

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD  
Ústav radiologických metod

Tomáš Novák

**Limity dávek radioterapie pro rizikové orgány**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. David Vrána, Ph.D.

Olomouc 2013

## **ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

**Název práce v ČJ:**

Limity dávek radioterapie pro rizikové orgány

**Název práce v AJ:**

Dose limits of critical organs in radiotherapy

**Datum zadání:** 2012-20-09

**Datum odevzdání:** 2013-02-05

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Tomáš Novák

**Vedoucí práce:** MUDr. David Vrána, Ph.D.

**Oponent práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Abstrakt v ČJ:**

Tato přehledová bakalářská práce se soustředí na předložení nejnovějších publikovaných poznatků o problematice kritických orgánů v radioterapii. Sumarizuje dohledané informace z odborných publikací a časopisů, především zahraničních. Tyto informace mají za cíl vytvořit přehled poznatků zabývajících se problematikou kritických orgánů. Konkrétně se tato práce zaměřuje na význam kritických orgánů pro radioterapii, shromáždění informací o klinických příznacích radioterapií indukovaných onemocnění, závislosti dávky a objemu na výskyt akutní a pozdní morbidit, obtíže s definováním cílového ozařovaného objemu. Pokud je to možné, cílem je specifikovat pravděpodobnost vzniku radioterapií indukovaných onemocnění v závislosti na dávce a objemu a shrnout DV

(dose-volume) doporučení, především pro normofrakcionaci, která je v klinické praxi nejběžnější.

**Abstrakt v AJ:**

This bachelor thesis has focused on the presentation of the most recent published information about critical organs problems in radiotherapy. It summarizes searched information from specialized journals especially foreign. The aim of these information is to create an overview of knowledge dealing with critical organs issue. More specifically, the thesis is looking for the importance of organs at risk in radiotherapy, collecting the information about clinical significance of RT-induced acute and late toxicities, the dependence of dose and volume on the occurrence of acute and late effects, challenges defining target volumes. The point is to specify the probability of formation radiotherapy-induced diseases and clinical endpoints depending on dose and volume and determine recommended dose-volume limits especially for normofractionated regimens, which are the most common regimens in the clinic.

**Klíčová slova v ČJ:**

DV (dávka-objem) účinky, radiační dávka/zátěž, radioterapie, ozáření, nežádoucí účinky radioterapie, doporučené limity dávek

**Klíčová slova v AJ:**

dose-volume effects, radiation dose, critical organs, radiotherapy, irradiation, radiotherapy site effects, recommended dose-volume limits

**Rozsah:** 34 stran, počet příloh 9

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 3. května 2013

-----  
podpis

Děkuji MUDr. Davidu Vránovi, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce.

# **OBSAH**

<b>ÚVOD</b>	<b>7</b>
<b>1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY RIZIKOVÝCH ORGÁNŮ</b>	<b>9</b>
<b>2 RIZIKOVÉ ORGÁNY V RADIOTERAPII</b>	<b>13</b>
<b>2.1 CNS</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Hlava a krk</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Hrudník</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Dutina břišní</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Pánev</b>	<b>23</b>
<b>ZÁVĚR</b>	<b>27</b>
<b>LITERATURA A ZDROJE</b>	<b>28</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b>	<b>33</b>
<b>SEZNAM GRAFŮ, OBRÁZKŮ A TABULEK</b>	<b>34</b>

## ÚVOD

Radioterapie je v současnosti vedle chirurgie, chemoterapie, hormonoterapie a imunoterapie jednou ze základních modalit léčby nádorových onemocnění. Právě pro radioterapii je tolerance kritických orgánů klíčovým faktorem ovlivňující její úspěch. Základním postulátem radioterapie je aplikace dostatečně vysoké dávky do cílového objemu při současném maximálním šetření okolních zdravých tkání.

Cílem přehledové bakalářské práce bylo odpovědět na otázku – „Jaké byly publikovány poznatky o radiačních DV (dose-volume) účincích na kritické orgány v radioterapii?“

Pro vypracování bakalářské práce byly stanoveny následující cíle:

Cíl 1.

Předložit poznatky o DV doporučeních pro jednotlivé kritické orgány v radioterapii, především v normofrakcionačních režimech.

Cíl 2.

Předložit poznatky týkající se klinických projevů a onemocnění způsobených v důsledku radioterapie.

Cíl 3.

Předložit publikované poznatky o specifickém prahu dávky pro vznik radioterapií indukovaných onemocnění u kritických orgánů v případě, že tento práh existuje.

Jako vstupní literatura byly nastudovány následující publikace:

1. FELTL, D. CVEK, J. *Klinická radiobiologie*, Praha: Tobiáš 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.
2. ADAM, Z. KREJČÍ, M., Vorlíček, J. a kol. *Obecná onkologie*, Praha: Galén 2011. 394 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
3. NOVOTNÝ, J. VÍTEK, P. PETRUŽELKA, L. a kol. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*, Praha: Triton 2012. 308 s.
4. NAŇKA, O. ELIŠKOVÁ, M. ELIŠKA, O. *Přehled anatomie*, Praha: Galén 2009. 200 s. ISBN 978-80-7262-612-0.

5. BINAROVÁ, A. *Radioterapie*, Ostrava 2010. 86 s. ISBN 978-80-7368-701-4.

Pro získání přehledu informací o problematice kritických orgánů v radioterapii byly dohledány relevantní plnotexty. Pro vyhledání odborných článků na základě rešerše bylo využito databází EBSCO, MEDLINE, PubMed a Medvik. Kromě databází byly použity i internetové vyhledávače. Jednalo se především o vyhledávače Google Advanced Search a Google Scholar. Vzhledem k daleko větší dostupnosti relevantních odborných článků v anglickém jazyce, byl jako hlavní vyhledávací jazyk zvolen jazyk anglický. Pro vyhledávání byly použity následující pojmy: dose-volume effects, radiation dose, critical organs, radiotherapy, irradiation, radiotherapy site effects, recommended dose-volume limits. Pro vyhledání vhodného počtu odborných relevantních článků byly použity výše uvedené pojmy v kombinaci s boolovskými operátory. K určení relevantnosti článků přispělo nastudování jejich abstraktů. 42 článků bylo vyhledáno v časopise *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* z nichž 22 bylo použito. Výsledkem rešerše bylo 25 relevantních plnotextů, které byly formou parafrází začleněny do přehledové bakalářské práce a jsou uvedeny v seznamu zdrojů a literatury na konci práce.

Poznatky dohledané v odborných periodikách prostřednictvím výše zmíněné rešerše vyústily ve strukturu práce mající dvě hlavní kapitoly. První kapitola se věnuje základním mechanismům a principům spojených s problematikou kritických orgánů. Jedná především o typy radiační morbidity, typy frakcionačních režimů, terapeutický poměr a další esenciální mechanismy a principy vycházející ze základů radiobiologie a klinické onkologie.

Druhá kapitola je věnována kritickým orgánům. Zaměřuje na sumarizaci poznatků dohledaných v odborných zahraničních člancích. Především se zajímá o informace týkající se klinických projevů a onemocnění indukovaných radioterapií, snaží se reflektovat závislosti dávky a objemu (DV) a doporučit DV (dose-volume) omezení, pokud je to možné snaží se hodnotit riziko vzniku toxicity v závislosti na dávce a objemu.



# 1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY KRITICKÝCH ORGÁNŮ

Kritické orgány pro účely radioterapie jsou orgány v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita může ovlivnit plánování radioterapie. Obecně je možné rozdělit tyto nežádoucí účinky na časné (acute, early effects), pozdní (late effects) a velmi pozdní (very late effects). Časné nežádoucí účinky jsou účinky vzniklé do 90 dní od ukončení radioterapie, pozdní v době delší než 90 dní. Velmi pozdní nežádoucí účinky vznikají v řádu let až desítek let, jde o účinky stochastické a neplatí pro ně limity dávek a nebudou v této práci dále podrobněji rozebírány.

## Rozdělení kritických orgánů

Kritické orgány můžeme rozdělit na základě vztahu dávky záření a velikosti ozářeného objemu. Orgány, u kterých je z hlediska radiosenzitivity důležité maximum dávky v bodě a objem je vedlejší, označujeme jako orgány sériové, dle sériového uspořádání funkčních podjednotek. Druhým typem kritických orgánů jsou orgány paralelní. Pro tyto orgány není důležitá maximální dávka, ale celkový objem ozářeného orgánu. Smíšené orgány jsou orgány, pro které je důležitá jak maximální dávka v bodě, tak celkový ozářený objem [Fetl, Cvek 2008, s. 27-28].

