



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Vendula Fryčáková

## **Nežádoucí účinky onkologické léčby**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

V Olomouci dne

-----  
Podpis

Ráda bych poděkovala MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, Ph.D., MBA za odborné vedení mé bakalářské práce, za trpělivost a vstřícné jednání.

## ANOTACE

<b>Typ závěrečné práce:</b>	Bakalářská práce
<b>Téma práce:</b>	Nežádoucí účinky onkologické léčby
<b>Název práce:</b>	Nežádoucí účinky radioterapie
<b>Název práce v AJ:</b>	Undesirable effects of radiotherapy
<b>Datum zadání:</b>	2017-06-01
<b>Datum odevzdání:</b>	2018-4-30
<b>Vysoká škola, fakulta, ústav:</b>	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
<b>Autor práce:</b>	Fryčáková Vendula
<b>Vedoucí práce:</b>	MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA
<b>Oponent práce:</b>	MUDr. Yvona Klementová
<b>Abstrakt v ČJ:</b>	Bakalářská práce shrnuje informace o nežádoucích účincích radioterapie získaných z českých i ze zahraničních zdrojů. První polovina práce se věnuje spíše obecnějšímu rozdělení těchto účinků podle času, rozsahu a dle vztahu dávky a účinku. Ve druhé části jsou již klinické účinky, které jsou pro přehlednost rozčleněny podle jednotlivých oblastí. Poslední kapitola se týká informovanosti pacientů o možných nežádoucích účincích léčby.

**Abstrakt v AJ:**

The bachelor thesis summarizes the information about the undesirable effects of radiotherapy from Czech and foreign sources. The first half of the work is focused on a more general division of these effects by time, scope and dose-effect relationship. In the second part there are already clinical effects, which are divided on individual areas for clarity. The last chapter is about informing patients about possible side effects of treatment.

**Klíčová slova v ČJ:**

radioterapie, nežádoucí účinky, vedlejší účinky, akutní účinky, pozdní účinky, léčba

**Klíčová slova v AJ:**

radiotherapy, undesirable effects, side effects, acute effects, late effects, treatment

**Rozsah:**

40 stran

# Obsah

<b>Úvod</b> .....	7
<b>1 Nežádoucí účinky radioterapie</b> .....	9
1.1 Charakteristika radioterapie a nežádoucích účinků .....	9
1.2 Nežádoucí účinky podle rozsahu .....	12
1.2.1 Systémové příznaky .....	12
1.2.2 Lokální příznaky .....	13
1.3 Nežádoucí účinky dle vztahu dávky a účinku .....	13
1.3.1 Stochastické účinky .....	13
1.3.2 Deterministické účinky (prahové) .....	13
1.4 Nežádoucí účinky podle času .....	14
1.4.1 Akutní nežádoucí účinky .....	14
1.4.2 Pozdní nežádoucí účinky .....	15
1.4.3 Velmi pozdní nežádoucí účinky .....	16
<b>2 Faktory ovlivňující nežádoucí účinky</b> .....	17
<b>3 Klinické projevy poradiačních změn</b> .....	21
3.1 Hlava a krk .....	21
3.2 Hrudník .....	25
3.3 Břicho a pánev .....	27
3.4 Krvetvorná tkáň .....	30
<b>4 Informovanost pacientů o výskytu nežádoucích účinků</b> .....	32
<b>Závěr</b> .....	33
<b>Seznam zkratk</b> .....	38
<b>Seznam tabulek</b> .....	40

# Úvod

Onkologie je obor zabývající se léčbou a diagnostikou nádorových onemocnění. Důležitost tohoto oboru v posledních letech narůstá, stejně tak i úspěšnost diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Onkologická léčba zahrnuje radioterapii, chemoterapii, biologickou léčbu, chirurgii a samozřejmě i kombinaci těchto metod. Nedílnou součástí je i prevence a léčba nežádoucích účinků. Tématem této bakalářské práce jsou nežádoucí účinky onkologické léčby. Jelikož je celkové téma příliš rozsáhlé, nazvala jsem práci „Nežádoucí účinky radioterapie“.

V radiační onkologii v současnosti není možné ozářit jen nádorové buňky, proto vždy při léčbě ionizujícím zářením musíme počítat s určitým ozářením zdravých tkání a orgánů, a tím pádem může dojít k projevu některých nežádoucích účinků. Orgány umístěné v ozařované oblasti, jejichž radiační poškození může mít pro pacienta velmi těžké následky, nazýváme kritickými orgány. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 29-30)

Při provádění radioterapie je důležité zhodnotit rizika vzniku, míry a možnosti, jak nežádoucí účinky ovlivnit. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88) V současnosti máme určité terapeutické postupy, které nám umožňují snížit riziko a závažnost poškození normální zdravé tkáně nebo usnadňují hojení nežádoucích účinků. Tyto postupy jsou dále vyvíjeny a zdokonalovány. Léčba poradiačních změn výrazně umožňuje zlepšit kvalitu života nemocných léčených pro karcinomy. (Stone, Coleman et al., str. 20)

Na základě daných poznatků si lze položit následující otázky: Jak můžeme rozdělit nežádoucí účinky? Jak jim můžeme předcházet? Jaké jsou klinické projevy nežádoucích účinků? Jsou pacienti dostatečně informováni o možném vzniku těchto komplikací?

V souladu s těmito otázkami byly formulovány tyto cíle:

1. Předložit dohledané poznatky o rozdělení nežádoucích účinků podle různých kategorií.
2. Předložit dohledané poznatky o možnostech prevence poradiačních reakcí.
3. Předložit dohledané poznatky o klinických projevech nežádoucích účinků.
4. Předložit dohledané poznatky o informovanosti pacientů.

Jako vstupní literatura byly prostudovány tyto publikace:

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Obecná onkologie. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
3. KLENER, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-151-3.
4. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. Klinická radiobiologie. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
5. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

Při tvorbě bakalářské práce byly použity informace dohledané na základě rešerše. K vyhledávání byly použity databáze MEDLINE, Medvik, ProQuest, EBSCOhost, PubMed a Google Scholar. Vyhledávacím jazykem byl zvolen jazyk český, slovenský a anglický. Po dostatečném prostudování vstupní literatury byla pro rešerši zvolena tato klíčová slova: radioterapie, nežádoucí účinky, vedlejší účinky, akutní účinky, pozdní účinky, léčba (radiotherapy, undesirable effects, side effects, acute effects, late effects, treatment). Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 29 zdrojů z toho 18 článků.



# 1 Nežádoucí účinky radioterapie

## 1.1 Charakteristika radioterapie a nežádoucích účinků

Radioterapie se řadí k nejmladším lékařským oborům a je důležitou metodou sloužící k léčbě onkologických onemocnění. Nejprve se začaly používat pro ozařování ortovoltážní přístroje a vyvíjely se základní ozařovací techniky, bohužel problémem byly hluboko uložené nádory, jejichž léčba způsobovala následné komplikace, převážně kvůli vysoké expozici zdravých tkání, a to i přes používání filtrů a zvětšování vzdálenosti mezi ohniskem rentgenky a kůží.

Velký pokrok nastal v 50. letech, kdy začaly vznikat první kobaltové ozařovače a s nimi i nástup éry vysokoenergetického záření. Ozařování hluboko uložených nádorů již nebyl problém a z kobaltových přístrojů se stalo standardní vybavení radioonkologických pracovišť.

Do protinádorové léčby byly také zařazeny betatrony, které pracují na principu urychlení elektronů na kruhové dráze a následným nárazem do wolframového terčíku za vzniku brzdného záření o energii až 45 MeV.

Poslední generací ozařovačů jsou lineární urychlovače, jež se od betatronů liší především menšími rozměry, jsou technicky dokonalejší a vykazují dostatečný dávkový příkon. Tyto urychlovače uvolňují fotony o energii 4-25 MeV, lze také vytvořit svazek elektronů, nejčastěji v rozmezí 6-18 MeV.

Plánování zevního ozařování nám usnadňuje objevení výpočetní tomografie<sup>1</sup>(CT), díky které vznikly například algoritmy zohledňující i různou denzitu tkání.

Důležité je také zmínit brachyradioterapii, kdy je zdroj záření umístěn do velmi malé vzdálenosti od nádoru. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.11-12) Díky tomu, je vysoká dávka záření koncentrovaná v místě aplikace se značným poklesem v okolních tkáních. Intenzita záření klesá se čtvercem vzdálenosti. (Adam, Krejčí, et al, 2011, str. 114)

Radioterapie, i jiná protinádorová léčba, je vždy spojena s výskytem nežádoucích účinků. Nejzávažnější vedlejší reakce jsou součástí léčby hlavně v radioterapii a v neposlední

---

<sup>1</sup> Výpočetní tomografie – CT, je radiologická vyšetřovací metoda využívající rtg. záření, zejména jeho schopnosti rozdílně se absorbovat v tkáních s různým složením. Oslabené záření dopadá na detektory, převádí se na elektrický signál, který je odeslán ke zpracování do výkonného počítače. Intenzitu absorpce rtg záření vyjadřujeme v hodnotách denzity pomocí Hounsfieldových jednotek – HU. (Vomáčka, Kozák et al., 2015, str. 42)

řadě i u chemoterapie. Ideálním výsledkem léčby využívající ionizujícího záření je kompletní odstranění nádoru při minimálním strukturálním a funkčním poškození zdravých tkání. Tolerance těchto tkání záleží na velikosti a poloze cílového objemu, jenž chceme ozařovat, celkové dávce záření, frakcionačním režimu a mnoho dalších faktorech. (Klener, 2002, str. 257)

Při ozáření organismu, dochází k fyzikálním, biologickým a chemickým změnám. Fyzikální změny se označují jako tzv. přímé účinky a patří k nim excitace a ionizace. K chemickým se řadí tvorba volných radikálů, značí se jako tzv. nepřímý účinek záření. Po změnách chemických nastupují ihned změny biologické. Tyto změny mohou být trvalé nebo vratné. Změny, které jsou neopravitelné (především v genomu) vedou ke smrti buněk.

