitivita je nízká. Velký význam má konsekvenční pozdní morbidita v onkologické praxi. Dává zřetel na dodržování tolerančních dávek zdravých tkání hlavně u rizikových pacientů, což jsou například diabetici nebo pacienti se sníženou vitální kapacitou plic. Je důležité dodržet volbu správného fracionačního režimu. Když způsobíme pacientovi u některých diagnóz vysokou akutní toxicitu je možné, že přejde v toxicitu pozdní a zhorší se kvalit života pacienta. Musíme brát v potaz, že nejhorší toxicitou je recidiva onemocnění, proto nesmíme dodržovat dávky na úkor kurativního ozáření nádoru. Ačkoliv tyto názory jdou proti sobě, je důležité udělat kompromis, při kterém zůstává pravým postupem lege artis. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 19)

1.2.6 Velmi pozdní změny

Za tyto změny pokládáme ty, které se vyskytnou u pacientů po ukončení léčby s odstupem až několika desítek let. Jejich vznik je zapříčiněn dlouhodobým působením nízkých dávek záření na zdravé tkáně, což vede ke vzniku mutací. Nejčastějšími změnami jsou sekundární malignity. Kvůli pozdnímu nástupu je těžké tyto změny odlišit od jiných onemocnění a najít jejich souvislost s ozářením. Tyto změny zhoršují zdravotní stav a kvalitu života pacienta a v některých případech mohou vyústit ve smrt pacienta. (Kubeš & Vítek & Dědečková, & Ondrová, 2014, p. 161)

1.2.7 Zevní radioterapie – teleradioterapie

Lineární urychlovač je základním přístrojem pro zevní ozáření. Centrální osa svazku záření lineárního urychlovače míří při jakékoliv poloze gantry do jednoho bodu. Izocentrum je zaměřováno přibližně do středu ozařovaného objemu a je ve vzdálenosti 100 cm. Pokud použijeme izocentrickou techniku, tak pacienta ozařujeme z více směrů několika poli a neměníme se jeho poloha. Potom co nastavíme pacienta do izocentra

provádí lineární urychlovač ozáření od jednoho pole k druhému automaticky podle předem zadaných parametrů. Terapeutické rentgenové ozařovače mohou produkovat záření, které má energii od 5 kV do 400 kV a víc. Zvolená energie je závislá na hloubce, ve které je uloženo ozařované ložisko. Kombinací různého vrcholového napětí a zařazením filtrů, jako jsou například měděné filtry k odstranění dlouhovlnné složky polychromatického spektra rentgenového záření, do svazku záření lze získat různou kvalitu záření v různém stupni homogenity. K léčbě kožních nádorů a nenádorové terapii se používají terapeutické rentgenové přístroje. Rentgeny, které jsou vybavené intraluminárním tubusem jsou zvláštní variantou pro ozařování například raných stádií rektálního karcinomu. (Šlampa, & Petera, 2007, pp. 48-50)

1.2.8 Brachyradioterapie

Přístroje používané k brachyradioterapii se dělí na dva typy. První typ je LDR neboli low dose rate, což jsou přístroje, které se vyznačují nízkým dávkovým příkonem od 0,4-2,0 Gy/hod. HDR neboli high dose rate je druhý typ, který se vyznačuje vysokým dávkovým příkonem, větším než 12 Gy/hod. Konstrukcí jsou tyto dva typy přístrojů stejné. Ve stíněném trezoru se nachází zdroje záření. Nejčastější zdroje používané u LDR přístrojů jsou kuličky s obsahem ^{137}Cs . Mezi aktivní kuličky jsou vloženy i neaktivní, tak aby to bylo v souladu s ozařovacím plánem. Tímto způsobem je možné optimálně modelovat rozložení dávky záření. Běžně aplikace trvá 24 až 168 hodin, kdy se pacient nachází ve stíněné místnosti. Pokud vstoupí personál do místnosti, ozařování se přerušuje tím, že se zdroje zatáhnou do trezoru. U HDR přístrojů se ve většině případů používá jediný zdroj a to ^{192}Ir , který má vysokou nominální aktivitu až 370 GBq. Pokud zdroj setrvává určitou dobu v jednotlivých pozicích aplikátoru, tak jde o modelování rozložení dávky. Vzdálenost jednotlivých pozic je 3 až 5 mm. Ozařovací plán určuje, jak dlouhou dobu bude zdroj v určené pozici. Kvůli vysoké aktivitě zářiče musí být zařízení umístěno v ozařovně. Frakcionace se opakuje s odstupem několika 1 a 7 dnů a trvá jen několik minut. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 52)

1.3 Možnosti ovlivnění nežádoucích reakcí

Časně a pozdní reakce jsou ovlivněny celkovou výší dávky. Doba ozařovacího cyklu je významná pro vznik časných reakcí, pokud do ozařovacího cyklu zařadíme dvoutýdenní přestávku může se zhojit zdravá tkáň a závěrečná akutní reakce se sníží. Musíme si uvědomit, že pokud pauzu do ozařovacího cyklu, může to vést k repopulaci nádorových buněk, čímž klesá účinek radioterapie. Naopak u pozdě reagujících tkání

není doba ozařovacího kurzu významná. U některých pozdně reagujících tkání se může vyskytnout reparační, i přesto jsou případné reiradiace dříve ozářeného objemu vždy riskantní. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 31)

Akutní i pozdní reakce jsou závislé na velikosti ozařovaného objemu. Léčbu může limitovat zdůraznění lokálních akutních reakcí a případné systémové reakce velkých při velkých objemech. Prevence při vzniku závažných pozdních reakcí rizikových orgánů spočívá v minimalizaci ozářeného objemu a dávky v těchto orgánech. Hodnotu kvality ozařovaného objemu určuje vztah mezi objemem a dávkou, což jsou tzv. dose-volume histogramy. Různé orgány mají různou závislost pravděpodobnost komplikací a ozařovaného objemu. U některých orgánů, jako jsou játra, plíce nebo ledviny, které mají své funkční jednotky uspořádané paralelně, roste riziko poškození při zvětšujícím se ozářeném objemu. Například u míchy nebo duodena, kde jsou funkční jednotky uspořádané sériově, je riziko komplikací závislé na maximální dávce. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 31)

1.3.1 Techniky ozařování

Při tvorbě ozařovacího plánu musíme použít takovou techniku, kdy všechna pole zahrnou celá cílová objem a současně neozáří kritické orgány. V případě, že chceme ozářit například mediastinum 50 Gy, tak technika dvou protilehlých polí není vhodná, protože bychom sice uchránili plíce, ale toleranční dávka, která je udávána pro míchu je 45 G. Aby se alespoň jedno pole míše vyhnulo, tak zvolíme techniku tří polí. Pokud chceme snížit objem ozařovaných zdravých tkání, použijeme vykrytí části polí, které nesměřují do cílového objemu. Vykryvat může pomocí odlitých stínících bloků nebo vícelamelových kolimátorů. Používá se také radioterapie s modulovou intenzitou nebo inverzní plánování. V tomto případě je postup plánování obráceně, kdy nejprve zadáme počet a orientaci svazků a dávky na oblast cílového objemu a rizikových orgánů, kdy se řídíme tolerančními dávkami. A jako další zadáme velikost polí. Z těchto údajů plánovací systém navrhne vhodný plán využití různého zatížení různých segmentů jednotlivých svazků. Plány radioterapie s modulovou intenzitou svazku pokládáme za nejlepší, pokud jde o šetření zdravých tkání, nejsou ovšem vhodné na všechny indikace radioterapie. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 31)