<b>sériové</b>	<b>Paralelní</b>	<b>smíšené</b>
mícha	plice	jícen
mozkový kmen	Hypofýza	hltan
optické nervy	dutina ústní	hrtan
	slinné žlázy	tenké střevo
	Játra	rektum
	Ledviny	mozek
	močový měchýř	

Tabulka 1 Přehled paralelních sériových a smíšených orgánů [převzato Fetl, Cvek 2008, s. 28] (vlastní zpracování)

## Typy tkání podle radiosenzitivity

Zjednodušeně můžeme rozlišit typy zdravých tkání z hlediska radiosenzitivity na tzv. hierarchický typ tkání (H-typ) a flexibilní (F-typ). Hierarchický typ tkání je tvořen kmenovými buňkami. Je charakteristický velkou proliferační aktivitou a poměrně krátkou dobou života diferencovaných buněk. U tohoto typu tkání dochází k rychlé výměně buněk. Příkladem takových tkání jsou epitel a krvevorná tkáň.

Flexibilní typ tkání má naopak malou až minimální obnovu buněk. Jsou charakteristické dlouhou dobou života jednotlivých buněk. Příkladem je pojivová nebo nervová tkáň [Feltl, Cvek 2008, s. 19-20].

### **Časná radiační morbidita**

Časná radiační morbidita (early effects) vzniká jako akutní reakce vlivem poškození kmenových buněk hierarchického typu tkání. Tento typ tkání je vysoce radiosenzitivní. K akutní reakci zdravých tkání v důsledku radioterapie dochází při nízkých dávkách během ozařovacího cyklu s projevy v několika dnech až týdnech po zahájení radioterapie. Hlavním faktorem ovlivňujícím časnou radiační morbiditu je počet frakcí. Tento typ radiační morbidity obvykle nepředstavuje vážné ohrožení pacienta. Kromě mechanismu poškození kmenových buněk, může být early efekt způsoben efektem nezávislým na zabíjení buněk. Tento efekt je vyvolán podrážděním některých tkáňových struktur nebo receptorů [Feltl, Cvek 2008, s. 23-24].

### **Pozdní radiační morbidita**

Pozdní radiační morbidita (late effects) je mnohem závažnější poškození ve srovnání s časnou radiační morbiditou. Jedná se o reakci na poškození flexibilního typu tkání zářením. Tkáň typu F považujeme za radiorezistentní typ tkáně. Dceřinné buňky v tkáních typu F mají dlouhý životní cyklus, proto projevy poškození těchto buněk jsou zaznamenány s časovým odstupem týdnů až měsíců. Klíčovým faktorem pro vliv výskytu pozdní radiační morbidity je hodnota jednotlivé dávky. Pravděpodobnost výskytu late effects prudce roste v závislosti na zvyšující se jednotlivé dávce. Vysoká akutní morbidita může vést ke vzniku konsekvenční pozdní morbidity (consequential late damage). Jedná se o specifický typ toxicity, ze kterého vyplývá vzájemná propojenost hierarchického typu tkání s tkáněmi flexibilního typu v rámci jednoho orgánu [Feltl, Cvek 2008, s. 24-25].

### **Toleranční dávka**

Velikost celkové dávky je klíčová pro určení stupně postradiačního poškození. Obecně lze říci, že čím větší je dávka, tím vyšší je pravděpodobnost vzniku pozdní

radiační morbidity (late effects). Míra rizika 5 % pravděpodobnosti vzniku pozdní radiační morbidity do 5 let po radioterapii je obecně přijatelná (neplatí v případě například míchy, kdy 5 % riziko tranzverzální míšní léze je nepřijatelně vysoké) a udává se jako TD 5/5. Oproti tomu 50 % pravděpodobnost vzniku do 5 let po ukončení radioterapie je nepřijatelnou mírou rizika, udávaná jako TD 50/5. Stupeň radiačního poškození nezávisí pouze na celkové aplikované dávce, ale také na cílovém objemu a velikosti jednotlivé dávky. Hodnoty TD 5/5 a TD 50/5 jsou krajně orientační. Toleranční dávka není vždy stejná. V současnosti vznikají nejrůznější radiobiologické modely snažící se lépe specifikovat tuto problematiku. TD 5/5 a TD 50/5 jsou jako radiobiologické modely již překonané a v současnosti existuje řada přesnějších radiobiologických modelů, které je ovšem obtížné využít v klinické praxi právě pro jejich složitost. Modely používané v klinické radioterapii jsou NTCP, EUD a další [Fetl, Cvek 2008, s. 28-29].

### **Terapeutický poměr**

Pod pojmem terapeutický poměr se rozumí porovnání účinků záření na nádor a zdravou tkáň. Optimální je, pokud je toxicita výrazně větší pro nádor a minimální v případě zdravých tkání. Toto vyjádření nám vykresluje křivky přežití. Často je terapeutický poměr velmi těsný. Snažíme se ho ovlivnit ve prospěch zdravých tkání prostřednictvím snížení radiorezistence nádoru nebo zvýšením radiorezistence zdravých tkání [Fetl, Cvek 2008, s. 21-22].

### **Frakcionace**

Frakcionace je proces rozdělení terapeutické dávky na menší části nazývané frakce. Rozlišujeme konvenční frakcionaci (normofrakcionaci), hyperfrakcionaci a hypofrakcionaci. Konvenční frakcionace využívá dávek o velikosti 1,8-2 Gy, 5 dní v týdnu 1 krát denně. Hyperfrakcionace užívá dávky nižší než 2 Gy vícekrát denně a hypofrakcionace dávky vyšší než 2 Gy při menším počtu frakcí než 5 týdně. Dále ještě můžeme rozlišovat akcelerovanou frakcionaci. V případě akcelerované frakcionace je využíváno zkrácení celkové doby radioterapie a tím ovlivnění repopulace nádorových buněk [Dale, Jones 2007, s. 51-52].

<b>snížení celkového času léčby</b>		
	snížení repopulace nádoru zvýšení reoxygenace zvýšení akutní morbidity	příznivý nepříznivý nepříznivý
<b>zvýšení celkového času léčby</b>		
	zvýšení repopulace nádoru zvýšení reoxygenace snížení akutní morbidity	nepříznivý příznivý příznivý
<b>snížení dávky na frakci</b>		
	zvýšení počtu frakcí snížení late efektu na zdravé tkáně snížení rezistence závisující na fázi buněčného cyklu	příznivý příznivý
<b>zvýšení dávky na frakci</b>		
	snížení počtu frakcí zvýšení late efektu zdravých tkání zvýšení rezistence závisující na fázi buněčného cyklu	příznivý nepříznivý

Tabulka 2 Kvalitativní aspekty frakcionace [Dale, Jones 2007, s. 60] (vlastní zpracování)

### Cílové objemy

V radioterapii rozlišujeme dle doporučení ICRU 50, 62 cílové objemy GTV, CTV a PTV.

GTV (Gross Tumor Volume-nádorový objem) zahrnuje všechnu viditelnou makroskopickou nádorovou infiltraci, kterou je možné nalézt pomocí dostupných zobrazovacích metod nebo fyzikálního vyšetření.

CTV (Clinical Target Volume-klinický cílový objem) zahrnuje všechny potencionální oblasti do kterých by se mohl tumor šířit.

PTV (Planning Target Volume-plánovací cílový objem) kalkuluje s pohyblivostí nádoru a s nepřesnostmi vzniklých při nastavení a ozáření pacienta.

## **2 RIZIKOVÉ ORGÁNY V RADIOTERAPII**

### **2.1 CNS**

#### **Mozek**

Mozek patří z hlediska rozdělení kritických orgánů mezi orgány smíšené. Pro radioterapii je tedy důležitá jak maximální dávka v bodě, tak i dávka v objemu ozářené tkáně. Pravděpodobnost klinicky signifikantní radiační nekrózy stoupá s rostoucí aplikovanou dávkou a to o 10 % při aplikaci 90 Gy, o 5 % při aplikaci 72 Gy a asi o 3 % při aplikaci dávky nižší než 60 Gy. Časná a pozdní morbidita u radioterapie mozku je běžná. Při záření užívanému k léčbě v oblasti horních cest dýchacích (např. pharyngu a nasálních dutin) bývá často ozářen i mozek. Časné radiační účinky při radioterapii mozku bývají doprovázeny nauseou, zvracením a bolestmi hlavy; závratě a záchvaty jsou méně časté. Tyto symptomy jsou přechodné a převážně reagují na léčbu. Vzhledem k objemové a dávkové závislosti je pro pozdní účinky významná radiační nekróza a kognitivní zhoršení. Hodnocení toxicity je obtížné. Bývá zkresleno úmrtím pacientů před projevením toxicity, operacemi, chemoterapií, steroidy, antiepileptiky, opiody poškozujícími neurologické a kognitivní funkce. Kombinace velikosti dávky, jednotlivých frakcí a objemu má stěžejní vliv na vývoj radiační nekrózy [Lawrence et al. 2010, s. 20-21].