Ve tkáni, která byla zasažena ionizujícím zářením nastává ionizace molekul uvnitř i na okraji buněk. Dochází k poškození DNA, buněčných membrán a enzymatického systému buněk. Fotony nebo elektrony mají schopnost reagovat s molekulou DNA přímo (přímý účinek záření). Přímé interakce jsou poměrně vzácné, avšak způsobují závažné poškození DNA, což může mít za následek smrt buňky. Mnohem častější je nepřímý efekt na DNA. Jelikož je většina buňky tvořena vodou, ionizace tedy převážně postihuje molekuly vody. Touto ionizací dochází ke vzniku velmi reaktivních radikálů, které reagují s DNA a narušují její fosfosacharidovou kostru nebo poškozují pyrimidinové a purinové báze.

Ionizující záření vede k různému poškození molekuly DNA: poškození bází, poškození cukrů, vazeb mezi vlákny, vazeb mezi DNA a proteiny, jednoduché nebo dvojité zlomy u vláken DNA. Při takovém poškození buňka zastaví svůj růst a poškození opraví, nebo se nastartuje apoptóza. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.24-25)

Z radiobiologického hlediska je rozdíl v reakci na frakcionované ozařování mezi zdravou tkání a tumorem ve schopnosti reparace poškozené neusmrcené buňky, schopnosti regenerace, redistribuce buněčného cyklu a reoxygenace.

Prodávování celkové doby ozařování není logické kvůli rostoucímu riziku obnovy nádorových buněk. Zvyšování dávky záření na jednotlivou frakci zapříčiní zvyšování rizika postradiačních změn. Z možností frakcionačních systémů se proto nejvíce hodí snížení dávky na frakci a zkrácení prodlev mezi jednotlivými frakcemi, tzv. hyperfrakcionace, nebo zkrácení celkové doby ozařování a tím zvětšit rozdíl mezi reakcí nádorových a zdravých buněk nebo snížit riziko znovuobnovení nádorových buněk. Překročení toleranční dávky může mít za následek vznik nežádoucích transformací a s tím spojené zhoršení kvality života (přehled tolerančních dávek viz tabulka 1 a 2). (Klener, 2002, str. 257)

Z hlediska dávky, účinku i ochrany před ionizujícím zářením rozdělujeme typy účinků na stochastické a deterministické, dále pak podle času na akutní (časné), pozdní

a velmi pozdní poradiační reakce. (Kuna, Navrátil et al., 2005, str. 47) Můžeme je také rozlišovat podle rozsahu na lokální radiační reakce, kdy jsou účinky omezeny na ozařovanou plochu, nebo na systémové radiační reakce, které lze vnímat jako subjektivní příznaky jako například únava. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.30) Sabol a Vlček uvádějí, že se objevují důkazy o schopnosti vyšších dávek záření vyvolávat i různé nenádorové nemoci jako jsou choroby srdce, onemocnění zažívacího traktu a dýchacího ústrojí, mozková mrtvice. (Sabol, Vlček, 2011, str. 123)

Tabulka 1: Hodnoty tolerančních dávek orgánů a tkání – frakcionované ozáření

<b>Toleranční dávky orgánů (Gy) – frakcionované ozařování (TD<sub>5/5</sub> – TD<sub>50/5</sub><sup>2</sup>)</b>			
Varlata	1-2	Gastrointestinální trakt	50-55
Vaječníky	6-10	Pojivová tkáň	50-60
Oční čočka	6-12	Mícha	50-60
Ledvina	20-30	Mozek	55-70
Štítná žláza	20-40	Hypofýza	40-50
Plíce	23-28	Periferní nervy	65-77
Kůže	30-40	Sliznice	65-77
Játra	35-40	Kost a chrupavka	>70
Kostní dřeň	40-50	Růstová chrupavka dětí	15-25
Srdce	43-50	Sval	>70

(Šlampa, Petera et al., 2007, str. 42)

<sup>2</sup> Toleranční dávky jsou nejčastěji udávány ve tvaru TD 5/5 nebo 50/5, kde první číslo udává pravděpodobnost určité komplikace (5 % nebo 50 %) za dané časové období (5 let). (<http://fbmi.sirdik.org>)

Tabulka 2: Hodnoty tolerančních dávek orgánů a tkání podle ozařovaného objemu

	TD <sub>5/5</sub> (Gy) dle ozařovaného objemu			TD <sub>50/5</sub> (Gy)		
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
Ledviny	50	30	23	/	40	28
Mozek	60	50	45	75	65	60
Mozkový kmen	60	53	50	/	/	65
Mícha	5 cm: 50	10 cm: 50	20 cm: 47	5 cm: 70	10 cm: 70	20 cm: -
Plíce	45	30	17,5	65	40	24,5
Srdce	60	45	40	70	55	50
Jícen	60	58	55	72	70	68
Žaludek	60	55	50	70	67	65
Tenké střevo	50	/	40	60	/	55
Tračník	55	/	45	65	/	55
Konečník	Objem 100 cm <sup>3</sup>		60	Objem 100 cm <sup>3</sup>		80
Játra	50	35	30	55	45	40

(Šlampa, Petera et al., 2007, str. 42)

## 1.2 Nežádoucí účinky podle rozsahu

### 1.2.1 Systémové příznaky

Tyto příznaky se nejčastěji projevují při ozařování větších objemů, například břicha. Pacienti projevy nežádoucích účinků popisují většinou jako pocit únavy, nechutenství, malátnosti, je jim na zvracení a cítí se slabí. Při ozařování většího objemu kostní dřeně se vyskytuje hematologická toxicita zahrnující především leukopenii, trombocytopenii a anémií. Celkové příznaky můžeme vidět i u akutní nemoci z ozáření (ANO). (Adam, Krejčí, et al., 2011, str. 122)

K systémové reakci dochází:

1. Přímým poškozením záření.
2. Toxemií z rozpadových produktů a uvolněním histaminových látek.

3. Změnami kapilár v systému účinkem záření nebo sekundárně histaminem, což se projeví zvýšením propustnosti kapilár s exudací tekutin a krevních bílkovin. (Macháček, Cwiertka, 1996, str. 50)

### **1.2.2 Lokální příznaky**

Místní nežádoucí účinky jsou situovány do oblastí, kterými prochází ionizující záření při léčbě. Pacient popisuje typické problémy na konkrétních místech. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.30)

## **1.3 Nežádoucí účinky dle vztahu dávky a účinku**

### **1.3.1 Stochastické účinky**

U stochastických (bezprahových) účinků roste s dávkou záření míra účinku (čím je dávka větší, tím lineárně roste pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků). Do této kategorie spadají tumory vyvolané ozářením a genetické mutace u budoucích generací. (Kuna, Navrátil et.al, 2005, str. 48)

Dávky za delší časové období se dají sčítat (tělo si dávku „pamatuje“), neboť se vztahuje mimo jiné k malým dávkám a malým dávkovým příkonům. Zatímco u deterministických účinků se dávky za delší časové období sčítat nedají, kvůli užití reparačních mechanismů. (Sabol, Vlček, 2011, str. 125)

### **1.3.2 Deterministické účinky (prahové)**

Deterministické účinky jsou velmi často označovány jako prahové, to znamená, že pokud nebude překročena určitá prahová hodnota (pro daný účinek charakteristická), tak se tyto účinky nevyskytnou. Intenzita účinku roste se zvyšující se obdrženou dávkou, kdy růst není

lineární, ale je popsán esovitými křivkami. (Kuna, Navrátil et.al, 2005, str. 48)

Tyto účinky můžeme také označovat jako tkáňovou reakci na ozáření. Některé látky mohou snížit dopad deterministických účinků. Patří zde například modifikátory biologické odpovědi, které byly vyvíjeny zejména v období studené války, kdy vojáci a obyvatelstvo bylo ohroženo ozářením kvůli potencionální možnosti použití jaderných zbraní.

Deterministické účinky vznikají při buněčných ztrátách v důležitých buněčných populacích. Jelikož se týkají velkého počtu buněk, pojmenovávají se také jako polycytické. Naproti tomu u stochastického účinku se jedná o mutaci zprvu jediné buňky, jde tedy o účinek monocytický. (Sabol, Vlček, 2011, str. 127)

## **1.4 Nežádoucí účinky podle času**

### **1.4.1 Akutní nežádoucí účinky**

Tyto nežádoucí změny se projevují již během radioterapie a dále do třech měsíců od ukončení ozařování. Nejvýraznější jsou u tkání, které mají schopnost rychlé obnovy, jako je kožní epitel, sliznice a hemopoetický systém. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88) Sliznice s velmi dobrou buněčnou reparací vykazují poškození po ozáření za 1-2 týdny, naopak u orgánů bez rychlé a opakované obnovy jako je CNS, trvá řadu měsíců, než se efekt záření projeví. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 27) Pro tkáň se schopností rychlé obnovy je tedy typické, časté dělení buněk, ze kterých vznikají funkční buňky, které mají posloupné uspořádání. Akutní poradiační reakce je způsobena ztrátou těchto funkčních diferencovaných buněk. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88)

Poškození DNA u výše zmiňovaných buněk je způsobené ionizačním efektem a volnými radikály produkovanými ozářením a vede k porušení buňky při prvním nebo několika dalších děleních buňky. Buněčná smrt ve fázi mitózy je většinou způsobena špatnou opravou chromozomálních změn nebo neschopností je opravit. K buněčné smrti tak může dojít apoptózou, v poradiačním období se týká zejména lymfocytů, spermatogonií a serózních buněk ve slinných žlázách. (Binarová, 2010. str. 200)