1.3.2 Normofrakcionace (klasická frakcionace)

Potom co se přešlo z jednorázové aplikace záření k frakcionovanému podávání se jako obvyklý a referenční ustálil režim, při kterém je pacient ozařován 5x týdně dávkou 2 Gy. V současné době se tento režim frakcionace indikuje u naprosté většiny pacientů. Výhoda je ve vyváženosti efektu a nežádoucích účinků. Výhoda pro personál je ve volných víkendech. Nevýhodou je, že u některých typů nádorů není normofrakcionace dostatečně účinná. U paliativní léčby je zbytečně intenzivní a časově náročná. Ozáření denní dávkou 1,8 Gy v některých případech považujeme za normofrakcionaci. Akutní morbiditu může snížit nižší dávka a v některých případech ji můžeme považovat za rovnocennou dávce 2 Gy na frakci. Tento případ se vyskytuje u adjuvantní radioterapie tumorů v oblasti pánve nebo předoperační radioterapie karcinomu rekta. Ve většině případů upřednostňujeme jednotlivou dávku 2 Gy. Normofrakcionace je používána jako referenční režim pro různé radiobiologické děje a mechanismy. Může se jednat o vyčíslování orgánových tolerančních dávek, kyslíkového efektu, nebo popisování proliferační kinetiky tkání během frakcionované radioterapie. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 45)

1.3.3 Hypofrakcionace

Pojem hypofrakcionace označuje radioterapie, při které je pacient ozařován nižším počtem než 5 týdně. Při tomto režimu ve většině případů pacienti chodí na ozařování obden, 1x týdně, nebo dokonce 1x týdně. V případě, že zmenšíme týdenní počet frakcí, musíme zvýšit jednotlivou dávku, abychom dosáhli léčebného efektu. Musíme snížit celkovou dávku, nebo minimalizovat ozařovaný objem, abychom snížili vysoké riziko pozdní morbidity. Není to pravidlem, ale celkový čas série bývá kratší. Dvě základní indikační skupiny, ve kterých je hypofrakcionace využívána jsou paliativní léčba a brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem. Hypofrakcionace není v kurativní zevní radioterapii standartním postupem u žádné diagnózy. Pro paliativní radioterapii je hypofrakcionace ideálním schématem. Díky vysoké jednotlivé dávce je možný relativně rychlý nástup účinky, jako je například úleva od bolesti, zástava krvácení apod. Během paliativní léčby není pacient ozařován každý den, protože paliativní léčba nemá pacienta vyléčit, ale ulevit mu od potíží. Proto nevádí nízká celková dávka a nemusí se redukovat cílový objem a vysoké riziko pozdní morbidity. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 45-47)

Během brachyterapie jsou malé cílové objemy ozařovány z bezprostřední blízkosti. Díky malé velikosti cílových objemů je hypofrakcionační léčebný plán bez rizika pozdních změn. Není možné aplikovat velkou dávku, jako u brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem, protože brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem pracuje s dávkovými příkony nad 12 Gy za hodinu. Z tohoto důvodu musíme léčbu frakcionovat. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem má využití v kurativní, paliativní i adjuvantní léčbě. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 45-47)

1.3.4 Hyperfrakcionace

Při hyperfrakcionaci se aplikuje víc než 5 frakcí týdně, nejčastěji se aplikují dvě frakce denně. Na rozdíl od akcelerovaných frakcionačních režimů, je celková ozařovací doba série stejná, protože hyperfrakcionace nepracuje s časovým faktorem. Při aplikaci dvou frakcí denně musíme redukovat jednotlivou dávku. Experimentální radiobiologie prokázala, že pokud budeme chtít rozdělit denní dávku 2 Gy na dvě frakce stejné účinnosti je třeba mírného navýšení. Vycházíme z radiobiologických poznatků, kde platí že $2 \text{ Gy} = 2 \times 1,15\text{Gy}$. Odpovídající denní dávka pro hyperfrakcionaci, což je dávka, která má stejný efekt jako 2 Gy, je 2,3 Gy. Vysoký počet frakcí je primární výhodou hyperfrakcionace. Jelikož vyšší počet ozáření vyvolá vyšší stupeň poškození je to výhodou při léčbě rychle proliferujících, vysoce radiosenzitivních tumorů. Hlavním vedlejším jevem hyperfrakcionace je velká akutní morbidita, protože stejným způsobem reagují i rychle proliferující zdravé tkáně. Redukcí velikosti cílového objemu příznivě ovlivníme morbiditu. U hyperfrakcionace můžeme aplikovat vysokou celkovou dávku a pozdní morbidita bude přitom nízká. Aplikovaná denní dávka je 2,3 Gy, ale dělíme ji na dvě menší. Celková dávka sice bude vyšší, ale pozdní morbidita se nezvýší i když je velmi citlivá na velikost jednotlivé dávky. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 47-49)

1.3.5 Protrakce

Při protrakci se na rozdíl od normofrakcionace prodlouží celková doba léčby, kvůli použití nízké jednotlivé dávky. Hlavním cílem protrahové frakcionace je šetřit zdravé tkáně, proto je výhodná na snížení akutní toxicity a nevyužívá se k léčbě tumorů. Protrahovou frakcionací se primárně ozařují rozsáhlé cílové objemy nebo extrémě radiosenzitivní orgány. V kurativní radioterapii se využívá hlavně při radioterapii celého břicha u karcinomu ovarií. Protrakce je jedinou možností, která nezpůsobí intenzivní akutní morbiditu i přestože ozáříme objem, který sahá od bránice

až po malou pánev. Protrahovou frakcionací se ozařuje zvětšená slezina u hematologických malignit v paliativní péči. Potom co ozáříme slezinu dojde k rychlému a hlubokému poklesu hodnot leukocytů a trombocytů. Při normofrakcionaci se mohou vyskytnout fatální infekční nebo krvácivé komplikace. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 49)

1.3.6 Akcelerované frakcionační režimy

Jedním z klíčových radiobiologických parametrů je časový faktor. Pokud aplikujeme stejnou dávku za kratší čas, tak je vyšší biologický účinek. Na průběh a stupeň akutní a pozdní morbidity zdravých tkání i pro lokální kontrolu některých typů nádorů má velký význam celková doba, kterou trvá ozařovací série. Rozdělení zhoubných nádorů podle časového faktoru uvádí tabulka 2. U standardní frakcionace je zásadním rysem akcelerovaná repopulace klogenních nádorových buněk koncem třetího týdne. Následkem této akcelerované repopulace je zvýšení počtu klonogenních buněk, které radioterapie nezlikviduje. Cílem akcelerované radioterapie je zabránit akcelerované repopulaci nebo ji alespoň výrazně omezit a zlepšit tím lokální kontrolu. Ozařovací režim můžeme urychlit několika způsoby. Akcelerace zvyšuje radiační morbiditu, proto je pro pacienta podstatně náročnější a hodí se pouze na kurativní léčbu a amorální ji využívat pro paliativní léčbu. Například u karcinomu plic by byla morbidita, která je spojená s akcelerací tak vážná, že je nutné redukovat cílový objem. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 50)

Pokud zvýšíme jednotlivé dávky při zachování frakcionace 1x denně 5 dní v týdnu, tak se jedná o normofrakcionovanou akceleraci. Tím, že se denně aplikuje mírně vyšší dávka než 2 Gy se za stejnou dobu léčby aplikuje vyšší fyzikální dávka. Jde o nepatrně delší ozařovací čas, ale jinak nejsou nutná žádná speciální opatření, protože pacient je ozařován jedenkrát denně jako u běžné frakcionace. Pokud zvýšíme jednotlivou dávku, tak je velkým omezením pozdní toxicita. Z tohoto důvodu musím redukovat cílový objem. Jestliže redukujeme cílový objem, tak se sníží možnost využití normofrakcionované akcelerace v praxi. Například při ozařování nádoru hlavy a krku zmenšením cílového objemu vzroste pravděpodobnost lokální recidivy. První indikace, která se využívá v klinické praxi je nemalobuněčný karcinom, při kterém můžeme bez větších obav cílový objem redukovat a ozařovat tak jen makroskopickou chorobu tedy tumor a zvětšené uzliny. Další indikací, při které se normofrakcionovaná akcelerace využívá je pooperační radioterapie karcinomu prsu. V klinické praxi se využívá u dvou indikací, což jsou především nemalobuněčný karcinom plic, kde je možné bez větších

obav redukovat cílový objem a ozařovat jenom makroskopickou chorobu – tumor a zvětšené uzliny. Další indikace je pooperační radioterapie karcinomu prsu, v tomto případě není důvod radiobiologický ale provozní. Pokud se provede radioterapie správně, tak nebude ohrožený žádný kritický orgán a pacientka je ušetřena dvou týdnů ozařovacího cyklu. U karcinomu prsu je vhodná normofrakcionovaná akcelerace pouze pokud jde o záření prsu, a ne spádových lymfatických uzlin. V případě ozáření spádových lymfatických uzlin hrozí vážné poškození brachiálního plexu s těžkou invaliditou. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 51-52)