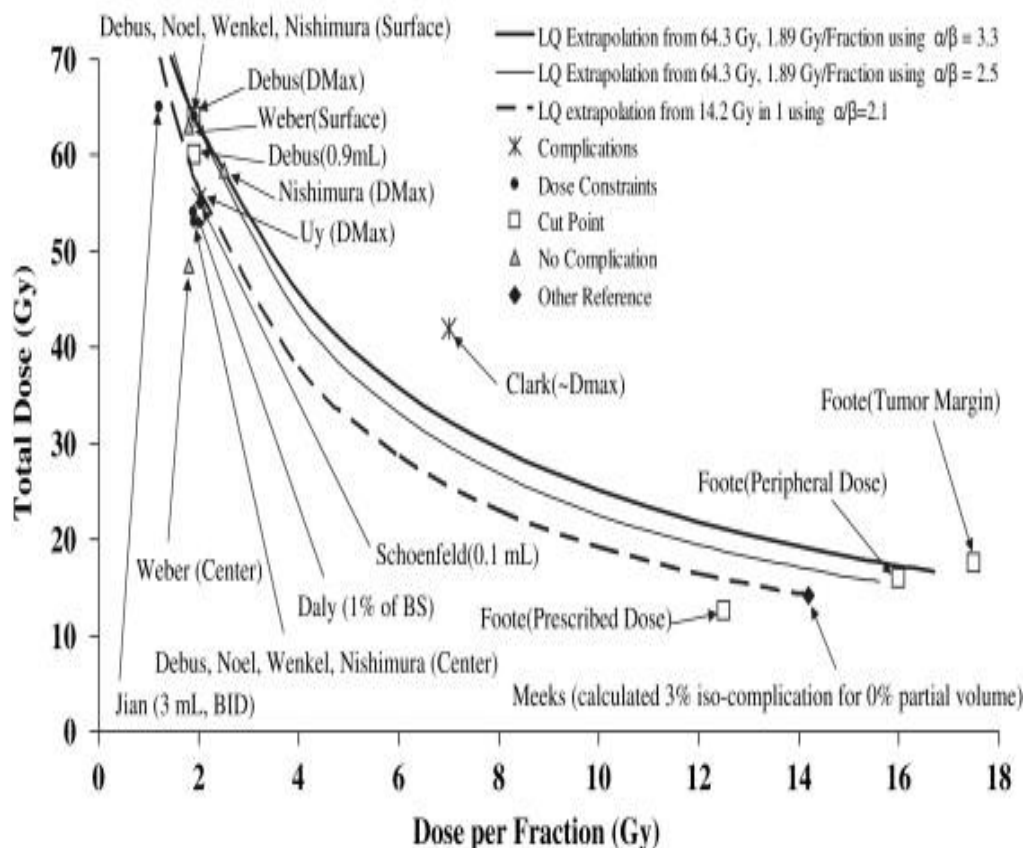
Dětský věk je nejdůležitějším rizikovým faktorem pro neurokognitivní onemocnění dětí podstupivších radioterapii centrálního nervového systému. V důsledku léčby profylaxe lymfoblastické leukémie a přidáním 24 Gy na ozáření celého mozku může 5 let po RT dojít ke snížení inteligenčního kvocientu o 13 bodů. Zpravidla se snažíme u dětí do 3 let radioterapii centrálního nervového systému jeli to jen trochu možné vyhnout [Lawrence et al. 2010, s. 23].

#### **Mozkový kmen**

Mozkový kmen zahrnuje mezimozek, pons a medullu. Pro tuto oblast je hodnocení toxicity velmi obtížné. Incidence je nízká, přežití pacientů obvykle krátké, grading (hodnocení) účinků subjektivní. Máme problémy odlišit vedlejší účinky od progrese onemocnění. Podle dostupných dat celý mozkový kmen můžeme ozářit dávkou do 54 Gy při konvenční frakcionaci využívající fotony.

Menší objemy mohou být léčeny dávkou do 59 Gy při frakcionaci  $\leq 2$  Gy. Předpokládá se výrazné zvýšení rizika při dávkách nad 64 Gy. Faktory zvyšující toxicitu jsou spojeny s většími objekty umístěnými blíže k mozkovému kmeni. Dále se na zvýšení toxicity podílí počet operací, hydrocefalus, diabetes a hypertenze [Mayo, Yorke, Merchant 2010, s. 36-40].

### Selected data on brainstem radiation tolerance



Srovnání vybraných dat na toleranci mozkového kmene a dávková omezení porovnány s lineárně kvadratickým (LQ) modelem extrapolací. Datové body jsou označeny příslušnými autory a dávkové parametry uvedeny v závorce. Body vykreslují prahy určené autory za účelem korelace s příznačným zvýšením incidence nekrózy nebo neuropatie mozkového kmene. Je zde málo dostupných dat o dávkách pro mozkový kmen pro rozsah dávky pro SRS a hypofrakcionaci; BS = Brain Stem; Dmax = maximum dávky.

Graf 1 Graf radiační tolerance mozkového kmene v závislosti na celkové dávce a objemu [převzato Mayo et al. 2010, s. 39].

## **Zrakové nervy a chiasma**

Při poranění zrakových nervů nebo chiasma opticum často dochází k poruchám zraku. Poranění zrakového nervu obvykle vede ke ztrátě vidění na jedno oko. Poranění celé chiasmy může způsobit úplnou ztrátu zraku. Hodnocení toxicity není zcela jednoznačné. Akutní problémy mohou být důsledkem katarakty, suchého oka nebo radiační retinopatie. Zrakové postižení může být i důsledkem cévní insuficience. Poškození zraku a rozvoj zrakových příznaků se v průměru projevuje 2,5 roku po radioterapii. Terapeutické úrovně dávek velmi často podléhají toleranci zrakového aparátu. Zhoršení zraku způsobené RION (radiation-induced optic neuropathy) je poměrně vzácné. Cévní onemocnění přispívají k vzniku neuropatií. Ztráta zraku je obvykle bezbolestná a léčba ztráty zraku způsobená radioterapií značně omezená [Mayo et al. 2010, s. 28].

Pomocí CT (výpočetní tomografie) nebo MR (magnetická rezonance) jsme schopni zobrazit zrakové dráhy pouze 1-2 cm posteriorně od chiasma opticum, než se smíchá se zbytkem parenchymu. Riziko toxicity je výrazně zvýšeno při dávkách nad 60 Gy při 1,8 Gy na frakci. Tolerance je výrazně ovlivněna velikostmi frakcí. Při redukci jednotlivých frakcí dochází k výraznému zvýšení tolerance [Mayo et al. 2010, s. 29-33].

## **RT a ztráta sluchu**

Radioterapie může poškodit cochleu a akustický nerv. To může vést ke vzniku percepční ztráty sluchu-SNHL (sensorineural hearing loss). Soustředíme se zde na radioterapií indukovanou ztrátu sluchu u dospělých po frakciované radioterapii nádorů hlavy a krku a vestibulárního schwanomů. Stupeň nedoslýchavosti po radioterapii je horší pro vyšší frekvence. Brzké změny slyšení mohou být vratné, trvalá ztráta sluchu-HL (hearing loss) přetrvává s uplynulým časem. Akutní percepční ztráta sluchu nebyla po frakciované radioterapii zaznamenána (pouze v případě stereotaktické radiochirurgie-SRS) [Bhandare et al. 2010, s. 50].

Kvůli malému objemu cochleí nejsou dose-volume analýzy vhodné. Také nás limituje její zobrazení. Vykreslení cochleí na CT skenu je velmi obtížné.

Užitečná je obrazová fúze výpočetní tomografie s magnetickou rezonancí [Bhandare et al. 2010, s. 51].

Dávkové limity odhadujeme. Nejsme schopni určit specifický práh dávky pro vznik SNHL na základě dat. Pro konvenční frakcionovanou radioterapii by dávka měla být do 45 Gy, pro minimalizaci pravděpodobnosti vzniku SNHL [Bhandare et al. 2010, s. 51-53].