Na to, jak moc se akutní nežádoucí účinky projeví má vliv celková dávka a trvání radioterapie. (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, str. 122) Hynková a Doleželová předkládají, že intenzita a trvání postradiačních akutních účinků je ovlivněna

rychlostí doplňování kmenových a následně diferencovaných funkčních buněk. (Hynková, Doleželová 2008, str. 88)

Na některých akutních reakcích jako je erytém na kůži nebo vzestup intrakraniálního tlaku v CNS se pravděpodobně podílejí jiné mechanismy, než je buněčná smrt. Záření spouští expresi a aktivaci prozánětlivých a profibrotických cytokinů, způsobuje cévní poškození a aktivuje koagulační kaskádu. Tyto změny se podílejí na vzniku edému, zánětlivých reakcí a na spuštění procesu hojení. Cytokiny aktivované radiačním zářením jsou velmi často tkáňově specifické. (Stone, Coleman et al., 2004, str. 21)

Výraznější jsou projevy u současné chemoterapie nebo u hyperfrakcionace a akcelerace. Akutní vedlejší účinky bývají zpravidla léčitelné. Adam, Krejčí a kolektiv uvádějí, že nejčastěji se objevují reakce jako je radiodermatitida, alopecie, mukozitida, kolitida, cystitida a pneumonitida.

Výrazná akutní reakce může vyústit v pozdní reakci, riziko vzniku pozdních změn se však většinou při výraznější akutní reakci nezvyšuje. (Adam, Krejčí et al., 2011, str. 122)

#### **1.4.2 Pozdní nežádoucí účinky**

Tyto poradiační účinky se projevují po měsících až letech po ukončení léčby. Jejich projevy mohou být závažné nebo mírné, postupně se mohou zhoršovat nebo odeznívat a mohou vznikat náhle nebo se postupně vyvíjet. Stone, Coleman a kolektiv uvádějí, že některé studie dokazují progresi pozdních nežádoucích účinků během 20 - 34 let po ukončení léčby. (Stone, Coleman et al., 2004, str. 21)

Pozdní účinky se týkají zejména tkání a orgánů, které mají pomalou regeneraci. Objevují se tedy u podkožní tkáně, tukové tkáně, svalů, mozku, ledvin, jater a střevní stěny. (Binarová, 2010, str. 200) Radiační reakce má charakter atrofie tkání, čímž v případě parenchymatózních orgánů dochází ke snížení jejich funkce. Častým projevem jsou také mikrovaskulatury a fibrózy způsobené nadprodukcí kolagenu, které se spolupodílejí na strukturálních změnách orgánů. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.30) Například ve tkáních jako jsou plíce dochází k urychlenému stárnutí stromálních buněk a jejich prostoupení do míst poškození a k následnému fibrotickému tuhnutí vnímavé tkáně. V ostatních tkáních jako je mozek, je nejzávažnější komplikací nekróza. (Stone, Coleman et al., 2004, str. 21)

U pozdních účinků jsme schopni odhadnout pravděpodobnost jejich vzniku, ale na rozdíl od akutních následků je velmi často nejsme schopni po jejich vzniku léčit. (Kubeš, Vítek, Dědečková et al., 2005, str.162)

Pozdní reakce nejsou příliš závislé na celkové dávce a ani na trvání radioterapie, tyto reakce mají závislost především na jednotlivých dávkách na frakci. (Adam, Krejčí et al., 2011, str. 122)

### **1.4.3 Velmi pozdní nežádoucí účinky**

Velmi pozdní nežádoucí účinky jsou brány mnohem méně v potaz než účinky předešlé, důvodem je hlavně to, že vznikají po ukončení ozařování s časovým odstupem několik desítek let a tím pádem jsou mimo časový horizont zkušenosti aplikujícího lékaře. Je také důležité zmínit, že u mnoha pacientů se jedná o stavy ohrožující jejich život, které mají za následek zkracování délky přežití u onkologicky nemocných a také představují vysoké náklady pro zdravotnické systémy. Dříve tyto problémy nebyly příliš významné, protože procentuální zastoupení dlouhodobě přežívajících bylo velmi nízké. S pokrokem onkologické léčby se však tento problém stává čím dál více aktuální a tuto problematiku je nutno brát mnohem více v potaz.

Pro rozbor velmi pozdních nežádoucích účinků radioterapie je důležité se zaměřit na pacienty, kteří podstoupili ozařování v mladém věku a onemocnění mělo relativně dobrou prognózu. Pacienti musí být sledováni více než 10 let a sledují se velmi pozdní nežádoucí účinky jako jsou sekundární malignity a orgánové disfunkce, převážně poruchy kognitivních funkcí, dysfunkce štítné žlázy, kardiomyopatie a ischemická choroba srdeční (ICHS), plicní fibróza a nefropatie. Diagnózy, které je nutno mít na paměti, jsou pediatrické zhoubné nádory obecně, maligní lymfomy, z nádorů varlat hlavně seminomy, nádory prsu a mozkové zhoubné nádory. (Kubeš, Vítek et al., 2005, str.162)

Velmi pozdní změny jsou způsobeny mutacemi, které jsou podmíněny stochastickým účinkem záření a nemají tudíž prahovou hodnotu dávky. Akutní a pozdní účinky prahovou hodnotu dávky mají a tato prahová hodnota nám umožňuje určit pravděpodobnost závažného poškození zdravých tkání. (<http://fbmi.sirdik.org>)



## **2 Faktory ovlivňující nežádoucí účinky**

Na vzniku nežádoucích účinků spojených s radioterapií se podílí mnoho faktorů. Šlampa a Petera rozdělují tyto faktory na: výši dávky a časový faktor, velikost ozařovaného objemu, techniku ozařování, frakcionaci, využití brachyradioterapie, celkový stav a režim pacienta, radiopotenciaci a radioprotekci. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.31-33) Pozorováním bylo dokázáno, že použitím více malých radiačních frakcí byly pozdní následky méně závažné a lokální kontrola vyšší, než pokud se použije větší dávka u jedné nebo několika frakcí. Pozdní účinky jsou méně citlivější na změny celkové doby léčby než na změny velikosti frakce. Důležitým faktorem ovlivňující poradiační reakce je použití chemoterapie, která velmi často může tyto reakce zhoršit. Pokud je ozařován větší objem, je zvýšené i riziko nežádoucích účinků – větší objemy znamenají vyšší riziko poškození orgánu a jeho funkcí. Každý orgán má jinou toleranci na dávku záření, tolerance může záviset na její rezervě a strukturálním uspořádání. Například plíce zvládnou snést nízkou dávku na celý orgán. Naproti tomu vysoká dávka na malý objem míchy může být velmi nebezpečná, ale nízká na větší oblast by byla méně riskantní. (Stone, Coleman et al., 2004, str. 22)

### **Výše dávky a časový faktor**

Výše dávky má vliv na vznik časných i pozdních reakcí. Doba ozařovacího cyklu má vliv na akutní nežádoucí účinky. Například pokud se vloží do ozařovacího cyklu přestávka 14 dnů, umožní se hojení zdravých tkání a konečná akutní reakce nebude tak velká. Zároveň však pauza umožní opětovné zmnožení nádorových buněk. Na druhou stranu u pozdě reagující tkáně nemá doba ozařovacího cyklu příliš významný vliv. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.31)

### **Velikost ozařovaného objemu**

Projev akutních i pozdních reakcí je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu. Zdůraznění lokálních akutních projevů a také systémových reakcí u ozáření velkého objemu může omezovat léčbu. Pro prevenci vzniku pozdních reakcí je snaha zmenšit ozařovaný

objem i dávku. Vztah mezi objemem a dávkou hodnotí tzv. dose-volume histogramy (DVH), které jsou velmi důležité při hodnocení kvality ozařovacího plánu.

U orgánů, jejichž funkční jednotky jsou uspořádány paralelně (plíce, játra, ledviny) roste riziko poškození se zvětšujícím se ozářeným objemem. Tyto orgány jsou objemově závislé. U jiných orgánů, například mícha nebo duodenum, riziko závisí na maximální dávce, funkční jednotky jsou zde uspořádány sériově. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.31)

## Technika ozařování

Při tvorbě ozařovacího plánu je snaha volit takové směry svazků, aby byl dostatečně ozáren celý cílový objem a zároveň byly ušetřeny kritické orgány (OAR). Například pokud chceme ozárit mediastinum 50 Gy, technika dvou polí je nevhodná, došlo by k velkému ozáření míchy. Raději volíme techniku například tří polí tak, aby se alespoň jedno vyhnulo míše.