Pokud vysokou denní dávku rozdělíme na dvě menší neboli je hyperfrakcionujeme, odstraníme tak vysokou jednotlivou dávku u normofrakcionované akcelerace. U hyperfrakcionované akcelerace se využívají dávky 1,5-1,6 Gy. Jelikož je dávka rozdělena na dvě menší, tak je riziko pozdní toxicity je nízké, přestože je denní dávka poměrně vysoká, kolem 3 Gy. Kurativní léčba limitovaného stádia malobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapií je indikací hyperfrakcionované akcelerace. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 52)

Z hyperfrakcionované akcelerace byl odvozen koncept konkomitantního boostu. I v tomto případě je pacient ozařován dvěma frakcemi denně s podstatně vyšší dávkou, než je tomu i klasické hyperfrakcionace. Na rozdíl od hyperfrakcionované akcelerace je jedna denní frakce aplikována na základní cílový objem, což znamená ozáření makroskopického tumoru a mikroskopické choroby. Kdežto druhá denní dávka je aplikována pouze na makroskopickou chorobu, což znamená na tumor a uzliny. Cílem je zvýšit dávku v místě nádoru při snížení akutní a pozdní toxicity. Toxicita se sníží a stává se akceptovatelnou, protože cílový objem druhé frakce je menší než cílový objem první frakce. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 52-53)

2 Kritické tkáně, orgány a změny na nich

Zda bude radioterapie úspěšná je dáno třemi základními faktory. První je schopnost aplikovat dostatečnou dávku záření do cílového objemu. Druhý faktor je radiosenzitivita, což znamená, že každá tkáň je jinak citlivá k ionizujícímu záření. Třetím faktorem je tolerance okolních tkání a kritických orgánů. Díky technickým možnostem, které jsou na vysoké úrovni je možné první podmínku bez problému splnit. Jelikož je dobře známá radiosenzitivita nádorů, tak je pravděpodobnost lokální kontroly předvídatelná. Pokud správně indikujeme radioterapii splníme druhou podmínku. Ze všech tří podmínek je nejdůležitější respektovat toleranci kritických orgánů. Funkčnost orgánů rozhoduje o velikosti poškození pacienta zářením. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 26). Buňky a tkáně mohou reagovat rychle, v řádu hodin a dnů. Patologicky se mohou projevit v delším časovém úseku, měsíce až roky. Nejčastěji se změny projeví na kůži, míše, srdci, plicích a trávicím traktu. (Klener, 2002, p. 257)

2.1 Kůže

Kůže je největší lidský orgán a tvoří ochrannou bariéru pro lidské tělo. Kůži tvoří epidermis, dermis a podkožní tkáň. Kožní reakce se projevují jako erytém, zánět, suchá nebo vlhká deskvamace, vředy a dermální nekróza. Závažnost reakce je závislá na dávce záření. Nízká dávka vede k časnému přechodnému erytému, který se objeví během několika hodin. Pokud kůži ozáříme dávkou 6-20 Gy objeví se za 1-3 týdny slabý erytém, epilace a hyperpigmentace. Vysoká možnost suché nebo vlhké deskvamace a ulcerace se vyskytuje u dávek nad 20 Gy. Akutní kožní změny se zprvu projevují jako erytém, puchýře, ztráta vlasů a pigmentace. Pokud se v místě poranění neobjeví infekce tak během 10-14 dnů se začne kůže epitelizovat. Puchýře se obvykle objevují za několik týdnů po ozáření vysokou dávkou jako důsledek degenerace epidermálních buněk (například kavitace, jaderná pyknóza atd.), vaskulárního poškození dermis a podkožní tkáně a taky zadržování tekutin mezi kožními tkáněmi. (Wang & Tu & Tang, & Zhang, 2020)

Chronické změny se můžou projevit opožděnou ulcerací, fibrózou, nekrózou kůže nebo teleangiektázií za několik týdnů až let. Ke chronické radiační dermatitidě, nazývané taky atrofie kůže, dochází v pozdních fázích při dlouhodobé expozici malými dávkami ionizujícího záření. Charakterizuje se ztenčením různých vrstev kůže,

sníženým počtem epidermálních buněk a degenerací. (Wang & Tu & Tang, & Zhang, 2020)

Prevence kožních reakcí je důležitá před i po radioterapii. Musíme dodržet správnou hygienu, kůži myjeme jemnými mýdly a vlažnou vodou, aby nebyla poničena kožní bariéra a nerozvinulo se tak riziko akutní kožní reakce. Pacienti by měli nosit volné oblečení, vyhýbat se dlouhodobému pobytu na slunci. Jako prevence se používají i kortikosteroidy. Po každé radioterapii jsou aplikovány steroidy s nízkou a střední účinností na ozářené místo, aby se snížila akutní kožní reakce. (Wei et al., 2018)

2.2 Mícha

Mícha je z nejdůležitějších kritických orgánů, protože se nachází v blízkou nebo přímo uvnitř ozařovaného objemu u velkého množství případů. Jedná se například o nádory hlavy a krku, nádory plic nebo malignity, které jsou v dutině břišní. Poškození i jeno části vede k dysfunkci celku. Jelikož jsou neurony a z větší části i glie jsou z tkání typu F, projevuje se poškození míchy pozdními změnami. (Fetl, & Cvek, 2008, p. 33) Pozdějším projevem poškození míchy po ozáření krční a hrudní míchy může být Lehmintuv syndrom. Jde o brnění končetin, hlavně při předklonu hlavy. Syndrom může odeznívat velmi pomalu, ale postihnutí tímto syndromem není trvalé. Jestliže dávka u klasické frakcionaci je vyšší než 50 Gy, může se za nějaký čas rozvinout postradiační myelopatie. Základem je nekróza bílé míšní hmoty. Vznik poškození závisí nejen na dávce, ale i na rozsahu ozařovaného míšního úseku. (Klener, 2002, p. 261)

2.3 Plíce

Plíce se řadí k nejvíc radiosenzitivním orgánům v lidském organismu. O stupni poškození rozhoduje velikost ozářeného objemu, nikoli maximální dávka. Časně se radiační poškození plic projeví jako radiační pneumonitida a pozdě se projeví jako radiační fibróza. 1-3 měsíce po ukončení léčby se může objevit časná radiační pneumonitida. Objevují se projevy jako jsou dušnost, kašel, celková únava. Potenciálně jde o velmi závažnou komplikaci, která může být smrtelná. Z tohoto důvodu musí být dodržovány toleranční dávky. Jedná se o objem, kdy obě plíce dostanou dávku 20 Gy. Další parametr je střední plicní dávka, kde považujeme za bezpečnou hodnotu 15 Gy. Zjišťuje se účinek i nízké dávky, při které je pacient ozářen

dávku 5 Gy. Má to význam hlavně u pacientů s pneumonektomií, kdy je zbylá plíce vysoce radiosenzitivní. Plicní fibróza je také závažná komplikace, která se projevuje zmenšenou kapacitou plic. Pro intenzitu klinického obrazu je důležitý objem poškozeného plicního parenchymu. Po ozařování velkého objemu může plicní fibróza přejít až do stádia kdy je přetížený oběhový systém a selhává srdce. Z tohoto důvodu je nutné dodržovat dávkově – objemové limity velmi důsledně. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 35)