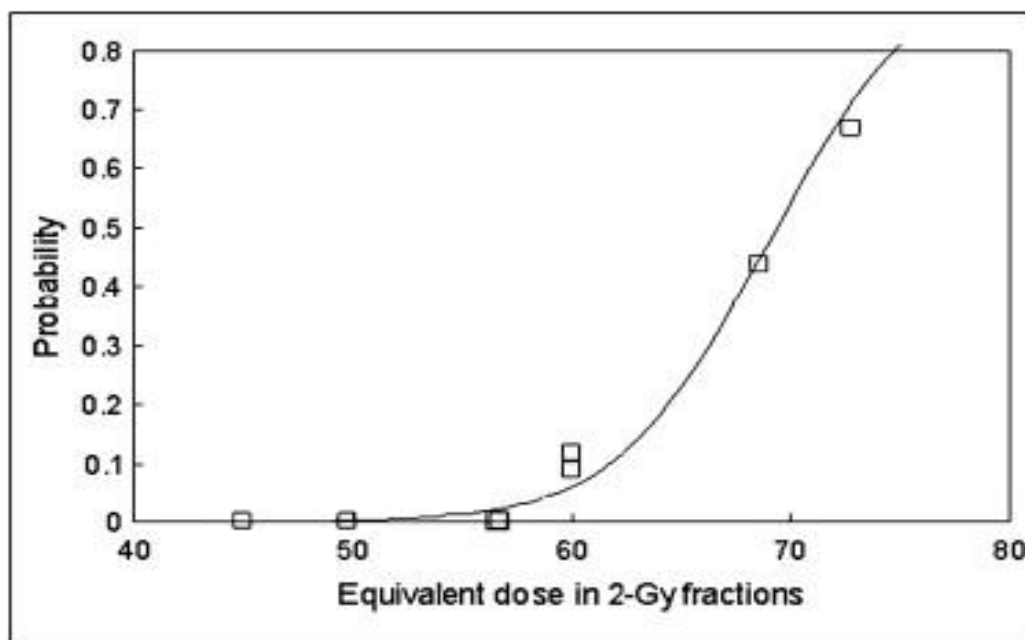
## **Mícha**

Mícha je tvořena svazky motorických a sensorických vláken obklopených míšním vakem uzavírajícím páteřní kanál. Při léčbě malignit zahrnující oblast krku, hrudníku, břicha, pánve a také při léčbě kostních metastáz bývá mícha často ozářena. Míšní poranění způsobené radioterapií nebývají častá. Příkladem poranění míchy je myelopatie. Možnosti vzniku radiační myelopatie jsou následující: ozáření celé míchy příčně při konvenčně frakcionované zevní radioterapii, znovu ozáření celé míchy po předchozí konvenčně frakcionované vnější radioterapii. Diagnózu myelopatie můžeme potvrdit prostřednictvím magnetické rezonance, ale základem je klinický nález. Za příznaky myelopatie považujeme sensorické nebo motorické nedostatky, poruchy funkce nebo bolest. Radiační myelopatie se zřídka objevuje do 6 měsíců, ale většinou do 3 let po absolvování RT [Kirkpatrick, Kogel, Schultheiss 2010, s. 42].

Preklinické studie na zvířatech zjistily toleranci míchy na nové i opakované ozáření, předpokládající časově závislou částečnou reparaci u poškození indukovaných radioterapií. Proto musíme kromě dávkového režimu, objemu a ozařované oblasti uvažovat časový interval mezi jednotlivými ozářeními. Klinické studie, prováděné na zvířatech, většinou vedly k paralýze s nespecifickou nekrotizací bílé hmoty. Žádné poškození nebylo evidováno u centrální šedé hmoty pro dávky až do 80 Gy [Kirkpatrick, Kogel, Schultheiss 2010, s. 43].

Předpokládané riziko vzniku myelopatie, při konvenční frakcionaci 1,8 - 2 Gy na frakci na celou tloušťku míchy, je < 1 % a < 10 % při 54 Gy a 61 Gy. Je zde silná závislost dávky na frakci [Kirkpatrick, Kogel, Schultheiss 2010, s. 43 - 47].





Graf 2 Graf pravděpodobnosti vzniku radiační myelopatie pro krční část míchy v závislosti na dávce [převzato Kirkpatrick et al. 2010, s. 47].

## 2.2 Hlava a krk

### Slinné žlázy

Pozdní dysfunkce slinných žláz souvisí se střední dávkou užitou pro příušní žlázy. Pacient se z této dysfunkce časem zotaví. K těžké xerostomii nedojde, pokud alespoň jedna příušní žláza dostane dávku nižší než 20 Gy nebo obě žlázy méně než 25 Gy. Xerostomie je definovaná jako déletrvající snížení funkce slinných žláz pod 25 %. Střední dávka na každou parotidu by měla být tak nízká, jak je to možné v souladu s pokrytím klinického cílového objemu. Nižší dávka pro příušní žlázy obvykle vede k jejich lepší funkci. Šetření submandibulárních žláz také přispívá ke snížení rizika vzniku xerostomie. Dostupné modely pro hodnocení rizika xerostomie jsou prozatím velmi nepřesné [Deasy et al. 2010, s. 58-62].

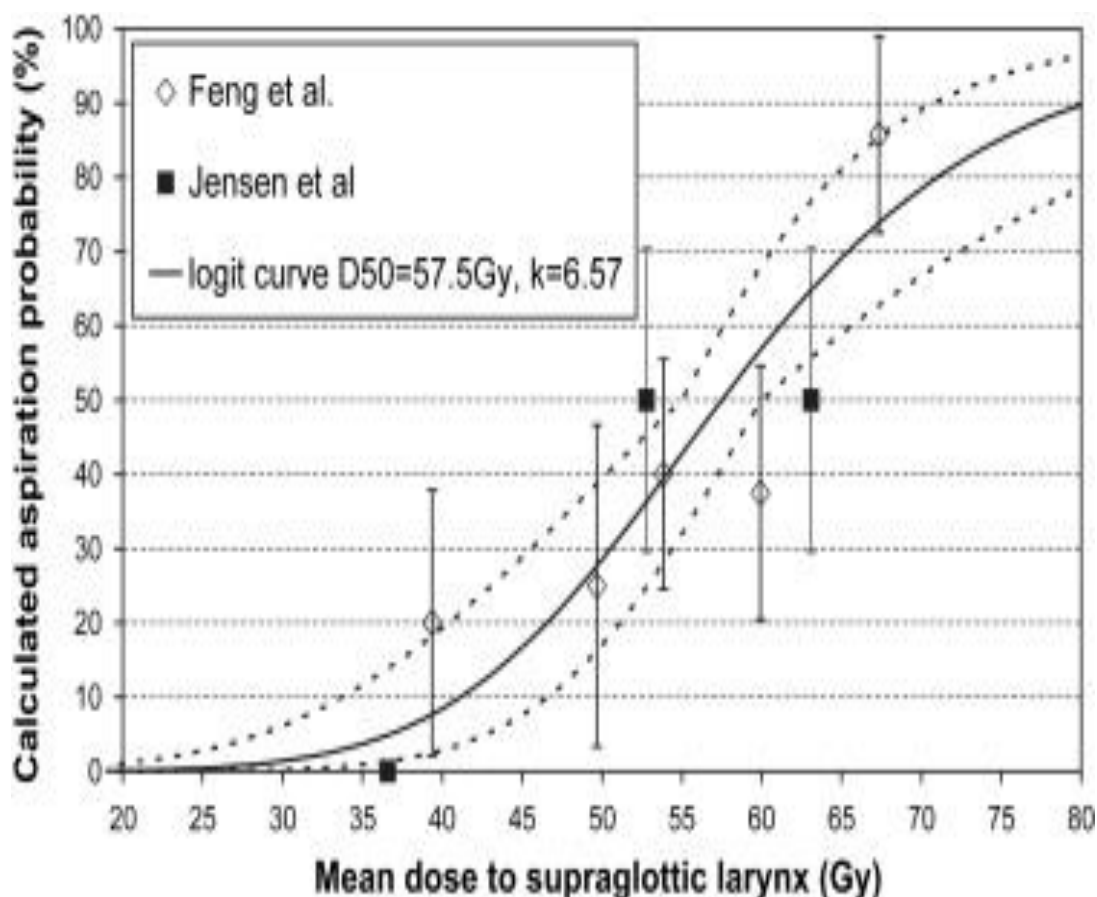
### Hltan, hrtan

Radioterapií indukovaný edém laryngu je běžným vedlejším účinkem. Rozsáhlý edém a přidružená fibróza mohou vyústit v problémy s mluvením a polykáním. Stupeň edému laryngu hodnotíme podle -RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) stupnice 0, 1, 2, 3, 4 [Rancati et al. 2010, s. 64].

Podle studie Sanguinetiho et. al., střední dávka pro larynx by pro minimalizování rizika vzniku edému měla být co nejnižší, v ideálním případě < 43,5 Gy a objem přijímající dávku  $\geq 50$  Gy < 27 % [Sanguineti et al. 2007, s. 741-742].