Ozářením OAR se můžeme vyhnout vykryváním části polí, které nesměřují do cílového objemu. Používáme odlité stínící bloky nebo vícemelové kolimátory. Zlepšením je také použití radioterapie s modulovanou intenzitou<sup>3</sup> (intensity modulated radiotherapy – IMRT) a užití tzv. inverzního plánování<sup>4</sup>. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.31-32)

---

<sup>3</sup> IMRT využívá plánovanou jednotlivou proměnlivost intenzity v jednotlivých ozařovacích svazcích a rozdílné intenzity v jednotlivých pixelech jsou výsledkem naprogramovaného pohybu listů vícemelového kolimátoru během ozařování. (Vošmik, 2008, str. 82)

<sup>4</sup> Inverzní plánování spočívá v tom, že se specifikuje počet a orientaci svazků a požadované dávky pro plánovací cílový objem a kritické dávky. Počítačový algoritmus pak opakovaně mění intenzitu u dílčích pixelů polí tak, až prostorové rozdělení dávky vyhovuje definovaným požadavkům – výsledná distribuce dávky se nejvíce blíží distribuci požadované. Při nalezení optimálního rozložení intenzit v jednotlivých svazcích je umožněno odpovídající ozáření plánovacího cílového objemu při současném šetření okolních zdravých tkání podle zadaných požadavků. (Vošmik, 2008, str. 82)

## **Frakcionace**

Z radiobiologického hlediska je neúčinnější aplikovat smrtící dávku v jedné aplikaci, ale současné techniky zevního ozařování neumožňují aplikaci dávky pouze do nádorového ložiska. Je to spojeno s nežádoucím ozářením okolní zdravé tkáně, a proto je nutno dávku rozdělit do několika (spíše desítek) částí – frakcí, abychom tyto okolní OAR zářením nezničili. Tato nutnost rozdělení dávky má za následek zvýšení tolerance nádorových buněk a je tedy nutno zvýšit celkovou nádorovou dávku. Vztahy mezi dávkou jednotlivou, celkovou a jejím časovým rozložením se nazývá frakcionace.

Historická porovnání různých frakcionačních schémat přinesla zjištění, že neexistuje přímá souvislost mezi vznikem akutní a pozdní radiační reakce. Například pokud se frakcionace 2 Gy 5krát týdně nahradí frakcionací 4 Gy 2krát týdně (hypofrakcionace) při zachování rovnocenné biologické dávky, je proti první frakcionaci snížena akutní radiační reakce, ale roste riziko vzniku reakcí pozdních. Naopak užití hyperfrakcionace (např. 1,2 Gy 10krát týdně) zhoršuje akutní radiační reakci, ale snižuje závažnost reakcí pozdních (Šlampa, Petera et al., 2007, str.32).

## **Využití brachyradioterapie**

Tato metoda díky své krátké vzdálenosti zdroje a cílového objemu je schopna relativně více šetřit okolní zdravou tkáň, a tím aplikovat vyšší dávku záření do cílového objemu. Kvůli nehomogenitě dávky v cílovém objemu je riziko poškození zdravých tkání přímo v cílovém objemu nebo na jeho okrajích. Proto i pro brachyradioterapii platí při plánování podobná pravidla jako u zevní radioterapie – zvážení výše celkové dávky, rozmístění zdrojů, volby dávkového příkonu, frakcionace atd. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.32-33).

## **Radiopotenciace a radioprotekce**

Radiopotenciačně působí některá cytostatika, která se využívají v praxi k současné aplikaci konkomitantní chemoradioterapie. Dále tak působí i jiné metody fyzikální léčby, jako je hypertermie. Radiopotenciační látky selektivně zvyšují citlivost nádorových buněk na záření,

dochází však vzhledem k nedokonalé selektivitě i ke zvýšení senzitivity zdravých tkání, především ve smyslu akutních radiačních reakcí.

Naopak radioprotekční látky snižují účinek záření. Mohou tak působit látky, které jsou schopny vázat volné radikály a zvýšit tak toleranci zdravých tkání při zachované senzitivitě nádorové tkáně. U radioprotektiv je však stále diskutabilní selektivní účinek na zdravé tkáně. Kvůli možné radioprotekci i nádorové tkáně, není vhodné pacientům doporučovat jako podpůrnou léčbu prepráty obsahující antioxidanta (vit. E, C, selen a další). Amifostin je radioprotektivum, které se indikuje při ozařování nádorů hlavy a krku a výrazně snižuje riziko pozdní xerostomie<sup>5</sup>. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.33)

## **Faktory závislé na pacientovi a jeho celkový stav**

Vznik poradiačních reakcí a jejich léčba závisí na různých faktorech, mezi ně řadíme věk, současně probíhající nemoci – zvláště ty, které poškozují cévní zásobení, jako diabetes mellitus a vysoký krevní tlak, dále můžeme zařadit i chirurgický výkon nebo úraz v ozařovaném místě. U některých pacientů může být geneticky podmíněná zvýšená reakce na ozařování. Například u pacientů trpících syndromem ataxia teleangiectasia<sup>6</sup> se rozvíjí velmi těžká poradiační reakce způsobená nesprávnou reparací DNA po poškození zářením. (Stone, Coleman et al., 2004, str. 22)

Na snášenlivost léčby má vliv i celkový režim pacienta. Všichni pacienti jsou řádně poučeni, včetně informací, které se týkají základní péče o ozařovanou oblast. Patří sem informace o péči o pokožku – omývání vodou bez mýdla vysušujícího pokožku, řádné osušení, používání bavlněného prádla, nevystavování se příliš slunci atd. U pacientů ozařovaných kvůli nádorům hlavy a krku je prokázáno zhoršení nežádoucích poradiačních reakcí vlivem kouření a konzumace alkoholu. Pacientům je doporučen pobyt na čerstvém vzduchu, vyvážená strava a dostatek tekutin. Pokud není pacient schopen přijímat potravu z důvodu překážky či vlivem

---

<sup>5</sup> Pocit sucha v ústech, způsobený hyposialii nebo asilií, který může být trvalý a nemění se po příjmu tekutin. Při jídle se tento pocit zesiluje nebo lehce zmírňuje. (Slezák, Berglová, 2011, str. 340)

<sup>6</sup> Ataxia telangiectasia (Syndrom Louis-Barové) je zděděná autozomální recesivní porucha charakterizovaná progresivní cerebrální degenerací, předčasným stárnutím, růstovou retardací, atrofií gonád, oslabenou imunitou a vysokou citlivostí na ionizující záření. (Pandita, 2003, str.1)

radioterapie, zajišťuje se přísun energie nazogastrickou sondou, punkční gastrostomií, parenterální výživou atd. Nedostatečný příjem živin zhoršuje celkový stav pacienta, oslabuje imunitu a ovlivňuje hojivé procesy. (Šlampa, Petera et al., 2007, str.33)

### **3 Klinické projevy poradiačních změn**

Radioterapie je lokální léčba, a proto se v oblasti, která se léčí, vyskytuje většina nežádoucích příznaků. Při této léčbě se nežádoucím účinkům nelze vyhnout. (Eldridge, 2011, str.1)

#### **3.1 Hlava a krk**

Radioterapie nádorů hlavy a krku má vliv na kůži, sliznici, podkožní tkáň, kosti a slinné žlázy. Na kůži vzniká nejčastěji erytém a suchá nebo vlhká deskvamace, která je zapříčiněna ztrátou rychle proliferujících buněk a selháním jejich nahrazování buňkami funkčními. (Stone, Coleman, 2004, str. 23) Hynková a Doleželová uvádějí, že kožní reakci lze pozorovat kolem druhého a třetího týdne léčby a že většina kožních reakcí se zhojí během 4-6 týdnů po ukončení radioterapie. Podle nich je vhodné preventivně kůži nevystavovat mechanickému, fyzikálnímu (sluneční záření) nebo chemickému (aplikace deodorantů) dráždění. Dále pokožku omývat jen neparfemovaným jemným mýdlem a vlažnou vodou a osušit jen lehce ručníkem. Je také důležité dbát na pravidelné promazávání pokožky, například se užívají preparáty jako vepřové sádlo, bílá vazelína, preparáty obsahující kyselinu panthotenovou a další. Aplikují se také přípravky vytvářející na kůži ochranný transparentní film (Cavilon). Zvýšená kožní citlivost může být i několik měsíců až roků po ukončení léčby, kdy po aplikaci některých cytostatik (např. doxorubicin, paclitaxel nebo metotrexát) může vzniknout erytém v poli, které bylo dříve ozařováno. Z trvalých chronických změn někdy dochází k atrofii kůže, sklerotizaci, poškození mikrovaskulatury se vznikem teleangiektázií, změnám pigmentace. Ztráta pružnosti podkoží a fibróza bývá výraznější u pacientů po operaci, často doprovázená lymfedémem. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88-89)

Během radioterapie často dochází v ozařované oblasti k dočasnému, ale někdy i trvalému vypadávání vlasů (alopecii) nebo ztrátě chlupů (epilaci). V těchto oblastech vlasy a chlupy začnou znovu růst nejčastěji během 1-3 měsíců od ukončení ozařování, kvalita bývá o něco horší, než tomu bylo původně. Dávky způsobující trvalou alopecii jsou individuální. (Šlampa, Petera, 2007, str. 35) Do dalších pozdních nežádoucích účinků týkajících se kůže patří pigmentové změny, teleangiektazie, atrofie, retrakce, fibróza a ulcerace. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88-89)