2.4 Srdce

Při ozařování v oblasti hrudníku je důležité brát v potaz poškození srdce a jeho obalů. Problémy se dostaví, při radioterapii levého prsu, stěny hrudníku nebo mediastina. Časový průběh a možnosti poškození jsou různorodé. Vzácně dochází k časných vedlejším účinkům. V průběhu radioterapie je možné, že se vyskytne radiační perikarditida. Je to vzácná komplikace, protože se nenašla jasná souvislost s výší aplikované dávky ani s objemem perikardu. Projevy jsou zvýšená teplota, ostrá bolest na hrudi a dušnost. Ve většině případů se projeví pozdní perikarditida. Projevuje se s odstupem několika týdnů až měsíců po radioterapii. Jejím projevem se je ve většině případů perikardiální výpotek. Pacienta trápí dušnost, únava, popřípadě i známky chronického srdečního selhávání. Chronická perikarditida je závislá na dávce, která většinou překročí 45 Gy. Nejzávažnější komplikací je poškození srdečního svalu, což je radiační kardiomyopatie. Radiační kardiomyopatie ve většině případů postihuje pacientky, které jsou léčeny s karcinomem prsu pomocí chemoterapie kardiotoxickými cytostatiky, může ale nastat i při samotné radioterapii. Poškození je závislé na dávce záření, popřípadě chemoterapie, ale také na stavu srdce předtím, než je zahájena léčba. Velmi vysoké riziko poškození myokardu je u kardiaků, kdy je toleranční dávka do 40 Gy, zatímco u zdravého myokardu je 55 Gy. (Feltl, & Cvek, 2008, pp. 35-36)

2.5 Trávicí trakt

Nejčastější obavy pacientů, kteří jsou léčeni kombinovanou nechirurgickou léčbou jsou výskyt nevolností a zvracení. Přítomnost těchto nežádoucích účinků je různorodá a měnivá. Zvracením vzniká řada nežádoucích změn, jako je váhový úbytek, zhoršený psychický stav nebo problém s ledvinami a dehydratací. (Mechl, Brenčíková, 2009, p. 325)

Slinné žlázy jsou vysoce radiosenzitivní orgán. Slinné žlázy dělíme na malé slinné žlázy a velké slinné žlázy. Mezi velké slinné žlázy patří podčelistní, podjazyková a příušní. Příušní žláza produkuje sliny, které jsou vodnaté a řídké. Produkuje stimulované sliny, což jsou sliny, které jsou produkovány zevním podnětem. Podčelistní žláza neprodukuje stimulované sliny, což znamená, že produkuje množství slin bez ohledu na zevní podněty. Z tohoto důvodu má poškození příušní žlázy velký vliv na kvalitu života pacienta. Protože absence vodnatých slin způsobí sucho v dutině ústní a potíže s polykáním. Časnou morbiditou je poškození příušních žláz, protože jejich tkáň je typu H. Poškození je málo pravděpodobné, jestliže nepřekročíme dávku kolem 25 Gy na obě příušní žlázy. Dávky nad 40 Gy zlikvidují příušní žlázy a tím se zmenší objem slin. Po skončení radioterapie se projevuje morbidita u podčelistních žláz. Střední dávka, která je bezpečná je kolem 28-30 Gy. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 34)

Pokud ozařujeme hrudník, tak je jícen vždycky ozářen určitou dávkou záření. Maximální dávka, která je aplikovaná je důležitá pro vznik pozdní morbidity. Časná ezofagitida se vyskytuje ve většině případů u ozařování nitrohručních malignit. Klinické projevy jsou dysfagie a odynofagie a projevují se koncem třetího týdne. Po skončení radioterapie se upraví poškození sliznice jícnu. Časná ezofagitida je větší, čím větší je ozářený objem. Poškozením podslizničního vaziva, což je tkáň typu F, se vyskytne pozdní poškození jícnu, která se projeví až po několika měsících. Jícen má toleranční dávku v rozmezí 64-75 Gy. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 36)

Žaludek je ozářen při ozařování podjaterní krajiny a horní paraaortální oblasti. Pokud žaludek ozáříme dávkou 15-20 Gy tak jsou poškozeny buňky produkující kyselinu chlorovodíkovou a pepsin a trvá velmi dlouho, než jsou buňky obnoveny, protože regenerace efektorových buněk je pomalá. Riziko peptického vředu roste, pokud žaludek ozáříme dávkou vyšší než 50 Gy, protože jsou trvale poškozeny ochranné vrstvy slizničních buněk. Perforace žaludku se může vyskytnout při ozáření kdy dávka překročí 60 Gy a více. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 37)

O tom, jak budou játra poškozená rozhoduje střední dávka, kterou je ozářen celý objem jater. Dílčí tolerance jater je vysoká. Uspořádáním funkčních podjednotek a radiosenzitivitou jsou játra nejvíce podobná plicím. Konvekční frakcionace uvádí jako bezpečnou střední dávku pro celá játra 28-32 Gy. U tohoto dávkového rozmezí je nízké riziko radiační hepatitidy. Její klinické projevy jsou elevace jaterních enzymů,

subikterus až inkterus a ascites, projeví se se zpožděním několika týdnů po ukončení léčby. Pokud překročíme tuto dávku, může to vést k selhání jater. Dílčí tolerance je vysoká. Pokud ozáříme polovinu jaterního parenchymu dávkou kolem 60 Gy je to považováno za bezpečné. Stejně tak je bezpečné ozářit 30 % dávkou 75 Gy. Zvýšení toleranční dávky je možné jenom u zdravých jater, u pacientů se zvýšenými jaterními testy je tolerance výrazně nižší. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 37)

Tenké střevo je nejdůležitější kritický orgán, protože jeho toleranční dávku musíme brát v potaz při ozařování veškerých objemů od bránice po pánev. V případě, že ozáříme vysokou dávkou krátký úsek střeva vede to k nekróze, píštěli nebo perforaci. Ovšem jestliže ozáříme velký objem střeva středně vysokou dávkou vede to k malabsorpci, sklonu k infekcím nebo ionotovým dysbalancím. Což vypovídá o tom, že podle pozdní morbidity tenké střevo není čistě sériovým orgánem, i když má sériově uspořádané podjednotky. Koncem třetího týdne se u pacienta projeví průjem, čímž se projeví časná morbidita, u které je důležitý celkový ozářený objem. Pokud pacient podstoupil v minulosti nějaký chirurgický zákrok v dutině břišní je možné, že se vytvořily jizevnaté srůsty, které fixují části kliček tenkého střeva. V tomto případě není střevo pohyblivé a ozařuje se pořád stejný úsek, čímž se zvyšuje riziko pozdního poškození. Výše jednotlivé a celkové dávky jsou další rizikové faktory vzniku pozdní morbidity. Pokud to je možné vybíháme se dávkám nad 60 Gy, při kterých vznikají perforace. Bezpečná dávka ozáření je okolo 40 Gy. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 38)

V případě ozařování dutiny břišní není tlusté střevo problém. Ovšem rektum je ozařováno nejčastěji, nejen při ozařování karcinomu rekta, ale i karcinomu močového měchýře, děložního hrdla a prostaty. Při radioterapii karcinomu prostaty, při níž dávka přesahuje 70 Gy je velký problém pozdní morbidity rekta. Maximálně tři roky o ukončení radioterapie se může projevit proktitida. Kvůli poškození všech vrstev orgánů vznikne radiační vřed, který se komplikovaně hojí a má velké riziko perforace nebo krvácení. Orgány, které mají poškozené cévní zásobení poškozené tkáně mají velké riziko nekrózy s rozvojem vředu nebo perforace. (Feltl, & Cvek, 2008, p. 39)