Podle Dornfelda et. al., dochází k prudkému snížení vokální funkce při dávkách  $\geq 66$  Gy na oblast hlasivek, laterální stěny pharyngu, nepravých hlasivkových vazů a epiglottis [Dornfeld et al. 2007, s. 750-751].

Navrhovaná střední dávka je do 40 - 45 Gy s maximální dávkou < 63-66 Gy. Objem ozařovaný dávkou  $\geq 50$  Gy je spojený s dysfagií/aspirací [Rancati et al. 2010, s. 65].



Vztah účinků dávky na dysfagii podle dat Fenga a Jensena. Plná křivka odpovídá kombinaci dat, tečkovaná křivka odpovídá 68 % oblasti pro NTCP (normal tissue complication probabilities) - logit curve.

Graf 3 Graf pravděpodobnosti vzniku dysfagie v závislosti na dávce [převzato Rancati et al. 2010, s. 68].

## 2.3 Hrudník

### Plíce

Radioterapie hraje významnou roli při léčbě několika typů nádorů v oblasti hrudníku. Nejběžnějším klinickým projevem toxicity je radiační pneumonitis (RP). Přibližně 80 % případů se projeví do 10 měsíců po ukončení radioterapie. Doporučení dávkových/objemových limitů je velmi obtížné, není jasný práh dávky a přijatelná dávka rizika se liší v závislosti na klinickém scénáři. Jsou zde silné objemové a frakcionační účinky. Limitace dávky na centrální dýchací cesty  $\leq 80$  Gy může snížit riziko bronchiální striktury [Marks et al. 2010, s. 73-74].

Rozumné je omezit  $V_{20}$  na  $\leq 30-35$  % a střední dávku plic-MLD (mean lung dose) na  $\leq 20-23$  Gy (při konvenční frakcionaci) v případě, že chceme omezit riziko vzniku radiační pneumonitis na  $\leq 20$  % [Hara R et al. 2004, s. 340-344].

### Srdce

Radiačně přidružená srdeční onemocnění se objevují u pacientů léčených s lymfomem, karcinomem prsu, seminomem, rakovinou plic, nebo i také u přeživších výbuch atomové bomby. Akutní poškození se velmi často projevuje jako pericarditis. Akutní pericarditis v průběhu radioterapie je vzácná. Pozdní nežádoucí účinky se projevují jako selhání srdce, ischemická choroba srdeční nebo infarkt myokardu. Na riziko vzniku srdečních příhod má velký vliv dávka i ozařovaný objem. Riziko je také zvýšeno výskytem dalších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční jako je dieta, kouření, diabetes mellitus a kardiotoxická chemoterapie [Gagliardi et al 2010, s. 77].

Přes omezená data jsou základní limity navrženy. Při léčbě lymfomu bez chemoterapie by měly být dávky na celé srdce do 30 Gy dobře tolerovány (v dnešní době je využití extended field radioterapie v léčbě lymfomů omezené). Avšak většina pacientů léčených s lymfomem podstupuje chemoterapii v kombinaci s involved field RT. V tomto případě jsou užívány dávky do 20-30 Gy. Pro pericarditis je riziko výrazně zvýšeno při středních dávkách pro perikard nad 26 Gy a  $V_{30} > 46$  % [Gagliardi et al. 2010, s. 79-83].

## **Jícen**

Akutní esophagitis je běžným vedlejším účinkem u pacientů podstupujících radioterapii v rámci léčby nádorů hrudníku. Pozdní účinky jsou mnohem méně časté, vlivem krátké doby přežívání specifické pro nádory hrudníku [Werner-Wasik et al. 2010, s. 86].

Zvýšení dávky standardních frakcionačních a hypofrakcionačních režimů může zvýšit riziko pozdní esophageální toxicity. Smrt spojená s pozdními onemocněními jícnu byla zaznamenána pouze u 0,4-1 % pacientů [Singh, Locket, Bradley 2003, s. 338].

V současnosti nejsme schopni identifikovat jednoznačný prahový objemový parametr pro ozáření jícnu, kvůli široké škále dose-volume parametrů související s těžkou akutní esophagitis. Výsledkem dávek > 40 - 50 Gy je akutní esophagitis. Doporučuje se střední dávka do 34 Gy a  $V_{60}$  [Werner-Wasik et al. 2010, s. 88-91].

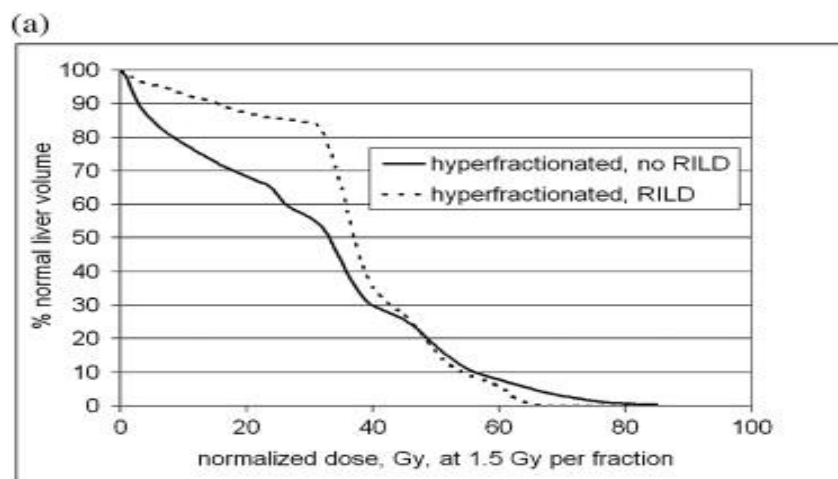
## **2.4 Dutina břišní**

### **Játra**

Játra jsou velmi důležitým orgánem s početnými funkcemi, jako je například tvorba žluči, metabolismus požitých živin, eliminace odpadních produktů, zásoba glykogenu a syntéza proteinů. Játra jsou často nezáměrně ozářena při radioterapii nádorů v horní části dutiny břišní, pravé dolní části plíce, distální části jícnu nebo WART (whole abdominal radiotherapy). Poradiační poškození jater (RILD-radiation induced liver disease) se definuje jako anicterický ascites, elevace jaterních enzymů, únava, nevolnost. Stanovení cílového objemu nám usnadňuje poměrně dobrá identifikace na CT obrazech [Pan, et al. 2010, s. 94].

Jaterní parenchym je složen z mnoha funkčních podjednotek. Tato paralelní struktura umožňuje játrům tolerovat podstatná poranění a předcházet tak jakýmkoli klinickým následkům. U pacientů netrpících cirhózou chirurgická resekce zanechávající pouze 20-25 % jater se zdá být dobře tolerována. Všechna dávková doporučení jsou spojena s určitou nejistotou. Přesto data pro RILD byla důkladně studována a analyzována [Pan et al. 2010, s. 98].

Střední dávka při radioterapii orgánů v okolí jater by neměla přesáhnout střední dávku 30 Gy. U radioterapie jaterních lézí při standardní frakcionaci, střední dávka pro játra (játra po odečtení GTV) je < 28 Gy, 2 Gy na frakci u primárních nádorů < 32 Gy, 2 Gy na frakci u metastáz jater [Pan et al. 2010, s. 98–99].

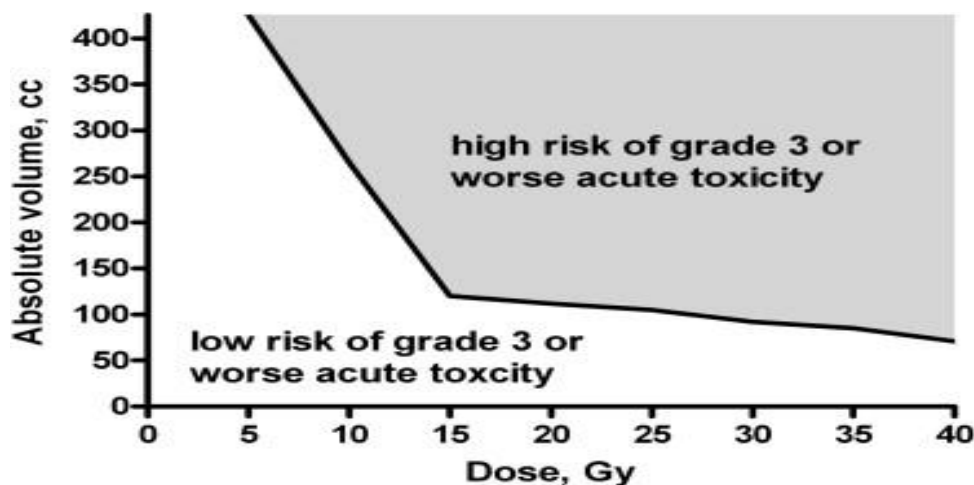


Graf 4 Dose-volume histogram jater [převzato Pan et al. 2010, s. 98].