Poškození dutiny ústní – mukozitida – se vyskytuje u většiny ozařovaných pacientů, zejména u těch, kteří jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií nebo alterovanými frakcionačními režimy. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89) Stone a Coleman udávají, že mukozitida je stejně jako dermatitida důsledkem ztráty funkčních buněk a nedostatkem náhrady rychle proliferujících buněk. (Stone, Coleman, 2004, str. 24) Mukozitida je doprovázena bolestí, pálením a nepohodlím, tyto projevy jsou značně zhoršeny požitím vysoce kořeněných potravin. Pokud ozařovací pole zahrnuje sliznici hltanu, může způsobit potíže při polykání a poruchy řeči. (Tolentino, Centurion, 2011) Mukozitida se může začít hojit během léčby nebo přetrvává několik dnů až týdnů po jejím ukončení. U velmi závažné mukozitidy, kdy pacient není schopen přijímat potravu, bývá zaváděna i sonda k zajištění odpovídající výživy, zvláště u velmi intenzivní kombinované léčby nebo několika denních frakcí, může být nezbytné i dočasné přerušování léčby. (Stone, Coleman, 2004, str. 24) Klinicky je možné si v dutině ústní všimnout prosáknutí sliznic s rozvojem exudativní mukozitidy. Postupně se poškození prohlubují, vznikají ložiska „špekovitého vzhledu“ krytá pablánou (fibrózní mukozitida). Tato ložiska se mohou postupně slučovat. U závažných mukozitid se objevují slizniční krvácivé projevy a vznikají vážná poškození jako jsou vředové léze. Tyto změny se objevují i na sliznicích hltanu a jícnu. Při ozáření chuťových pohárků dochází nejčastěji k částečné ztrátě chuti (hypogeusie), někdy však může dojít ke ztrátě chuti zcela (ageusia). (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89) Stone a Coleman poukazují na skutečnost, že pacienti, kteří mají vyšší koncentraci slinného epidermálního růstového faktoru před zahájením radioterapie, ale i během ní, mají mírnější mukozitidu v dutině ústní. (Stone, Coleman, 2004, str. 24) Jako prevence mukozitidy je důležité dodržovat základní péči o dutinu ústní (čištění zubů měkkým kartáčkem s fluoridovou pastou). Dále se doporučuje provádět výplachy vhodnými neдрáždivými roztoky jako je sterilní voda, 0,9 % roztok NaCl, chlorhexidin používaný pro svůj antiplakový efekt, dále se nabízí další preparáty na ochranu sliznic např. Gelclair. Před zahájením radioterapie je vhodné, aby pacient podstoupil stomatologické vyšetření s ošetřením patologických procesů. V průběhu léčby je často nutné tlumit bolest,

kteřá doprovází mukozitidu a zhoršuje kvalitu života nemocných. Proto jsou pacientům nasazována analgetika, často i opiátového typu, a to i systémově. Ke zmírnění projevů mukozitidy lze někdy aplikovat cytoprotektivum/radioprotektivum amifostin, nelze však zcela vyloučit možnost jeho systémové toxicity (nevolnost, zvracení atd.). Jak již bylo uvedeno výše, k zajištění výživy nemocného je někdy nezbytné zavést nazogastrickou sondu, případně je nutno zvážit i PEG (perkutánní endoskopickou gastrostomii). Bohužel zavedením nazogastrické sondy většinou není možné dosáhnout optimálního pokrytí energetický potřeb. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89)

Při léčbě nádorů hlavy a krku jsou často ozařovány slinné žlázy. Příušní žlázy, které obsahují převážně buňky serózní, jsou více radiosenzitivní. Podčelistní a podjazykové žlázy jsou o něco odolnější, obsahují jak buňky serózní, tak i buňky mukózní. Poškození se primárně objevuje v parenchymu slinné žlázy spíše než ve vývodech, škody jsou zapříčiněny zejména zánětem, cévními změnami a edémem. Čím větší je objem vystavený radiační dávce, tím je vyšší funkční poškození. (Stone, Coleman, 2004, str. 24) Výsledkem poškození slinných žláz je pocit suchosti v ústech – xerostomie, která často nastává velmi brzy při ozařování. Doba trvání snížení produkce slin se u pacientů liší. Dostatečná dávka slin může být během několika měsíců po ozařování obnovena nebo jsou změny ve žlázách trvalé a způsobí nezvratnou ztrátu schopnosti vylučovat sliny. Rozsah radiací ovlivněné slinné funkce závisí na dávce záření, objemu žlázy a povaze ozařovaných slinných žláz. Funkční poškození slinných žláz má za následek pocit pálení, popraskané rty, zvýšenou náchylnost k perorálním infekcím a vzniku zubního kazu atd. Radiační terapie také mění složení slin, zvyšuje viskozitu, snižuje pufrační kapacitu, mění koncentraci elektrolytů a mění neimunitní a imunitní antibakteriální systémy. Změny v chemickém složení slin a zvýšení množství kariogenních orálních bakterií vedou k rychlému odvápnění zubní skloviny. Radiační kaz tedy není způsoben přímo ozářením, ale je důsledkem xerostomie. Klinicky má nekontrolovatelnou formu a má tendenci se šířit na všechny zubní povrchy, měnit jejich průsvitnost a barvu. Také může docházet k drobnosti a rozpadu zubů. (Tolentino, Centurion, 2011)

Při přítomnosti kazu u zubu existuje riziko infekce kosti nacházející se pod ním. Infekce může vést až k osteoradionekróze. Vznik této komplikace se častěji objevuje u dolní čelisti vzhledem k jejímu chudšímu krevnímu zásobení. Vytrhnutím nevléčitelných zubů před léčbou a zavedením pravidelné intenzivní ochranné péče o chrup včetně každodenních výplachů fluoridem lze osteoradionekróze předejít. Léčba je často provázána podáváním antibiotik a někdy může dojít i k resekci nevléčitelné kosti. (Stone, Coleman, 2004, str. 24)

Chronická xerostomie je pro pacienta psychicky velmi zatěžující. Její léčba je často

náročná, a proto je prevence jejího vzniku velmi důležitá. Možností je šetření slinných žláz pomocí IMRT, která snižuje riziko pozdní xerostomie. Také jsou používány látky, které jsou schopny stimulovat produkci slin, dále lze sliny nahradit předepsáním „umělých slin“, z obecných opatření pak svlažování sliznic, zvlhčování vzduchu, žvýkání žvýkacích gum neobsahující cukr. Někteří chirurgové se pokoušejí přemístit slinné žlázy mimo ozařované pole, ale pořád je tato metoda spíše pokusná. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89)

Radioterapie u nádorů hlavy a krku může zapříčinit hypofunkci štítné žlázy. U pacientů je tedy vhodné pravidelné a dlouhodobé vyšetřování thyreoidálních hormonů. Dále se u nemocných může objevit přechodné reverzibilní poškození míchy, tzv. Lhermitteův syndrom<sup>7</sup>, vznikající 2-3 měsíce po ozáření. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89) Při léčbě zářením mohou být postiženy nervové plexy a jednotlivé nervy (plexopatie či neuropatie). Významným kritickým orgánem jsou také oči z důvodu rizika vzniku katarakty po poměrně nízkých dávkách 2-4 Gy na oční čočku. Nutné je však zmínit, že katarakta je poměrně dobře řešitelná náhradou čočky, takže část pacientů podstupujících celotělové ozařování (12 Gy/ 6-8 frakcí/ 3-4 dny) je indikovaná k tomuto zákroku. Vyšší dávky záření mohou být příčinou změn na rohovce, sítnici, spojivkovém vaku. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 37) Vzácně mohou vzniknout záněty slinných žláz nebo zevního zvukovodu. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89) Tolentino a Centurion uvádějí že, u pacientů léčených pro nádory hlavy a krku se může výjimečně objevit trismus<sup>8</sup>. (Tolentino, Centurion, 2011) Významné akutní a chronické nežádoucí účinky jsou podnětem pro pravidelnou kontrolu pacienta ORL lékařem a radiačním onkologem v průběhu i po ukončení léčby. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89)

---

<sup>7</sup> Typickými projevy u Lhermitteova syndromu jsou ostré elektrické záškuby či parestázie vyzařující z krku do horních končetin, trvající sekundy až minuty. Syndrom může být vyvolán předklonem, chůzí po tvrdém povrchu nebo jinou fyzickou aktivitou. Příznaky odeznívají spontánně (Hynková, Doleželová, 2008, str. 89).

<sup>8</sup> Trismus (čelistní kontraktura) je chronické snížení schopnosti otevření ústního otvoru způsobené například fibrózou. Obvykle je hypomobilita temporomandibulárního kloubu považována za pozdní účinek vysoké dávky radiace. Ústní otvor menší než 20 mm lze považovat za trismus (Tolentino, Centurion, 2011).



## 3.2 Hrudník

Nežádoucí účinky záření v oblasti hrudníku se nejčastěji týkají plic a srdce. (Eldridge, 2011, str.1) Důležité je zmínit, že plíce jsou jedním z orgánů, které jsou nejvíce citlivé na záření, přesto se bohužel nelze velmi často vyhnout jejich ozáření, například při karcinomech jícnu, prsu a lymfomech. (Stone, Coleman, 2004, str. 23)

Při ozáření hrudníku se opět může na kůži objevit podráždění. Kůže, která překrývá oblast léčby, může být červená a podrážděná, někdy jsou tyto příznaky doprovázeny suchostí a olupováním. Zvláštní pozornost je třeba věnovat tomu, aby se zabránilo spáleninám. (Eldridge, 2011, str.1)

Jak již bylo uvedeno v kapitole o klinických projevech nežádoucích účinků u nádorů hlavy a krku doporučuje se pokožku omývat neparfemovaným mýdlem a vlažnou vodou, nepoužívat deodoranty a pravidelně promazávat bílou vazelínou nebo vepřovým sádlem. (Hynková, Doleželová, 2008, str. 88) V těžších případech lze použít masti s kortikoidy. (Kubecová, 2009, str. 30)

Radioterapie snižuje hladinu plicního surfaktantu, což je látka, která zvyšuje povrchové napětí v plicích, a tím brání kolapsu plicních alveolů. To může mít za následek suchý kašel a poruchy dýchání. Příležitostně jsou podávány steroidy, které mírní tyto příznaky. Dýchací potíže a kašel spojené s horečkou mohou být také známkou radiační pneumonitidy. (Eldridge, 2011, str.1)