3 Nejčastější diagnózy

3.1 Nádory prsu

Rakovina prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním diagnostikovaným u žen v České republice. Pokud onemocnění diagnostikujeme včas může to vést k dobré prognóze a velké míře přežití. Mamografie je screeningový program, který pomáhá detekovat rakovinu prsu a účinně snižovat úmrtnost. Studují a prověřují se další screeningové metody, a to je zobrazování magnetickou rezonancí, která je citlivější než mamografie. Existuje mnoho rizikových faktorů, které ovlivňují vznik rakoviny prsu, a to jsou například pohlaví, stárnutí, estrogen, rodinná anamnéze a genové mutace. (Sun et al., 2017) Rakovina prsu může být diagnostikována symptomem, což může být bolest nebo hmatatelná bulka, který vede k diagnostickému vyšetření. Na mamografická vyšetření, které hradí pojišťovna, začínají pacientky chodit od 45 let, pokud není indikováno jinak. (McDonald & Clark & Tchou & Zhang, & Freedman, 2016)

Při léčbě rakoviny prsu je složen multidisciplinární tým, který se skládá z diagnostického tým a tým pro léčbu rakoviny. Diagnostický tým nejen diagnostikuje rakovinu prsu, ale také léčí a uklidňuje pacientky, které mají benigní potíže s prsy. Součástí tohoto týmu je například radiologický asistent, patolog, zdravotní sestry. Tým pro léčbu rakoviny zahrnuje tým diagnostický a také onkologa, chirurga, psycholog a tým paliativní péče. (Association of Breast Surgery at, 2009) Při chirurgické léčbě se nádor lokalizuje pomocí drátu, který radiolog v den operace zavede do prsa. Chirurgický řez umístíme podle lokalizace a pokud je to možné bereme v potaz kosmetické hledisko. U žen, která mají větší prsa můžeme odebrat tkáň pomocí onkoplastického zákroku, který ve většině případů zahrnuje zmenšení prsou. Pokud během screeningu detekujeme rané stádium karcinomu prsu mohou si pacientky nechat odstranit prsní žlázy. Jestliže si tuto možnost pacientky zvolí mají přednostní právo na rekonstrukci prsou. Chirurgický výkon se liší podle toho, zda se pacientky volí nebo nevolí rekonstrukci. V případě, že rekonstrukci nevolí, odstraní se větší kožní řasa. Pokud pacientka podstoupí i hned rekonstrukci provede se mastektomie, která šetří kůži se zachováním nebo nezachováním bradavky. Faktory, které předurčují poškození bradavky jsou například nádory větší než 5 cm nebo pokud je nádor k bradavce blíž než 2,5 cm. (McDonald & Clark & Tchou & Zhang, & Freedman, 2016)

Karcinom prsu s kurativním záměrem ozařujeme pomocí klasické frakcionace. Používá se celková dávka 48-50 Gy, při ozařování 5 dní v týdnu, kdy jednotlivá dávka frakce je 1,8-2 Gy. Inflamatorní karcinom prsu je ozařován hyperfrakcionací. Při níž se používá dávka 1,28-1,35 Gy na frakci, využívají se dvě frakce denně s odstupem 6 hodin. Akcelerovaná hyperfrakcionační radioterapie, která využívá 1,5 Gy na frakci dvakrát denně ozařuje oblast prsu a lymfatik. U pacientek, které podstoupily mastektomii je vyšší dávka na prs a lymfatické uzliny. Na postiženou oblast je aplikovaná celková dávka 63-66 Gy. Dosáhnout biologické optimalizace je karcinomu prsu je cíl akcelerované hyperfrakcionační radioterapie. Dávka záření se liší a objem ozáření se liší podle stádia tumoru. Při časných tumorech se aplikují tyto dávky. Pokud pacientka podstoupí parciální mastektomii doporučuje se dávka 50 Gy během 5-6 týdnů na celý prs. Dávka 46,8 Gy, která je minimální, se preferuje u pacientek, které mají velká nebo pendulující prsa nebo je radioterapie kombinovaná s chemoterapií. Dávka 50 Gy během 5 týdnů se doporučuje, pokud pacientka podstoupila radikální mastektomii, která jí způsobila jizvu na rudní stěně. Lůžko tumoru je ozařováno dávkou od 10 do 20 Gy během 1 až 2 týdnů v závislosti na stavu chirurgických okrajů a velikosti tumoru. Při ozařování axilárních a nadklíčkových uzlin se během 4 až 5 týdnů aplikuje dávka 46 až 50 Gy. U axilárních uzlin se dávka aplikuje do hloubky 2 cm pod střední část klíční kosti ve střední rovině. V případě, že je pacientka větších anatomických rozměrů doplňuje se dávka i ze zadního pole. V hloubce 3 cm se aplikuje dávka pro nadklíčkové uzliny. Při extrakapsulárním šíření tumoru a při ozařování rezidua tumoru v axile se dodává zmenšeným polem 10 až 15 Gy během 1 – 1,5 týdne. Vnitřní mamární uzliny se ozařují 4-5 cm pod povrchem s využitím dávky 45-50 Gy. Celý prs nebo hrudní stěna se při pokročilých stádiích se ozařují dávkou 50-60 Gy. Pokud jsou nejasné nebo pozitivní okraje může se zvýšit dávka na hrudní stěnu na 10-15 Gy. Stejnou dávkou je ozářen i uzlinový zbytkový tumor. V případě, že není možná operace aplikuje se na reziduální tumor celková dávka 75-80 Gy. Regionální uzliny se ozařují podle stejného frakcionačního schématu a dávky jako časně tumory. Pokud po mastektomii dojde k lokálním nebo regionálním recidivám podává se na profylakticky léčenou oblast po dobu 5 týdnů dávka 50 Gy. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 216)

U ohraničených nádorů je možná kurativní radioterapie. Provádí se ve formě adjuvantní teleradioterapie za použití vysokoenergetických zdrojů záření. Potom co pacientka ukončí chemoterapii, začíná s radioterapií. V případě, že nejde použít

systemovou léčbu začíná ozařování pacientek hned potom co se zhojí operační rána. Ozařování se provádí ze dvou protilehlých polí. Pokud intersticiálně aplikujeme iridiové drátky můžeme použít brachyterapii. Využívá se také peroperační ozáření ložiska pomocí rychlých elektronů z miniaturizovaného urychlovače. Adjuvantní chemoterapie má za cíl likvidace zbytků nemoci. Je používána v případě premenopauzálních pacientek, které mají pozitivní uzliny. Nemusí se aplikovat, jestliže velikost nádoru nepřesáhla velikost 1 cm a není zjištěné postižení uzlin. (Klener, 2002, p. 505)

Při léčbě metastáz, lokálních nebo regionálních recidiv nebo při léčbě pokročilého karcinomu prsu se využívá paliativní péče. Jelikož není vyléčení pravděpodobné je úkolem paliace zlepšit kvalitu života a eventuálně prodloužit život. Doba přežívání je závislá na množství metastáz. Kostní metastáze a lokální a regionální recidivy mají relativně dobrou prognózu. V případě, že se metastáze nacházejí současně ve více orgánech nebo se vyskytují v mozku, játrech nebo plicích je prognóza špatná. U premenopauzálních pacientek, rychle progredujícího onemocnění a viscerálních metastáz se chemoterapie upřednostňuje. Tamoxifen a inhibitory aromatázy se podávají u postmenopauzálních pacientek jako hormonální léčba. Premenopauzální pacientky mohou podstoupit kastraci, která je chirurgická, radiační nebo chemická. Po kastraci následuje hormonální léčba. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 225)