### Žaludek a tenké střevo

Žaludek a tenké střevo jsou přilehlé duté vnitřní trávicí orgány. Žaludek produkuje žaludeční šťávy, které pomáhají přeměňovat požitou potravu na absorbovatelné živiny, a zahajuje peristaltickou aktivitu. Oproti tenkému střevu je v žaludku menší absorpce živin. Tenké střevo tvoří tři části (duodenum, jejunum, ileum) s velkým povrchem uvnitř, skrz který jsou voda, karbohydráty, aminokyseliny a tuky absorbovány do portální cirkulace. Žaludek a tenké střevo jsou často nezáměrně ozářeny při zacílení nádorů horní části gastrointestinálního traktu, spodní části plic a retroperitonea. Tenké střevo bývá neúmyslně ozářeno v průběhu radioterapie pánve. Nausea a vomitus se mohou vyskytnout po několika hodinách po radioterapii žaludku a střeva. Několik dnů až týdnů po ozáření žaludku, radioterapie může způsobit ulceraci a krvácení, které může ohrožovat život. V případě tenkého střeva, radioterapií indukovaná mucositis se může projevit křečemi a průjmem z narušení absorpce výživy. Ztráta váhy může být druhotným důsledkem. Střevo je také náchylné na pozdní obstrukci objevující se týdny až měsíce po RT. Stěny střeva mohou srůst vlivem fibrózy, to může snížit

pohyblivost střeva a vést k neprůchodnosti skrze střevo, někdy je vyžadován chirurgický zákrok [Kavanagh et al. 2010, s. 101-102].



Grafická reprezentace Baglana-Robertsona prahového modelu na riziko akutní toxicity tenkého střeva. Zde “nízké riziko” znamená ~10% a “velké riziko” ~40%. Berme na vědomí, že osa y reprezentuje absolutní objem individuálních střevních kliček a ne peritoneální prostor.

Graf 5 Graf výše stupně rizika střevní toxicity v závislosti na dávce a objemu [převzato Kavanagh et al. 2010, s. 105].

Dávky o velikosti 45 Gy pro celý žaludek jsou spojeny s pozdními účinky (primárně ulcerací) přibližně u 5 až 7 % pacientů. Dostupná data předpokládají maximální dávku jako hlavní prediktor toxicity. Celkový objem tenkého střeva, který obdrží dávku  $\geq 15$  Gy by neměl být větší než  $120 \text{ cm}^3$  v případě konturace střevních kliček. V případě, že je vymezen celý objem peritoneálního prostoru, ve kterém střevo je schopno se pohybovat, objem ozařovaný dávkou nad 45 Gy by měl být do  $195 \text{ cm}^3$  [Kavanagh et al. 2010, s. 102-106].

## Ledviny

Ledviny jsou limitujícím orgánem pro radioterapii gastrointestinálních nádorů, intestinálních nádorů, lymfomů a sarkomů v horní části břicha a pro celotělová ozáření. Ledviny jsou vitálně důležitým orgánem odpovědným za filtrování odpadních metabolitů a elektrolytů z krve, produkují erythropoetin ke stimulování produkce červených krvinek a regulují krevní tlak udržováním

elektrolytické rovnováhy. Incidence radioterapií indukovaných onemocnění ledvin je špatně zaznamenávatelná, kvůli dlouhé latenci, a protože dysfunkce je mnohem častěji spojována s běžnými případy. Patofyziologie radiačních poškození ledvin je málo srozumitelná. Projevy mohou být akutní a nevratné nebo nepatrné s pozvolnou progresivní dysfunkcí přetrvávající několik let. Jsou zde různé dávkové a objemové parametry spojené s renální toxicitou. Dostupné prediktivní modely nejsou optimální a vyžadují ověření. ACE inhibitory zmírňují radiační nefropatii. Ledviny jsou poměrně snadno identifikovatelné na plánovacím CT skenu, dokonce i bez použití intravenózního kontrastu. Riziko vzniku RT-indukovaných onemocnění ledvin závisí z velké části především na ozařovaném objemu, respektive jestli se jedná o celý objem ledvin, nebo částečný objem jedné nebo obou ledvin [Dawson et al. 2010, s. 108-109].

Předpokládaná dávková omezení pro odhadované riziko do 5 % pro vznik radioterapií indukovaných poškození ledvin jsou následující. Pro ozáření obou ledvin TBI (celotělové ozáření), střední dávka < 10 Gy, pokud nejde o TBI, střední dávka < 18 Gy. Při ozáření části obou ledvin, střední dávka < 18 Gy, obě ledviny  $V_{28\text{ Gy}} < 20\%$ , obě ledviny  $V_{23\text{ Gy}} < 30\%$ , obě ledviny  $V_{20\text{ Gy}} < 32\%$ , obě ledviny  $V_{12\text{ Gy}} < 55\%$  [Dawson et al. 2010, s. 109-114].

## **2.5 Pánev**

### **Močový měchýř**

Těžké pozdní účinky jsou evidovány u  $\leq 10\%$  pacientů s rakovinou prostaty, měchýře. Dlouhodobé příznaky plynoucí z celkového poranění zahrnují dysúrii, kontraktury, spasmy, snížený průtok a inkontinenci. Oproti tomu symptomy plynoucí z fokálních poranění zahrnují hematurii, fistulu, obstrukci, ulceraci a nekrózu. Měchýř je vysoce roztažitelný orgán. Objem měchýře se mění dle náplně. Měchýř se také může pohybovat. Proto je určení cílového objemu močového měchýře obtížné. K jeho určení nám pomáhá DVH (dose-volume histogram). Vzhledem k absenci dat pro stanovení doporučených limitů pro močový měchýř, jsou nutné budoucí studie. Studie RTOG 0415 karcinomu prostaty předkládá doporučení, podle kterého by neměla být překročena dávka > 80 Gy na 15 % objemu, 75 Gy na 25 % objemu, 70 Gy na 35 % objemu a pro

objem větší než 50 % by dávka neměla překročit 65 Gy [Viswanathan et al. 2010, s. 116-120].