Radiační pneumonitida je zánětlivou odpovědí plic na ozařování. Pro pneumonitidu je charakteristické, že se neobjevuje hned, ale nejčastěji za 4–6 týdnů po ozáření, méně často až za 6 měsíců. Léčí se antibiotiky a kortikoidy. Dle doporučení Mezinárodní komise pro radiační jednotky a míry (ICRU) by plicní tkáň neměla obdržet více než 30,0 Gy ve 200 cm. (Kubecová, 2009, str. 30) Radiační pneumonitida je poměrně častá, postihuje 5 až 15 procent lidí, kteří podstupují radioterapii pro rakovinu plic. Příznaky zahrnují horečku, kašel, dušnost a jsou diagnostikovány na základě konkrétních změn na rentgenovém vyšetření hrudníku. (Eldridge, 2011, str.1) Shapiro a Recht zmiňují, že se pneumonitida vyskytuje méně než u 1 % žen ozářených pro nádor prsu, dále však poukazují na to, že výskyt je u radioterapie vyšší než u souběžné radiochemoterapie. (Shapiro, Recht, 2001, str. 2005) Histologie tkáně v časně fázi pneumonitidy ukazuje navýšení počtu pneumocytů II. typu a snížení počtu parenchymálních buněk a koncentrace surfaktantu. V plicní tkáni jsou přítomny zánětlivé buňky a nápadné jsou alveolární makrofágy. Alveoly jsou naplňovány krevními exudáty a ze zásob fibrinu se tvoří hyalinní membrány. (Stone, Coleman, 2004, str. 23) I když i samotná

rakovina plic může způsobit kašel a dušnost, je důležité brát v úvahu i tuto možnost rozvoje postradiační pneumonitidy. (Eldridge, 2011, str.1) U vážnějších případů postižení plic může dojít až k hypoxemii a pravostrannému srdečnímu selhání.

I částečné ozařování plic někdy vede k rozvoji oboustranné, imunologicky zprostředkované pneumonitidy, která většinou mizí bez léčby. Zpravidla pneumonitida ustoupí během několika týdnů a je následována stádiem s chronickým zánětem a fibrózou, která se vyvíjí měsíce až roky po radioterapii. V tomto stádiu se projevuje cévní poškození a ukládání kolagenu do plicního intersticia. Pokud je zasažen malý objem, pacient většinou nezaznamenává žádné potíže a jizvení lze pozorovat pouze na rentgenu. Při radioterapii zahrnující větší objem, může nemocný trpět kašlem, zkráceným dýcháním a dýchacími obtížemi zapříčiněnými velkým snížením difuzní kapacity a respiračního objemu kvůli významnému jizvení a stažení tkáně. K odlišení radiačního poškození a recidivy nádoru nám slouží PET<sup>9</sup> (pozitronová emisní tomografie). Nádor se chová mnohem více hypermetabolicky. (Stone, Coleman, 2004, str. 23) Fibróza způsobená ozařováním není tolik častá, pokud se však vyskytne, je nevratná a musí se medikamentózně léčit včetně kortikoidů. Po radioterapii již také není běžně k vidění poškození brachiálního plexu a fraktury žeber. Častěji pozorujeme osteoporózu ozářených žeber po dávkách nad 50,0 Gy. (Kubecová, 2009, str. 30)

Radioterapie ovlivňuje srdce různými způsoby. Nejčastějším poškozením srdečního svalu je kardiomyopatie, která vede k tomu, že srdce není schopno pumpovat krev do těla jako dříve. Nejčastěji se toto poškození objeví, pokud aplikujeme poměrně vysoké dávky záření pro nádory a lymfatické uzliny zahrnující mediastinum. Radiační terapie může také zvýšit riziko onemocnění koronárních arterií, nemoci chlopní nebo poruch srdečního rytmu. Radiační poškození perikardu může vést k tvorbě perikardiálního výpotku, tím dochází ke zhoršení funkce myokardu a kardiální insuficienci, která bývá někdy velmi závažná až život ohrožující. Pacienti trpí výraznou dušností. Toto poškození v některých případech přechází

---

<sup>9</sup> Přístroj pozitronové emisní tomografie je tvořen soustavou detektorů, které jsou kruhovitě uspořádány a jsou umístěny tak, aby obklopovaly pacienta. Tyto detektory se během vyšetření kolem pacienta neotáčejí. PET je zkratka vycházející z anglického názvu positron emission tomography. Pozitronová emisní tomografie je založena na koincidenční detekci anihilačních fotonů o energii 511 keV. Radioaktivní látka, která se vpraví do pacientova těla je pozitronový zářič. Při přeměně  $\beta^+$  radioaktivního zářiče dojde k emisi pozitronu, který dále interaguje s elektronem v okolí. Dále pak dojde k jejich anihilaci a z tohoto místa, kde k anihilaci došlo, odletí dva fotony. Dva anihilační fotony od sebe letí po přímce a dopadnou na protilehlé detektory. PET detekuje pouze ty impulzy, které na dvojici detektorů dopadnou současně. Z nasbíraných údajů se následně zrekonstruuje prostorový obraz snímaného místa. (Koranda et al., 2014, str. 30)

i do chronického stadia a občas bývá hodně obtížné odlišit tyto příznaky od jiných nežádoucích účinků nebo samotné rakoviny.

Potenciálním vedlejším účinkem radiační terapie je výskyt sekundární rakoviny v důsledku karcinogenního účinku radiačního záření. U rakoviny plic se sekundárně po 5 až 10 letech po ukončení léčby může vyskytnout leukemie, vyskytuje se ale velmi zřídka. Občas se můžeme setkat i se sekundární rakovinou plic nebo prsu, obvykle se objeví nejméně po 10 letech po léčbě. (Eldridge, 2011, str.1)

Díky rozvoji trojrozměrné konformační radioterapie (3DCRT<sup>10</sup>) a ozařování pomocí IMRT je umožněno preciznější modelování rozložení dávky na nádor, výsledkem čehož je významně lepší ušetření zdravých citlivých tkání. Normální zdravá tkáň by měla být schopna snést vyšší dávky, protože ozařovaný objem je menší. Co se týče nádorů hrudníku používají se metody, které mají za cíl zmenšit nebo přizpůsobit pohyb nádoru během dýchání. Při použití techniky IMRT jsou však větší objemy tkáně vystaveny slabým dávkám, protože tyto techniky používají delší ozařovací dobu a větší úhly paprsků než konvenční radioterapie – až 360°. Pokud se použijí paprsky záření o energii vyšší než 10 MV vznikají neutrony působící na velké objemy mimo léčebné pole malými nebo středními dávkami. Dlouhodobé následky zatím nejsou známy. (Stone, Coleman, 2004, str. 23)

### 3.3 Břícho a pánev

Nádory nacházející se v oblasti pánve tvoří podle Elliotta a Malaeba 18 % všech nádorových onemocnění. Vzhledem k anatomickému umístění jsou během léčby nádorů pánve vystaveny záření dolní močovody, močový měchýř, zadní uretra, což vede k řadě močových nežádoucích účinků. (Elliott, Malaeb, 2010) Často se objevují záněty močového měchýře, které se projevují dysurií, urgenční mikcí, nucením na močení, hematurií apod. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 161)

Na základě informací, které uvádí Elliott a Malaeb nejsou nežádoucí účinky na urogenitálním traktu při stanovení radioterapie pro kolorektální karcinom řádně hodnoceny.

---

<sup>10</sup> Trojrozměrná konformní radioterapie (3DCRT) je technika, u které meze cílového objemu odpovídají trojrozměrnému zobrazení tvaru a objemu nádoru. Technika je spojena se zavedením CT do klinické praxe. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 56-57)

Udávají, že jediná studie, která popisuje urologické vedlejší účinky, uvádí "problémy s močovým měchýřem" u 2-4 % léčených. Vzhledem k těsné blízkosti močového měchýře, stejně jako ke krevnímu a nervovému zásobení rekta, je pravděpodobné, že bude mít účinek RT a operace souvislost se zvýšeným rizikem dysfunkce močového měchýře, ačkoli nižší dávky RT použité pro kolorektální karcinom mohou toto nežádoucí působení zmírnit. (Elliott, Malaeb, 2010)

Močový měchýř je radiorezistentní orgán. Paradoxně se uroteliální výstelka močového měchýře řadí do tkání s pozdější reakcí, s malým rizikem akutní reakce, ale vyšším rizikem pozdních reakcí. Toleranční dávka na močový měchýř je přibližně 60-65 Gy/6-6,5 týdne. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 56-57) Podle Elliotta a Malaeba jsou nežádoucí účinky v oblasti močového ústrojí způsobeny chronickou progresivní fibrózou ve špatně okysličené podslizniční tkáni. (Elliott, Malaeb, 2010) Po ukončení radioterapie se za 4-6 týdnů objevuje akutní radiační cystitida, pomalu se hojí a často přechází do chronického stádia – chronické vředy a ovlivněná je kapacita močového měchýře. Zmenšení jeho objemu není příliš časté, a to ani po radikální chemoradioterapii u karcinomů močového měchýře. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 36) Těžké pozdní účinky na urogenitální trakt jsou nejčastější při léčbě karcinomu prostaty, močového měchýře a dělohy. (Elliott, Malaeb, 2010)

Jak uvádí Stone a Coleman při radioterapii karcinomu prostaty závisí riziko vzniku komplikací v oblasti rekta v první řadě na celkové dávce záření a objemu rekta v léčebném poli, dále pak na použité ozařovací technice. Brachyterapie soustřeďuje většinu radiačního záření v blízkosti zdroje, z toho vyplývá důležitost, co nejpřesnějšího umístění zdroje do blízkosti nádoru. (Stone, Coleman, 2004, str. 24) Do akutních nežádoucích účinků brachyterapie patří zejména dysurie. Po ukončení léčby trpí dysurií přibližně polovina pacientů. K pozdním reakcím patří močová toxicita, nejčastěji zúžení uretry a méně často se pak objevuje gastrointestinální toxicita. (Soumarová, 2010, str.77) Podle Elliotta a Malaeba jsou výsledky kontroly léčby nízkou a středně rizikových karcinomů prostaty podobné bez ohledu na to, zda jsou muži léčeni chirurgicky, vnější radioterapií nebo brachyterapií. Z tohoto důvodu jsou nežádoucí účinky důležitým faktorem při výběru primární terapie u karcinomu prostaty. (Elliott, Malaeb, 2010) Stone a Coleman zmiňují, že objem rekta v oblasti s vysokou dávkou lze zmenšit použitím 3DCRT a IMRT. Zvýšená dávka na nádor lze aplikovat bez výraznějšího poškození zdravé tkáně. (Stone, Coleman, 2004, str. 24)