3.2 Nádory ženských pohlavních orgánů

3.2.1 Karcinom vulvy

Karcinom vulvy patří mezi časté karcinomy. Ve většině případů postihuje ženy po menopauze. Vulvu tvoří malé a velké stydké pysky, klitoris, bulbus vaginálního vestibulu, kosterní, vestibulární a bartholinské žlázy. Nejčastěji malignity vycházejí z kůže stydkých pysků, zato malignity, které vycházejí z klitorisu nebo vestibulárních žláz jsou velmi vzácné. (Rogers, & Cuello, 2018)

Časné stádia se vymezují jen na vulvu a nezasahují lymfatické uzliny. Standartním postupem je radikální vyjmutí lokálního tumoru. Stejně účinná je radikální vulvektomie, jako prevence recidivy. Odstraní se tříselné a ve většině případů i pánevní lymfatické uzliny. Dávku záření určuje rozsah onemocnění. (Rogers, & Cuello, 2018) Můžeme indikovat radioterapii ještě před chirurgickou léčbou. Aplikuje se dávka 40-45 Gy na pánev a inguinální uzliny. Chirurgická léčba začíná 5 týdnů po skončení radioterapie. Inoperabilní nádory jsou ozařovány 50 Gy urychlenými elektrony anebo

zářením gama z krátké vzdálenosti. (Klener, 2002, p. 471) Při léčbě regionálních uzlů jsou používány kombinované fotonové a elektronové techniky. Využívá se radiační terapie s modulovou intenzitou svazku nebo jiné inverzně plánované aplikační techniky, které jsou řízené počítačem. Využívají se generované 3D snímky pro zobrazení velikosti a tvaru nádoru. Díky těmto snímkům se sníží radiační účinky na kolorektální kůži. (Rogers, & Cuello, 2018) Využívá se dávka nejméně 60 Gy, ze začátku 45-50 Gy do pánve a třísel a 15-20 Gy fotonovým nebo elektronovým boostem. (Rogers, 2022)

Pokud onemocnění recidivuje, mělo by být léčeno jako primární nádor. Využívá se chirurgická léčba, paliativní radioterapie, ozařování s nebo bez chemoterapie, paliativní chemoterapie. Paliativní chemoterapie je využívána, pokud pacient odmítne radioterapii nebo chirurgickou léčbu. Hlavním cílem je zlepšení kvality života a zmírnění symptomů a bolestí. (Rogers, & Cuello, 2018) Pokud využijeme paliativní radioterapii, ozařujeme pacientky dávkami 20 Gy v 5 frakcích nebo 30 Gy v 10 frakcích. (Rogers, 2022)

3.2.2 Karcinom pochvy

Nejčastějším typem karcinomu jsou metastáze. Primární vaginální se dva histopatologické typy, což jsou spinocelulární karcinom a adenokarcinom. Spinocelulární karcinom vzniká z poševní sliznice a postihuje postmenopauzální ženy. Adenokarcinom ve většině případů postihuje mladší ženy a je pravděpodobné, že bude metastazovat do plic nebo lymfatických uzlin. Jestliže je diagnostikovaná včas pomohou k vyléčení chirurgická resekce a ozařování. Pokud je pacientka v pokročilém stádiu hraje ozařování velkou roli. Ozařování se skládá ze zevního ozařování a brachyterapie. Do standardního radiačního pole je zahrnuté ozáření zevních, iliakálních a obturátových uzlin. Do radiačního pole je také zahrnuto ozařování tříselných uzlin pro distální vaginální tumory. (Gardner et al., 2015)

Brachyterapie je aplikovaná jak na primární, tak na recidivující karcinomy. Výjimkou jsou pacientky, které z lékařského hlediska nejsou schopné tolerovat výkon brachyterapie. Abychom dodali cíli potřebnou dávku a omezili dávku na kritické orgány jsou vyvinuty techniky ozařování. Tyto techniky jsou vaginální cylindrická brachyterapie, multikanálová vaginální cylindrická brachyterapie a intersticiální brachyterapie. Techniku brachyterapie volíme podle lokalizace a rozsahu onemocnění

a také podle reakce na zevní ozáření. Dávka předepsaná pro vaginální malignity je 70-80 Gy. Nejčastěji je se využívá 5 frakcí s dávkou 4,5-5,5 Gy na frakci a 45 Gy na 25 frakcí při zevním ozařování. Toxicity spojené s brachyterapií se týkají konečníku, močového měchýře, močové trubice, vaginální sliznice a střeva. Nejčastější komplikace jsou gastrointestinální a genitourinární morbidita. (Glaser, & Beriwal, 2015)

Při diseminaci nebo u pokročilého tumoru se indikuje paliativní péče. Podle celkového stavu nemocného a rozsahu postižení se indikují cílový objem a dávka. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 238)

3.2.3 Nádory děložního hrdla a děložního těla

Rakovina děložního čípku je častým zhoubným nádorem. Standartní léčbou časného stádia je hysterektomie a disekce lymfatických uzlin a ozařování s nebo bez chemoterapie. Léčba pokročilého stádia je zevní radioterapie a současná chemoterapie na bázi cisplatiny s chemoterapií. Ve většině případů je onemocnění způsobeno lidským papilomavirem. Prevence je profylaktické očkování. Chirurgie, která je šetrná vůči plodnosti pacientky lze aplikovat, pokud je pacientka v časném stádiu. Pokud mají pacientky pokročilé stádium karcinomu děložního hrdla zvažuje lékař odstranění děložního hrdla a disekci pánevních lymfatických uzlin. Radioterapie pánve a brachyterapie jsou další možnosti léčby. Při plánování brachyterapii může být rozhodující magnetická rezonance, která dobře zobrazí rozsah poškození měkkých tkání pro rozsah rakoviny děložního čípku v pánvi. Brachyterapie v kombinaci se zevním ozařováním je nedílnou součástí léčby pokročilého karcinomu děložního hrdla. Výhodou je, že brachyterapie lokálně dodá vysokou a konformní dávku do místa onemocnění s rychlým poklesem dávky, což šetří přilehlé struktury. (Small et al., 2017) Zevní ozáření a brachyterapie mají význam na vznik radiační toxicity na vagínu. Projevuje se částečnou vaginální stenózou nebo dokonce úplnou okluzí. Bolest při pohlavním styku a velké sexuální dysfunkce jsou důsledky, vyžadující lokální léčbu estrogény. Neexistuje, žádná souvislost, že by lokální vaginální aplikace estrogenu ve formě krému nebo pesaru na vedlejší účinky vyvolané zářením, jako je vaginální stenóza, nemá žádný negativní vliv na průběh rakoviny děložního čípku. (Singh, & Oehler, 2010)

Při zevní radioterapii se využívá lineární urychlovač s energií brzdného svazku 15-18 MV. Při pooperační radioterapii je dávka 1,8 Gy na jednu frakci, za to při primární radioterapii je dávka 1,8-2,0 Gy. Léčba by neměla přesáhnout 7 týdnů, protože delší doba sníží efekt léčby. Ozařovací technikou dvou protilehlých polí se ozařuje výjimečně, nejčastěji kombinují čtyři pole. Mezi kritické orgány patří močový měchýř, rectum a při rozšířeném plánovacím objemu na paraaortální uzliny jsou ohroženy také mícha, ledviny a tenké střevo. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 253)

U ozařování děložního těla se využívá fotonové záření vyšší než 15 MV, eventuálně kobaltové ozařovače s možností izocentrického ozařování. Radioterapie používající kobaltové zdroje je limitovaná objem těla pacientky. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 265)