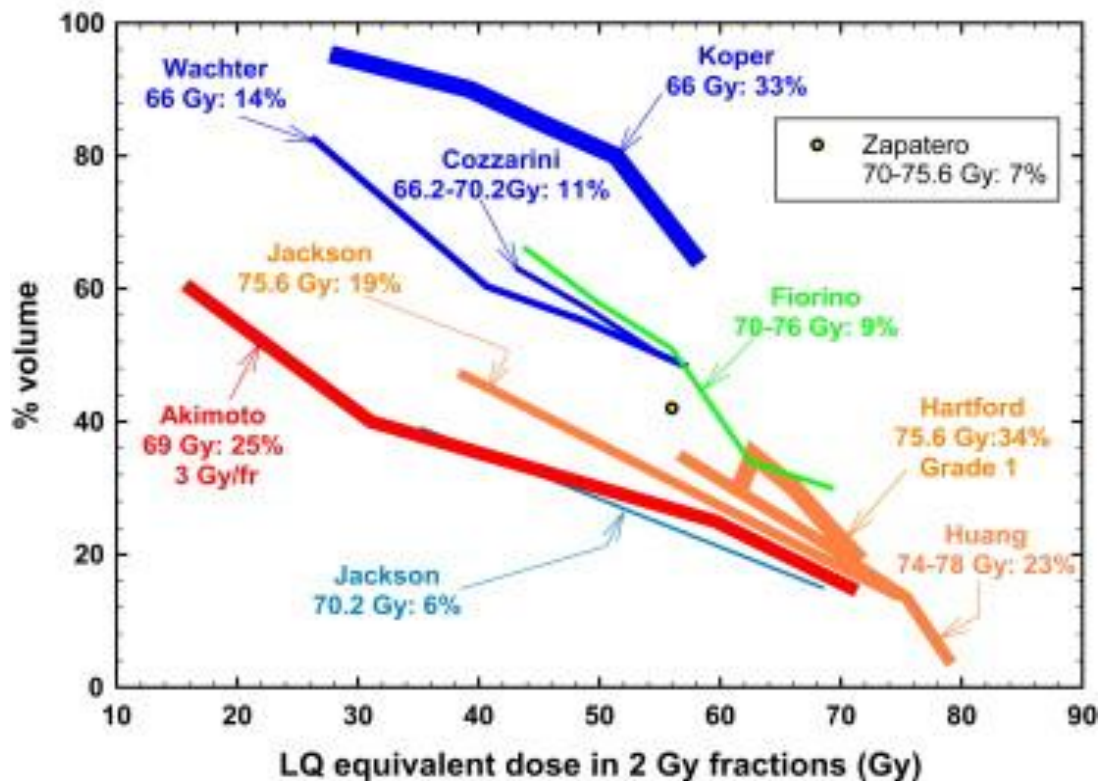
## **Rektum**

Přibližně 300 000 pacientů celosvětově ročně podstupuje radioterapii pánve. Mezi akutní účinky způsobené radioterapií patří zejména průjem, bolest, křeče. Někdy povrchová ulcerace způsobí krvácení. Pozdní poškození se obvykle projevují 3 až 4 roky po radioterapii a mohou zahrnovat strikturu, snížení úložné kapacity s následnými pohyby tenkého střeva. Poranění análního svalstva může vést k inkontinenci nebo striktuře. Obtížné pro definování objemu mohou být odlišné definice pro rektum v dose-volume studiích. Za vrchní hranici je obvykle považován rektosigmoideální ohyb, ale není zatím úplně jisté, kde se přesně nachází. Nižší hranice je variantně definována jako okraj anu, výčnělků sedací kosti nebo nad anem (kaudální 3 cm střeva). Pozice rekta v momentě zhotovení plánovacího skenu není zcela vypovídající pro pozici rekta během radioterapie. Pozice rekta je ovlivněna náplní rekta, střevním plynem a náplní močového měchýře [Michalski et al. 2010, s. 123-124].

Objem rekta přijímající dávku  $\geq 60$  Gy je spojený s rizikem rektální toxicity 2. a vyššího stupně nebo s výskytem rektálního krvácení. Odhadujeme, že TD 50 nastává při dávce 78,5 Gy [Michalski et al. 2010, s. 124-127].



**Dose-volume limits for  $\geq$  grade 2 rectal toxicity  
with LQ corrected doses ( $\alpha/\beta = 3$  Gy)**

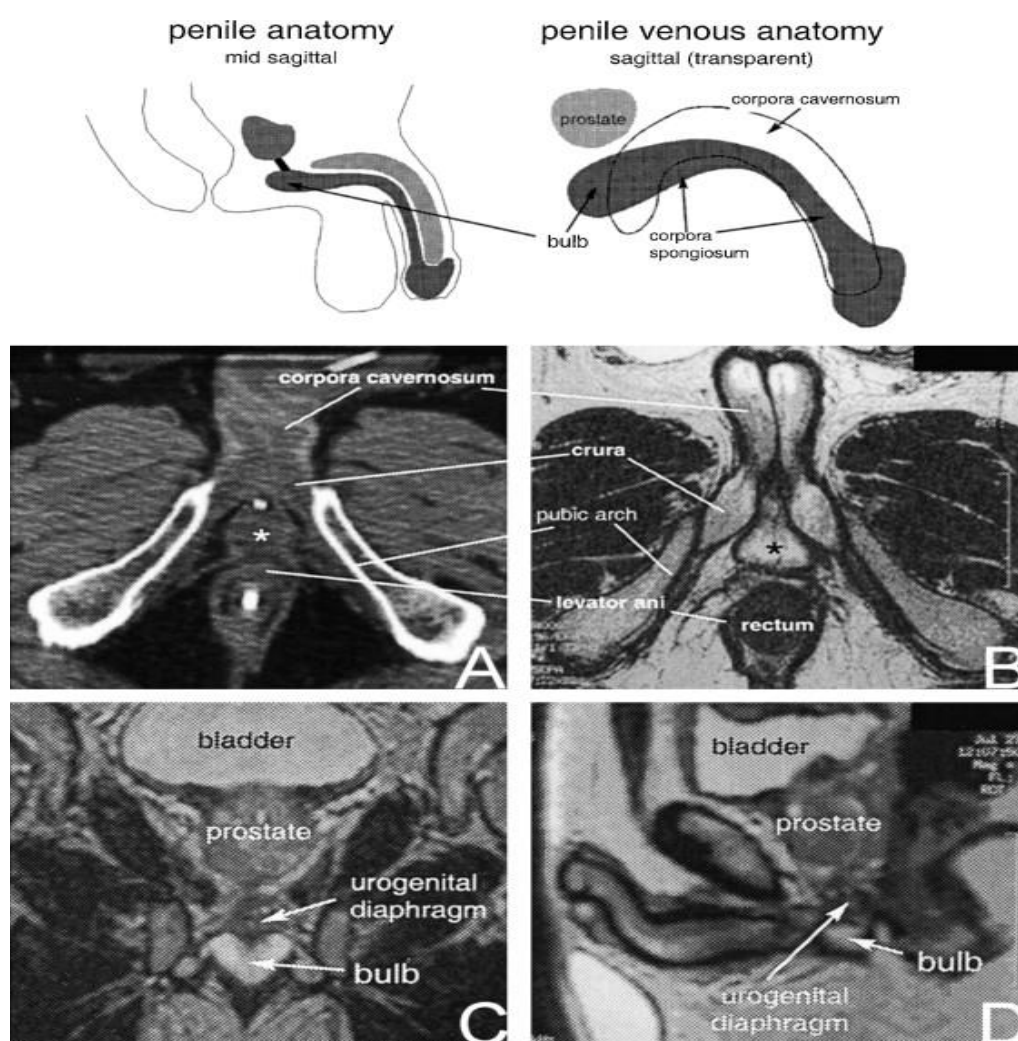


DVH prahy byly spojeny se stupněm  $\geq 2$  rektální toxicity. Silnější čáry značí vyšší míru celkové toxicity (procenta jsou vyznačena na grafu podélně spolu s fyzikální předepsanou dávkou). Prahy dávek jsou vyjádřeny jako LQ ekvivalentní dávky, přijímány ve 2-Gy frakcích, s kalkulací užití  $\alpha/\beta = 3$ . Odvozený LQ ekvivalentní předpis dávek je odlišen spektrem od nejnižší (modré) po nejvyšší (červenou). Objemy zobrazené uvnitř grafu jsou založeny po celé délce anatomického rektu. Křivky od Huang a Wachtera byly upraveny směrem dolů o 15 % a o 50 % v případě Hartforda, na účet různých definic užívaných pro objem rektu. DV data z více center se sbíhají ve vysokém dávkovém rozsahu z čehož vyplývá, že tyto hodnoty jsou mnohem konzistentněji spjaté s toxicitou. Zkratky: LQ = linear quadratic

Graf 6 Graf DV limitů pro stupeň  $\geq 2$  rektální toxicity s LQ opravami dávek ( $\alpha/\beta=3$ ) [převzato Michalski et al. 2010, s. 124].

## Bulbus penis

Základní komplikací plynoucí z radioterapie karcinomu prostaty jsou poruchy erekce. Erektální dysfunkce se může projevit několik dní až roků po radioterapii. Popsat erektilní dysfunkci pouze v závislosti na radioterapii je obtížné, protože na poruchy erekce má vliv věk a nejrůznější onemocnění (diabetes, hypertenze). Rozumné je držet střední dávku na 95 % objemu bulbus penis do 50 Gy. Bulbus penis pravděpodobně není jedinou kritickou strukturou erekčního aparátu, ale zdá se být určující strukturou erekční funkce, alespoň pro většinu technik [Roach et al. 2010, s. 130-133].



Obrázek 1 Anatomie penisu zobrazená pomocí CT (A) a MR (B-D) [převzato Roach et al. 2010, s. 131].

## ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo vytvoření přehledu poznatků, který se zabývá problematikou kritických orgánů v radioterapii na základě nejnovějších informací publikovaných v odborných časopisech čerpajících tyto informace prostřednictvím odborných klinických studií.

Pro úvod do problematiky byly stručně a velmi zjednodušeně prezentovány některé základní principy důležité pro radioterapii, týkající se problematiky kritických orgánů, především z oblasti klinické radiobiologie a radioterapie.

V kapitole rizikové orgány v radioterapii se dostáváme ke klíčové problematice této práce. Byla dohledána DV (dávková/objemová) doporučení pro jednotlivé kritické orgány, primárně u dospělých. Tato doporučení nejsou jednoznačná a jsou udávána s určitou rezervou a v určitém rozpětí. Jejich určení je komplikované také vzhledem k časté kombinaci s dalšími léčebnými modalitami (např. chemoterapie, biologická léčba) a přidružené morbiditě (např. diabetes mellitus). V některých případech komplikovanosti určení doporučení přispívá i nedostatek dat. Různé frakcionační režimy a objemová závislost některých orgánů přispívají pestrosti těchto doporučení.