Velice citlivé na záření jsou ledviny, jejich toleranční dávka je přibližně 20 Gy/5 týdnů. Do projevu akutní radiační nefritidy můžeme zařadit anémii, hypertenzi, albuminurii, bolesti a únavu. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 56-57)

K trvalé sterilitě u mužů může dojít po ozáření varlat poměrně nízkou dávkou 5 Gy. Vyšší dávky záření ovlivňují i sekreci hormonů, zejména testosteronu. Ženy mohou být neplodné po frakcionovaném ozáření 6-8 Gy. Dávka 20 Gy zapříčiní, že ovaria přestanou produkovat hormony. Toho se někdy využívá při radiační kastraci (např. jako součást hormonální léčby karcinomu prsu). (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 36) Míra postižení závisí nejen na dávce záření, ale i na věku pacientky. (Klener, 2002, str. 124)

U poševní reakce projevující se nejčastěji výtokem, se doporučuje provádět poševní výplachy (heřmánek, hypermangan, Rivanol). Jakmile výtok přestane, není doporučováno s výplachy pokračovat kvůli rušení samočisticí a obranné schopnosti poševní sliznice. (Macháček, Cwiertka, 1996, str. 48)

U pacientů ozařovaných pro karcinom konečníku vyplývají nejčastější akutní nežádoucí účinky z poškození sliznice střev za vzniku proktitidy nebo enteritidy. Účinky záření se projevují častým důrazným nucením na stolicí, časté jsou i průjmy. Průjmy léčíme antidiarhoiky (Imodium, Reasec). Stolice je často s příměsí krve nebo hlenu. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 161)

Nejcitlivější úsek gastrointestinálního systému je tenké střevo. To je citlivé již na velmi nízké dávky záření, dochází k překrvení a edému sliznice, k porušení resorpce a zrychlení peristaltiky. Tvoří se vředy na sliznici, v tlustém střevě dochází ke změně mikrobiálního složení. Pacient trpí nevolností, nechutenstvím, objevuje se průjem. Pozdní nežádoucí účinky se týkají podslizničního vaziva a střevní stěny, rizikem jsou obstrukce, píštěle a srůsty, které mohou vyústit v subileózní stavy až v ileus. Ozáření tenkého střeva by nemělo být vyšší než 50 Gy/5 týdnů. Tlusté střevo a konečník jsou o něco odolnější než tenké střevo. Změny na tlustém střevě se však popisují podobně, opět překrvení a krvácivost sliznice, zánětlivé změny, vznik stenóz, píštělí a někdy i vznik chronických vředů. Tolerance rekta na záření je asi 60 Gy/6 týdnů, pokud se aplikuje vyšší dávka (např. u karcinomu prostaty) nesmí být ozářen celý obvod střeva. (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 35-36)

Konečník je nejčastěji postiženou oblastí při ozařování v oblasti pánve pro karcinom prostaty a děložního hrdla. Jak již bylo výše zmíněno, pacienti trpí mnoha akutními příznaky, například průjmem, jehož příčinou je ztráta celistvosti epitelu a vzrůstající sekrece mucinu. Mezi pozdní účinky řadíme častou a urgentní stolicí, krvácení a inkontinenci. Méně časté jsou ulcerace, těžké krvácení, bolest, zúžení atd. Tyto účinky jsou převážně způsobeny fibrózou a ischemií v submukóze, doprovázené teleangiektaziemi a jinými cévními abnormalitami, slizničním městnáním a ukládáním kolagenu a abnormálních fibroblastů. Riziko vzniku těchto komplikací, jak bylo již uvedeno výše, závisí zejména na celkové dávce záření, objemu rekta

v léčebném poli a na použité ozařovací technice.

Při léčbě nežádoucích reakcí v oblasti rekta se zaměřujeme na tlumení zánětlivé reakce sliznic, zvládnutí bolesti, změkčení stolice a tím snadnější defekaci. Terapie zahrnuje perorální protizánětlivé přípravky, intrarektální aplikaci kortikoidů, podávání šetrných laxativ (Lactulosa), analgetik či spasmolytik, nejlépe je formě čípků (Spasmoveralgin), zklidňující olejové nálevy, dále transfuze při krvácení a dilataci v případě vzniku striktur. Při závažných nebo progredujících komplikacích může být použita hyperbarická oxygenace nebo chirurgická intervence s dočasnou nebo trvalou kolostomií. (Stone, Coleman, 2004, str. 24)

Nejběžnější léčbou u kolorektálního karcinomu je chirurgická resekce, přesto 52 % pacientů je indikováno k RT do 6 měsíců od diagnózy. Často se používá i předoperační zevní radioterapie. Indikace pro zevní předoperační radioterapii je onemocnění zahrnující tumor klasifikovaný jako T3 (podle TNM klasifikace) nebo místní adenopatie. Tento terapeutický postup u těchto pacientů zlepšuje přežití. Ve švédské studii hodnotící 1 168 pacientů randomizovaných k chirurgické léčbě s nebo bez předoperační radioterapie se bylo celkové přežití 58 % oproti 48 % a přežití bez opětovné recidivy do 5 let po použití předoperační vnější radioterapie 27 % oproti 11 %. (Elliott, Malaeb, 2010)

Dalším orgánem, který bývá zasažen při radioterapii v oblasti břicha jsou játra. Játra jsou radiosenzitivní orgán s toleranční dávkou 20-30 Gy v závislosti na ozařovaném objemu. Poškození jater se projeví za několik týdnů po radioterapii rozvojem žloutenky a ascitu. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 36)

Při radioterapii nádoru orgánů oblasti břicha a pánve se může také vyskytnout hematologická toxicita a toxicita spojná s druhem podávaného cytostatika při kombinaci s chemoterapií, dále kožní projevy jako je erytém, pigmentace, suchá nebo vlhká deskvamace, případně sekundární mikrobiální infekce. (Šlampa, Petera et al. 2007, str. 161)

### **3.4 Krvetvorná tkáň**

Krvetvorná tkáň patří mezi na ozáření nejcitlivější struktury. Velmi citlivá je zejména bílá krevní řada. (Klener, 2002, str. 124) Riziko nežádoucích hematologických účinků roste při ozařování větších objemů a v oblastech, kde je relativně velké množství krvetvorné kostní dřeně, například u pánve nebo u páteře. Změny v krevním obraze umocňuje i předchozí nebo současná chemoterapie. Je tedy velmi důležité během radioterapie průběžně kontrolovat krevní

obraz a případné komplikace včas řešit. Pokud nastanou vážné hematologické nežádoucí účinky, je nutné zvážit i přerušení radioterapie. Radioterapie vede k útlumu kostní dřeně, a tím dochází ke snižování počtu erytrocytů (anemie), leukocytů (leukopenie) a trombocytů (trombocytopenie). (Šlampa, Petera et al., 2007, str. 37)

Anémie je nejčastější hematologickou komplikací spojenou s radioterapií a chemoterapií. Podávání erytrocytárních koncentrátů se provádí u nemocných bez subjektivních příznaků v případě poklesu koncentrace hemoglobinu (Hb) pod 70 g/l. U pacientů se subjektivními příznaky nebo při radioterapii a radiochemoterapii s léčebným záměrem (ne paliativním) i při vyšších hodnotách. Při radikální terapii je potřebné udržovat koncentraci Hb nad 120 g/l. Je prokázáno, že časná aplikace erythropoetinu je lepší než jeho pozdější použití při těžké anémii. (Petruželka, Konopásek, 2003, str. 70) Anémie u pacientů s nádorovým onemocněním výrazně snižuje jejich kvalitu života. Onkologové často podceňují dopad anémie, jelikož komplikace s ní spojené jen zřídka ohrožují život. Dle recentní studie ECAS (European Cancer Anaemia Survey) je anémie definovaná jako hladina Hb <120 g/l přítomna v době diagnózy u 39,3 % onkologických pacientů. Nezřídka je někdy i náhodně zjištěná anemie prvním signálem k pátrání po přítomnosti onkologického onemocnění. Během léčby stoupá počet onkologických pacientů s anémií na 67 %, přičemž 39,3 % z nich má Hb <100 g/l. MUDr. Robert Pytlík tvrdí, že většina onkologických pacientů s anémií není vůbec léčena a považuje toto zjištění za velmi překvapivé. (Pytlík, 2007)

U onkologicky nemocných dochází často ke krvácivým komplikacím a rozvoji koagulopatií. Tyto komplikace se vyskytují buď jako paraneoplastické příznaky, z důvodu produkce látek nádorem zasahujících do procesu hemostázy, nebo jako vedlejší účinek protinádorové léčby. Podkladem krvácivých stavů je velmi často trombocytopenie. K největšímu poklesu počtu trombocytů dochází obvykle 10-15 den po ukončení léčby. (Petruželka, Konopásek, 2003, str. 70)

## **4 Informovanost pacientů o výskytu nežádoucích účinků**

Nemocného je důležité informovat nejen o vedlejších účincích spojených s ozařováním, ale i možnostech prevence, případně i o ošetřování a léčbě nežádoucích projevů. Zde hrají svou významnou úlohu i radiologičtí asistenti, kteří se podílejí na léčbě každého pacienta. Je poměrně těžké najít odpověď na otázku, zda pacienta plně informovat o všech obtížích a účincích léčby ionizujícím zářením. Důležité je však zdůraznit, že informace týkající se diagnózy, průběhu nemoci a výsledcích vyšetření atd., smí nemocnému sdělovat výhradně lékař, který musí rozpoznat, komu, kdy a jak informace podat. (Vasilevová, Fínek et al., 2005)



## Závěr

Tato přehledová bakalářská práce shrnuje poznatky o nežádoucích účincích radioterapie. Výskyt nežádoucích účinků léčby je velmi častý a většina autorů zmiňuje hlavně kožní projevy, které se při léčbě zářením vyskytují pravidelně. Další projevy jsou vždy typické pro určité ozařované oblasti. U pacientů ozařovaných pro nádory hlavy a krku je to například mukozitida, při ozařování hrudníku pneumonitida a při radioterapii nádorových onemocnění v abdominální oblasti je to kolitida a poruchy urogenitálního traktu.