Dávka a způsob, kterým provedeme paliativní radioterapii závisí na projevech onemocnění. Jednorázovou aplikací 8-10 Gy zevní ozářením dělohy a nádoru ovlivníme krvácení. Stejnou dávku můžeme aplikovat týdně. Paliativní brachyterapii můžeme aplikovat při vaginálních metastázách. Při recidivujících a metastazujících onemocněních se uplatňuje chemoterapie. Kvůli zhoršenému prokrvení tkáně nejde očekávat výrazný efekt na centrální recidivy. Jestliže jsou recidivy a metastáze mimo ozařovaný objem, chemoterapie s cisplatinou samostatně nebo v kombinaci s dalšími cytostatiky mají dlouhodobější paliativní účinek. Paliativní chemoterapie je prováděna jako monoterapie, protože u kombinované chemoterapie je vyšší výskyt vedlejší účinek. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 269)

Pacientky, které byly léčeny s rakovinou děložního těla jsou celoživotně sledovány, kvůli odhalení a léčbě pooperačních a postradiačních komplikací a recidiv. Pacientky během prvních dvou let chodí každé 3 měsíce, další tři roky po 6 měsících a poté jednou ročně. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 269)

3.2.4 Nádory vaječníku

Rakovinu vaječníků můžeme rozdělit do pěti histologických podtypů. Podtypy mají různé identifikovatelné rizikové faktory, buňky původu, molekulární složení, klinické rysy a způsob léčby. Neexistuje žádná screeningová metoda, a proto bývá typicky diagnostikován v pozdní fázi. Léčba se skládá z cytoredukční chirurgie a chemoterapie na bázi platiny. Recidivní rakovina se léčí pomocí chemoterapie, antiangiogenních látek a inhibitorů polymerázy. (Matulonis et al., 2016) Chirurgie je

primární léčebná metoda při rakovině vaječníků. Operace, která šetří fertilitu pacientky zahrnuje jednostranné odstranění vaječníků a vejcovodů se zachováním dělohy a protilehlých vaječníků je možností pro pacientky, které mají invazivní epiteliální karcinom. V pozdním stádiu onemocnění se doporučuje pooperační adjuvantní chemoterapie. (American family physician, 2016) Radioterapie se na léčbu karcinomu vaječníků ve většině případů nevyužívá. Indikace k využití zevní radioterapie jsou například samostatná adjuvantní léčba časných stádií, paliativní léčba, konsolidační léčba pokročilých stádií. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 277)

Chiarova studie, která využívá vysoké denní dávky 1,8 Gy má vysokou radiační toxicitu. V dnešní době se léčba zaměřuje spíše na chemoterapii v kombinaci s konsolidační radioterapií. Konsolidační radioterapie se využívá u pacientek, u kterých nejsou příznaky perzistence nebo recidivy ale je vysoké riziko relapsu. Při kurativní radioterapii cílový objem zahrnuje celou dutinu břišní. Dávku limitují toleranční dávky ledvin, jater a tenkého střeva. Celková dávka na dutinu břišní je limitována na 22,5-25 Gy při ozařovacím cyklu, kdy je denní dávka 1-1,5 Gy 5 dní v týdnu. Doplnuje to dávka na malou pánev, která je 1,8-2 Gy na frakci a celková je 45-50 Gy. Nežádoucí účinky jsou rozděleny na akutní a pozdní. Akutní se projevují průjemem, nauzeou a v některých případech zvracením. Jako pozdní komplikace jsou nejčastěji uváděny střevní komplikace. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 274)

Plánování paliativní péče se zaměřuje na zkvalitnění života a zvládnutí stresujících symptomů jako jsou například únava, bolest, respirační symptomy, infekce močových cest, selhání ledvin nebo deprese a úzkosti. (American family physician, 2016) Pokud doporučíme paliativní péči v časných fázích má to pozitivní vliv na komunikaci, která se týká zdraví. Poskytne to delší terapeutický vztah, diskusi o cílech péče a pokročilé plánování péče. (Salins & Ramanjulu & Patra & Deodhar, & Muckaden, 2016)

3.3 Nádory prostaty

Rakovina prostaty je nejčastější onkologické onemocnění postihující muže. Časná stadia jsou bez obtíží. Většinou nás upozorní zvýšená hladina prostatického specifického antigenu nebo subjektivní potíže. Hladina prostatického specifického antigenu nemusí být zvýšená jen u karcinomu prostaty, ale také u benigní hyperplazie nebo zánětů prostaty. Prostatu můžeme také vyšetřit pomocí vyšetření per rectum,

biopsií prostaty, ultrazvukovým vyšetřením nebo například magnetickou rezonancí. (Litwin, & Tan, 2017)

Způsob léčby závisí na typu a stádiu onemocnění a na fyzické stavu pacienta. U lokalizovaného karcinomu prostaty využíváme dva typy léčby. První je radikální prostatektomie, kdy odstraníme celou žlázu s pouzdrém a semennými váčky. Druhý typ je radikální radioterapie. U pokročilých stádií využíváme hormonální léčbu, při které provedeme fyzickou nebo chemickou kastraci. (Litwin, & Tan, 2017) Je prokázána závislost mezi pravděpodobností lokální kontroly a aplikovanou dávkou. U konvenční radioterapii je limitovaní dávkou 70 Gy, vyšší dávku můžeme aplikovat, pokud využijeme konformní radioterapii a radioterapii s modulovou intenzitou. Podle stádia onemocnění rozlišujeme malý a velký objem. V případě, že ozařujeme velký objem ozaříme prostatu, semenné váčky a pánevní uzliny. Pooperační dávka je 65-70 Gy, v případě ozařování pánve je dávka 45-50 Gy. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 289)

Celkové příznaky radiační toxicity jsou únava a celková slabost. Akutní reakce vznikají i hned po ukončení radioterapie, které jsou ovšem reverzibilní. Radiační toxicita se projevuje průjmami, tenezmami, urgentní defekací, enteroragí, dysurií, inkontinencí nebo například urgentní mikcí. Chronické reakce jsou limitující faktor pro dávku záření. Reakce jsou nevratné a mohou se projevit až do 18 měsíců po ukončení léčby. Nejčastější reakcí je poradiační proktitida, kdy může dojít ke krvácení z recta a tenezmům. Může se také vyskytovat hematurie, snížená kapacita močového měchýře, stenóza uretry a poruchami erekce. Pacienti by neměli mít během radioterapie vysokou fyzickou námahu. Měl by omezit například alkohol, tabákové výrobky, nadýmavá jídla. (Litwin, & Tan, 2017)

3.4 Nádory rekta

Karcinom rekta podle etiologie, epidemiologie a histologie patří do kategorie kolorektálního karcinomu. Z důvodu odlišného anatomického uložení je léčba karcinomu rekta jiná než léčba karcinomu tlustého střeva. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 153) Protože se rektum nachází v oblasti malé pánve, čímž má těsný vztah k pánevním strukturám, a proto se ve většině případů vyskytují nejen lokální recidivy ale i vzdálené diseminace. Snížení lokálních recidiv a zmenšení rizika vzniku metastáz je cílem léčby. (Richter, 2013) Rektum můžeme ozařovat, díky nepřítomnosti tenkého střeva, které je velmi radiosenzitivní, a lepší lokalizaci cílového objemu. Účinná dávka

přesahuje dávky toleranční, z tohoto důvodu se u karcinomu tračnicku nevyužívá ozařování. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 156)

Prognózu zlepšuje terapie, která je multidisciplinárně kombinovaná. Při léčbě kolorektálního karcinomu se využívá chirurgická léčba, která by ale bez diagnostiky, histologie a onkologie nebyla úspěšná. Dále se využívá chemoterapie, cílená biologická terapie. Radioterapie je nejdůležitější při léčbě karcinomu rekta. Kurativní léčba je radikální chirurgický zákrok. V časných stádiích choroby dosahujeme nejlepších výsledků. Jestliže zachytíme nádor včas je přijatelným řešením endoskopické odstranění zhoubně zvrhlého polypu. Karcinomy rekta můžeme resekovat použitím operačního rektoskopu. Časným stádiím je indikovaná chirurgická resekce. (Diviš, 2016)