Dalším předmětem zpracovávaným v této bakalářské práci byly klinické projevy a onemocnění způsobené v důsledku radioterapie, vyplývající z radiačního poškození kritických orgánů. Jednalo se tedy o časnou radiační morbiditu, ale především i o mnohem závažnější morbiditu pozdní.

Pokud bylo možné specifikovat prahy dávek pro vznik radioterapií indukovaných onemocnění, byly tyto prahy prezentovány.

## LITERATURA A ZDROJE

FELTL, D. CVEK, J. *Klinická radiobiologie*, Praha: Tobiáš 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.

DALE, Roger G, Bleddyn Jones. *Radiobiological Modelling in Radiation Oncology*, The British Institute of Radiology 2007. s. 51-71 ISBN 13 978-0-705749-60-0.

LAWRENCE, Yaacov Richard, X. Allen LI, Issam el NAQA, Carol A. HAHN, Lawrence B. MARKS, Thomas E. MERCHANT, Adam P. DICKER. Radiation Dose - Volume Effects in the Brain. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 20-25. Dostupné z: <http://www.redjournal.org/article/PIIS0360301609032878/fulltext>

MAYO, Charles, Ellen Yorke, Thomas E. Merchant. Radiation Associated Brainstem Injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 36-40. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03582-2/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03582-2/fulltext)

MAYO, Charles, Mary K. Martel, Lawrence B. Marks, John Flickinger, Jiho Nam, John Kirkpatrick. Radiation Dose - Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 28-34. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03284-2/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03284-2/fulltext)

BHANDARE, Nirranjan, Andrew Jackson, Avraham Eisbruch, Charlie C. Pan, John C. Flickinger, Patrick Antonelli, William M. Mendenhall. Radiation Therapy and Hearing Loss. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 50-56. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03298-2/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03298-2/fulltext)

KIRKPATRICK, John P., Albert J. Kogel, Timothy E. Schultheiss. Radiation Dose - Volume Effects in the Spinal Cord. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 42-48. Dostupné z: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(09\)03296-9/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(09)03296-9/fulltext)

NIEDER C, Grosu AL, Andratschke NH, et al. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005, 61, 851-855. ISSN 0360-3016.

DEASY, Joseph O., Vitali Moiseenko, Lawrence Marks, K. S. Clifford Chao, Jiho Nam, Avraham Eisbruch. Radiotherapy Dose-Volume Effects on Salivary Gland Function. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 58-62. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032891.pdf>

RANCATI, Tiziana, Marco Schwarz, Aaron M. Allen, Felix Feng, Aron Popovtzer, Bharat Mittal, Avraham Eisbruch. Radiation Dose - Volume Effects in the Larynx and Pharynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 64-69. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032921.pdf>

DORNFELD K, Simmons JR, Karnell L, et al. Radiation doses to structures within and adjacent to the larynx are correlated with long-term diet and speech-related quality of life. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007, č. 68, s. 750 - 757. ISSN 0360-3016.

SANGUINETI G, Adapala P, Endres EJ, et al. Dosimetric predictors of laryngeal edema. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007, č. 68, s. 741 - 749. ISSN 0360-3016.

MARKS, Lawrence B., Soren M. Bentzen, Joseph O. Deasy, Feng – Ming Kong, Jeffrey D. Bradley, Ivan S. Vogelius, Issam El Naqa, Jessica L. Hubbs, Joos V. Lebesque, Robert D. Timmerman, Mary K. Martel, Andrew Jackson. Radiation Dose – Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 70-76. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032933.pdf>

HARA, R, Itami J, Komiyama T, et al. Serum levels of KL-6 for predicting the occurrence of radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy for lung tumors. *Chest* 2004, **125**, s. 340–344. Dostupné z: <https://publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22003/340.pdf>

GAGLIARDI, Giovanna, Louis S. Constine, Vitali Moiseenko, Candace Correa, Lori J. Pierce, Aaron M. Allen, Lawrence B. Marks. Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 77-85. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032908.pdf>

WERNER – WASIK, Maria, Ellen Yorke, Joseph Deasy, Jiho Nam, Lawrence B. Marks. Radiation Dose–Volume Effects in the Esophagus. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 86-93. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032830.pdf>

SINGH, AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003, 55, 337–341. ISSN 0360-3016.



PAN, Charlie C., Brian D. Kavanagh, Laura A. Dawson, X. Allen Li, Shiva K. Das, Moyed Miften, Randall K. Ten Haken. Radiation – Associated Liver Injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 94-100 Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032957.pdf>

LEIBEL, SA, Guse C, Order SE, et al. Accelerated fractionation radiation therapy for liver metastases: Selection of an optimal patient population for the evaluation of late hepatic injury in RTOG studies. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1990, 18, 523 –528. ISSN 0360-3016.

ABRAMS, RA, Cardinale RM, Enger C, et al. Influence of prognostic groupings and treatment results in the management of unresectable hepatoma: Experience with Cisplatinum-based chemoradiotherapy in 76 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1997, 39, 1077–1085. ISSN 0360-3016.

KAVANAGH, Brian D., Charlie C. Pan, Laura A. Dawson, Shiva K. Das, X. Allen Li, Randall K. Ten Haken, Moyed Miften. Radiation Dose-Volume Effects into the Stomach and Small Bowel. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 101-107. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032866.pdf>

DAWSON, Laura A., Brian D. Kavanagh, Arnold C. Paulino, Shiva K. Das, Moyed Miften, X. Allen Li, Charlie Pan, Randall K. Ten Haken, Timothy E. Schultheiss. Radiation-Associated Kidney Injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 108-115. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032829.pdf>

VISWANATHAN, Akila N., Ellen D. Yorke, Lawrence B. Marks, Patricia J. Eifel, William V. Shipley. Radiation Dose-Volume Effects of the Urinary Bladder. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 116-122. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032854.pdf>

MICHALSKI, Jeff M., Hiram Gay, Andrew Jackson, Susan L. Tucker, Joseph O. Deasy. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 123-129. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS036030160903291X.pdf>

ROACH, Mack, Jiho Nam, Giovanna Gagliardi, Issam El Naqa, Joseph O. Deasy, Lawrence B. Marks. Radiation Dose-Volume Effects and the Penile Bulb. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* [online]. March 2010, **76**(3), 130-134. Dostupné z: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0360-3016/PIIS0360301609032945.pdf>



## SEZNAM ZKRATEK

<b>Zkratka</b>	<b>Význam</b>
CLD	consequential late damage/ konsekvenciální pozdní morbidita
CTV	Clinical Target Volume/ klinický cílový objem
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CT	Computed Tomography/ výpočetní tomografie
DV	dose volume/ závislost na dávce a objemu
DVH	dose volume histogram/ histogram dávky a objemu
EE	early effects/ časná radiační morbidita
GTV	Gross Tumor Volume/ nádorový objem
HL	hearing loss/ ztráta sluchu
LE	late effects/ pozdní radiační morbidita
MR	magnetická rezonance
MRI	zobrazování magnetickou rezonancí
MLD	mean lung dose/ střední dávka plic
NTCP	Normal Tissue Complication Probabilities
PTV	Planning Target Volume/ plánovaný cílový objem
RILD	radiation-induced liver disease/ radioterapií indukovaná onemocnění jater
RION	radiation-induced optic neuropathy/ zářením indukovaná neuropatie
RP	radiation pneumonitis/ radiační pneumonitis
RT	radiotherapy/ radioterapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SNHL	sensorineural hearing loss/ percepční nedoslýchavost
SRS	stereotactic radiosurgery/ stereotaktická radiochirurgie
TBI	total body irradiation/ celotělové ozáření
WART	whole abdominal radiotherapy

## SEZNAM GRAFŮ OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Graf</b>	<b>Název grafu</b>	<b>Stránka</b>
Graf 1	Graf radiační tolerance mozkového kmene v závislosti na celkové dávce a objemu	14
Graf 2	Graf pravděpodobnosti vzniku radiační myelopatie pro krční část míchy v závislosti na dávce	17
Graf 3	Graf pravděpodobnosti vzniku dysfagie v závislosti na dávce	18
Graf 4	Dose-volume histogram jater	21
Graf 5	Graf výše stupně rizika střevní toxicity v závislosti na dávce a objemu	22
Graf 6	Graf DV limitů pro stupeň $\geq 2$ rektální toxicity s LQ opravami dávek ( $\alpha/\beta= 3$ )	25
<b>Obrázek</b>	<b>Název obrázku</b>	<b>Stránka</b>
Obrázek 1	Anatomie penisu zobrazená pomocí CT a MR	26
<b>Tabulka</b>	<b>Název tabulky</b>	<b>Stránka</b>
Tabulka 1	Přehled paralelních, sériových a smíšených orgánů	9
Tabulka 2	Kvalitativní aspekty frakcionace	12