Ze zdrojů, z kterých jsem při psaní této bakalářské práci čerpala vyplývá, že díky zavádění nových modernějších ozařovacích metod, které umožňují cílenější účinek na nádorovou tkáň, jsou okolní zdravé tkáně více šetřeny a nežádoucí účinky jsou minimalizovány.

Akutní, pozdní a velmi pozdní účinky většina autorů popisuje poměrně jasně a stručně. Někteří autoři vůbec neuvádí ve svých publikacích velmi pozdní účinky. Jelikož se tyto velmi pozdní nežádoucí projevy objevují desítky let po ukončení léčby, většina lékařů s nimi nemá zkušenosti a domnívám se, že to může být i jeden z důvodů proč nejsou tolik zmiňovány. Systémové a lokální reakce většina autorů vůbec nevedla, někteří se o nich pouze zmínili nebo velmi zkráceně popsali. O deterministických a stochastických účincích se zmiňovalo málo autorů a také jen velmi okrajově.

Téměř všichni autoři ve svých člancích uvádí, že je důležité dbát na dostatečnou prevenci, a tím zmírnit projevy nežádoucích účinků nebo jim předejít. Dále také uvádějí, že pokud již dojde ke vzniku nežádoucích účinků, měly by být léčeny. Někteří popisují i preparáty, které na konkrétní poradiační reakci použít a jakým způsobem. Projevy následků radiační terapie mohou být pro pacienty velmi obtěžující, někdy až natolik, že je limitují v jejich aktivitách, koníčcích, významně mohou zhoršit kvalitu jejich života nebo je až v případě závažného průběhu na životě ohrozit. Proto je nezbytně nutné rozvoji nežádoucích účinků bránit, důsledně dodržovat všechna doporučení prevence a léčby s cílem zajistit pacientům co možná nejlepší kvalitu života.

Pro tuto bakalářskou práci byly zvoleny 4 cíle: Předložit dohledané poznatky o rozdělení nežádoucích účinků podle různých kategorií, o možnostech prevence poradiačních reakcí, o klinických projevech nežádoucích účinků a o informovanosti pacientů. Jelikož důležitost onkologické léčby stále narůstá, dohledala jsem dostatek informací týkajících se tohoto tématu, a díky tomu jsem byla schopna splnit cíle bez větších problémů.

## Zdroje

1. ABRAHÁMOVÁ, Věra. Vedlejší účinky onkologické léčby z pohledu posudkového lékaře. *Revizní a posudkové lékařství*. 2008, **11**(3), 63-73. ISSN: 1214-3170.
2. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
3. BINAROVÁ, Andrea. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
4. ELDRIDGE, Lynne. Side Effects of Radiation Therapy for Lung Cancer. About [online]. 2012 [cit. 23.2.2012]. Dostupné z: <https://www.verywell.com/side-effects-of-radiation-therapy-for-lung-cancer-2249342>
5. Elliott, Sean P., and Bahaa S. Malaeb. “Long-Term Urinary Adverse Effects of Pelvic Radiotherapy.” *World journal of urology* 29.1 (2011): 35–41. *PMC*. Web. 5 Feb. 2018.
6. HYNKOVÁ, Ludmila a Hana DOLEŽELOVÁ. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. 2008, **2**(2), 88-90. ISSN 1802-4475.
7. KLEMENTOVÁ, Yvona. Radioterapie karcinomu prostaty - nežádoucí účinky léčby. *Urologie pro praxi*. 2011, **12**(1), 59-60. ISSN 1213-1768. Dostupné také z: <http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2011/01/12.pdf>
8. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-151-3.
9. KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.

10. KUBECOVÁ, Martina. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie*. 2009, **3**(1), 28-31. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/01/05.pdf>
11. KUBEŠ, Jiří, Pavel VÍTEK, Kateřina DĚDEČKOVÁ a Barbora ONDROVÁ. Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik. *Klinická onkologie*. 2014, **27**(3), 161-165. ISSN 0862-495X. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/velmi-pozdni-nasledky-radioterapie-limitujici-faktor-soucasnych-radioterapeuticky-technik-48815>
12. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. *Klinická radiobiologie*. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
13. MACHÁČEK, Jindřich a Karel ČWIERTKA. *Základy radiační a klinické onkologie*. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Palackého, 1996. ISBN 80-7067-661-2
14. PANDITA, T.K., 2003. A multifaceted role for ATM in genome maintenance. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **5**(16), pp. 1-21.
15. PETRUŽELKA, Luboš a Bohuslav KONOPÁSEK. *Klinická onkologie*. Praha: Karolinum, 2003. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0395-0
16. PYTLÍK, Robert. Hematologické komplikace protinádorové léčby. XIV. Jihočeské onkologické dny. Linkos [online], 2007 [cit. 20.4.2012]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/2628/>
17. Radiobiologie | 6.11 Nežádoucí účinky radioterapie. *Radiobiologie | Obsah* [online]. [cit. 4.4.2018] Dostupné z: <http://fbmi.sirdik.org/6-kapitola/611.html>
18. SABOL, Jozef a Petr VLČEK. *Radiační ochrana v radioterapii*. V Praze: České vysoké učení technické, 2011. ISBN 978-80-01-04757-6.
19. SLEZÁK, Radovan, Irena. BERGLOVÁ a Jan KREJSEK. Xerostomie, hyposialie, sicca syndrom - kvantitativní poruchy salivace. *Vnitřní lékařství*. 2011, **57**(4), 339-346.

- ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitri-lekarstvi-archiv-cisel>
20. SOUMAROVÁ, Renata. Brachyterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2010, 4(2), 75-78. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/05.pdf>
21. STONE, Helen, C. COLEMAN, Mitchell S. ANSCHER a William MCBRIDE. Účinky radiace na normální tkáň: následky a mechanismy. *The lancet oncology CZ*. 2004, 3(1), 20-27. ISSN 1213-9432.
22. ŠIFFNEROVÁ, Hana. Pozdní vedlejší účinky onkologické léčby u dlouhodobě přežívajících pacientů. *Onkologie*. 2012, 6(1), 31-34. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
23. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
24. Thompson, I. M., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M. S., Miller, G., Troyer, D., ... Crawford, E. D. (2009). Adjuvant Radiotherapy for Pathologic T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-term Followup of a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Urology*, 181(3), 956–962. <http://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.032>
25. TOLENTINO, Elen, CENTURION, Bruna, et. al. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of Applied oral Science* [online]. Scielo, 2011 [cit. 20.2.2012]. Dostupné z: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1678-77572011000500003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572011000500003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
26. VASILEVOVÁ, M., FÍNEK, Jindřich, VASILEV, K., JISKROVÁ, P., STAŇKOVÁ, N., HOLUBEC, Luboš, TOLAROVÁ, A. (2005) Nežádoucí účinky radioterapie.

*Edukační sborník.* Brno: Masarykův onkologický ústav, 2005, 286-287.

27. VOMÁČKA, Jaroslav. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty.* Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4508-3.
28. VOŠMIK, Milan. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Onkologie.* 2008, 2(2), 82-84. ISSN 1802-4475.
29. Wood, A. J. J., M.D., Shapiro, C. L., M.D., & Recht, A., M.D. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 344(26), 1997-2008. Retrieved from <https://search.proquest.com/docview/223942306?accountid=16730>

## Seznam zkratek

3DCRT	Three dimensional conformal radiotherapy/Trojrozměrná konformní radioterapie
ANO	Akutní nemoc z ozáření
CNS	Centrální nervová soustava
CT	Computed tomography/Výpočetní tomografie
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DVH	Dose-volume histogramy/objemové histogramy
ECAS	European Cancer Anaemia Survey/Evropský průzkum anémie při onkologickém onemocnění
Gy	Gray
Hb	Hemoglobin
HU	Hounsfieldovy jednotky
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements /Mezinárodní komise pro radiační jednotky a míry
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IMRT	Intensity modulated radiotherapy/Radioterapie s modulovanou intenzitou
MeV	Megaelektronvolt
MV	Megavolt
NaCl	Chlorid sodný
OAR	Organ at risk/Kritické orgány
ORL	Otorhinolaryngologie
PEG	Perkutánní endoskopická gastrostomie
PET	Pozitronová emisní tomografie

RT	Radioterapie
RTG	Rentgen
TD	Toleranční dávky
TNM	Klasifikace nádorů

## **Seznam tabulek**

Tabulka 1: Hodnoty tolerančních dávek orgánů a tkání – frakcionované ozáření	11
Tabulka 2: Hodnoty tolerančních dávek orgánů a tkání podle ozařovaného objemu	12