Kurativní radioterapie se využívá u pacientů, kteří mají lokálně pokročilé inoperabilní tumor a pacienti s kontraindikacemi operace. Aplikuje se samostatně nebo spolu s chemoterapií. Využívá se dávky 2 Gy 5x týdně. Také se aplikuje celková dávka 46 Gy na oblast malé pánve a poté cíleně doozařujeme objem tumoru dávkou 60 Gy. Brachyterapie je používána na zvýšení dávky jenom po přísně indikovaných případech. Při ozařování se využívá technika tří konvergentních polí. Lineární urychlovač je zdrojem brzdného svazku 18-20 MV. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 158)

Cílem paliativní léčby pokročilého karcinomu je snížit bolest, zastavení krvácení a omezení progresu onemocnění. Využívá se v léčbě diseminace onemocnění, v případě, že neindikujeme chirurgické řešení. Například se využívají frakcionační režimy s dávkami 3 Gy s 10-15 opakováními. Objem je individuální, záleží na rozsahu nádoru a celkovém stavu nemocného. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 159)

Při pooperační radioterapii jsou vyšší nežádoucí účinky. Poškození sliznice střev jsou nejčastější akutní nežádoucí účinky. Nejčastějším projevem je časté imperativní nucení na stolici a průjmovitá stolice. Ve stolici se může objevit hlen nebo krev. Často se vyskytuje poškození močového traktu, projevují se nucením na močení a dysurií. Hematologická toxicita a toxicita, která je spojená s aplikovaným cytostatikem je vyskytuje při kombinaci s chemoterapií. Kožní toxicita se projeví erytémem, pigmentací, suchou a vlhkou deskvamací. Výjimečně vedou výrazné nežádoucí účinky k předčasnému ukončení léčby. Akutní nežádoucí účinkům předcházíme stravou, která je lehce stravitelná, nenadýmá a nedráždí. Musíme zvýšit

příjem tekutin, důkladně dbát o hygienu a péči o pokožku. Pozdní toxicita se projeví chronickou proktitidou a enteritidou. Projeví se také například fibrózou močového měchýře a lymfedémy dolních končetin. Vzácně se projeví stenóza střev a ureterů, rektovaginální píštěle, atrofie kůže a poruchy svěračů. (Šlampa, & Petera, 2007, p. 161)

Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na vliv ionizujícího záření na tkáně a orgány. Změny, které vzniknou po ozáření kritických tkání.

V úvodu přehledové bakalářské práce byly stanoveny dva cíle, které byly splněny. Ionizující záření má vliv nejen na nádorovou, ale i na okolní zdravou tkáň. Tento fakt může vést ke vzniku nežádoucích účinků záření, které dělíme podle rozsahu na systémové a lokální. Podle času nástupu jsou změny akutní a pozdní. Některé pacienty postihuje extrémní akutní změny jako jsou například akutní dermatitida, dysfagie, gastrointestinální nebo hematologické komplikace a další. Kvůli komplikacím je možné, že léčba bude pozastavena nebo přerušena. Kvůli tomu existuje vyšší riziko vzniku komplikací a má to špatný vliv na uzdravení pacienta. Pozdní reakce mají špatný vliv na kvalitu pacientova života. Nežádoucí komplikace přechází do chronického stádia a může tak vzniknout například atrofie, kožní nekrózy anebo poruchy periferních nervů.

Během radioterapie nelze na 100 % zabránit vzniku nežádoucích účinků. Můžeme je minimalizovat pomocí podpůrné léčby, jako je například šetrná péče o pokožku, podpora psychického stavu, nošení volného oblečení nebo nošení paruku při vypadávání vlasů. Pacienti musí být také dobře informovaní o průběhu a možných komplikacích léčby. Nejnovější studie dokazují, že změny jde minimalizovat pomocí moderních přístrojů a technologií, které jsou využívány při léčbě na pracovištích, a to díky zkušeným a vzdělaným odborníkům, kteří zodpovídají za léčbu.

Seznam použitých zdrojů a literatury

Ahdoot, M., Lebastchi, A., Turkbey, B., Wood, B., & Pinto, P. (2019). Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. *Current Opinion in Oncology*, 31(3), pp. 200-206.

American family physician. (2016).

Association of Breast Surgery at. (2009). Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, vol. 35, pp. S1-S22.

DIVIŠ, Petr, Kristýna DIVIŠOVÁ, Jana KATOLICKÁ a Simona ROTNÁGLOVÁ, 2016. Kolorektální karcinom: Současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Medicína pro praxi*. 13(1), 34-38. ISSN 1803-5310

Feltl, D., & Cvek, J. (2008). *Klinická radiobiologie*. (1. vyd). Havlíčkův Brod: Tobiáš.

Gardner, C., Sunil, J., Klopp, A., Devine, C., Sagebiel, T., Viswanathan, C., & Bhosale, P. (2015). Primary vaginal cancer: role of MRI in diagnosis, staging and treatment. *The British Journal of Radiology*, 88(1052).

Glaser, S., & Beriwal, S. (2015). Brachytherapy for malignancies of the vagina in the 3D era. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, vol. 4, pp. 312-318.

HYNKOVÁ, Ludmila a Hana DOLEŽELOVÁ, 2008. Nežádoucí účinky Radioterapie a podpůrná léčba u Radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. 2(2), 88-90.

Klener, P. (2002). *Klinická onkologie*. Praha: Galén.

Kubeš, J., Vitek, P., Dědečková, K., & Ondrová, B. (2014). Very Late Effects of Radiotherapy – Limiting Factor of Current Radiotherapy Techniques. *Klinická onkologie*, 27(3), pp. 161-165.

Litwin, M., & Tan, H. (2017). The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *JAMA*, 317(24).

Matulonis, U., Sood, A., Fallowfield, L., Howitt, B., Sehouli, J., & Karlan, B. (2016). Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1).

McDonald, E., Clark, A., Tchou, J., Zhang, P., & Freedman, G. (2016). Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(Supplement 1), pp. 9S-16S

MECHL, Zdeněk a Dagmar BRANČÍKOVÁ, 2009. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Medicína pro praxi*. 6(6), 325-329.

RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK, Jiří BARTOŠ, Peter HROMÁDKA a Jiří ŠKACH, 2015. Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta. *Onkologie*, 9(6), 282-286. ISSN 1803-5345.

Rogers, L., & Cuello, M. (2018). Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 143, pp. 4-13.

Rogers, L. (2022). Management of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Cancers*, 14(1).

Salins, N., Ramanjulu, R., Patra, L., Deodhar, J., & Muckaden, M. (2016). Integration of early specialist palliative care in cancer care and patient related outcomes: A critical review of evidence. *Indian Journal of Palliative Care*, 22(3).

Singh, P., & Oehler, M. (2010). Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*, 65(3), pp. 190-197.

Small, W., Bacon, M., Bajaj, A., Chuang, L., Fisher, B., Harkenrider, M., Jhingran, A., Kitchener, H., Mileskin, L., Viswanathan, A., & Gaffney, D. (2017). Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*, 123(13), pp. 2404-2412.

Smilek, P. (2015). *Karcinomy dutiny ústní a hltanu*. Havlíčkův Brod.

Sun, Y., Zhao, Z., Yang, Z., Xu, F., Lu, H., Zhu, Z., Shi, W., Jiang, J., Yao, P., & Zhu, H. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), pp. 1387-1397.

Šlampa, P., & Petera, J. (2007). *Radiační onkologie*. (1. vyd). Praha: Galén.

Wang, Y., Tu, W., Tang, Y., & Zhang, S. (2020). Prevention and treatment for radiation-induced skin injury during radiotherapy. *Radiation Medicine and Protection*, 1(2), pp. 60-68.

Wei, J., Meng, L., Hou, X., Qu, C., Wang, B., Xin, Y., & Jiang, X. (2018). Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*, 2018(11), pp. 167-177.