

Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
FAKULTA OŠETROVATEĽSTVA A ZDRAVOTNÍCKYCH ODBORNÝCH ŠTÚDIÍ

Vedľajšie účinky rádioterapie
BAKALÁRSKA PRÁCA

Študijný program: rádiologická technika

Študijný odbor: 5621 rádiologická technika

Vedúci práce: MUDr. Zuzana Piňáková

Bratislava 2015

Adriána Lacenová



SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA v Bratislave
Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných
štúdií SZU
Katedra rádiologickej techniky FOaZOŠ

Z A D A N I E Z Á V E R E Č N E J P R Á C E

Evidenčné číslo: 8620

Názov záverečnej práce:
Vedľajšie účinky rádioterapie

Pokyny pre vypracovanie: Bakalárskou prácou priblížte problematiku nežiaducich účinkov rádioterapie. Uveďte akútne, chronické nežiaduce účinky pri najčastejších indikáciách externej rádioterapie

Odbor: 7.4.8. rádiologická technika

Študijný program: Rádiologická technika

Typ záverečnej práce: Bakalárska práca Bc.

Akademický rok: 2014/2015

Autor záverečnej práce: Adriána Lacenová

Vedúci záverečnej práce: MUDr. Zuzana Piňáková

Konzultant záverečnej práce:

Dátum zadania záverečnej práce: 28.05.2014

Abstrakt

LACENOVÁ, Adriána: Vedľajšie účinky rádioterapie.

[Bakalárska práca] : Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií. Katedra rádiologickej techniky. 2015. školiteľ: MUDr. Piňáková Zuzana. Stupeň odbornej kvalifikácie: Bakalár FOaZOŠ SZU, 2015. 42s.

V našej bakalárskej práci je rozobratá problematika vedľajších účinkov rádioterapie teoreticky z rôznych domácich, ale aj zahraničných publikácií a článkov. Je rozdelená na kapitoly, teoretickú a praktickú časť. Teoretická časť sa venuje poznatkom o biologických účinkoch, vedľajších účinkoch, ktoré sa delia podľa miesta výskytu na tele a prevencii spolu s liečbou ovplyvnením nežiaducich účinkov. V praktickej časti nájdeme jednotlivé nežiaduce účinky zobrazené na konkrétnych pacientoch, ktorí trpia rôznymi nádorovými ochoreniami.

Kľúčové slová: vedľajšie účinky, rádioterapia, ionizujúce žiarenie, akútne účinky, neskoré účinky

Abstract

LACENOVÁ, Adriána: Vedľajšie účinky rádioterapie.

[Bakalárska práca]: Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií. Katedra rádiologickej techniky. 2015. školiteľ: MUDr. Piňáková Zuzana. Stupeň odbornej kvalifikácie: Bakalár FOaZOŠ SZU, 2015. 42p.

Our bachelor work describes problems of side effects of radiotherapy theoretically from various domestic and foreign publications and articles. It is divided into chapters, theoretical and practical part. The theoretical part is devoted to knowledge about biological effects, side effects, which are classified according to the location of the body and prevention, therapy and the effect of adverse effects. In the practical part we find various side effects listed on the particular patients suffering from various tumor diseases.

Keywords: side-effects, radiotherapy, ionizing radiation, acute effects, late effects

Obsah

Úvod	8
1. História rádioterapie	9
1.1 História rádioterapie vo všeobecnosti	9
1.2 História rádioterapie na Slovensku, história Onkologického ústavu sv. Alžbety	10
2. Rádiobiologické účinky ionizujúceho žiarenia	14
2.1 Reakcia nádorového a zdravého tkaniva	14
2.2 Lokálne a celkové vedľajšie účinky	15
2.3 Akútne a neskoré vedľajšie účinky	16
3. Nežiaduce účinky podľa orgánových lokalít	17
3.1 Koža, adnexa	17
3.2 Sliznice, dutina ústna	20
3.3 Gastrointestinálny systém, ožarovanie v oblasti abdomenu a panvy	22
3.4 Ožiarenie v oblasti hrudníka	24
3.6 Hematologické komplikácie	29
3.7 Kazuistika pacientov s vedľajšími účinkami rádioterapie	30
Záver	35
Zoznam literatúry	40

Zoznam použitých obrázkov a tabuliek:

Obrázky

Obrázok č. 1 : Kostol a kláštor sv. Alžbety kedysi a dnes

Obrázok č. 2: Rádioterapeutické pracovisko OÚSA v prvej polovici minulého storočia

Obrázok č. 3: Patersonov graf

Obrázok č. 4: Závislosť jednotlivých fototypov na rádioterapiu

Obrázok č. 5: Akútna dermatitída

Obrázok č. 6: Deskvamácia kože, chronické zmeny po ožiarení kože

Obrázok č. 7: Mukozitída

Obrázok č. 8: Faktory ovplyvňujúce vznik postradiačnej pneumonitídy

Obrázok č. 9: Lymfedém hornej končatiny

Tabuľky

Tabuľka č. 1: Profylaxia zvracania po rádioterapii

Zoznam použitých skratiek:

ARO – anesteziologicko resuscitačné oddelenie

CNS – centrálna nervová sústava

CT – počítačová tomografia

DNA - deoxyribonukleová kyselina

Gy - jednotka Gray

HDR - vysoký dávkový príkon

hGF – rastový faktor hepatocytu

IMRT – intenzitou modulovaná rádioterapia

IQ - inteligenčný kvocient

LDR – nízky dávkový príkon

MeV – mega-elektrónvolt

MV - megavolt

OÚSA – Onkologický ústav svätej Alžbety

pH – hodnota uvádzajúca kyslosť alebo zásaditosť

RTG - röntgenový

UK – Univerzita Komenského v Bratislave

Úvod

Ochorenia onkologického typu sa vyskytujú u ľudí na celom svete a prinášajú so sebou veľa nepríjemných zmien a obmedzení v živote pacienta. V súčasnosti má asi polovica pacientov priaznivé šance na vyliečenie sa vďaka modernizácii a zlepšovaniu terapeutických modalít. Vidina liečby a vyliečenia sa, ale prináša aj svoje nepríjemné stránky v podobe vedľajších účinkov. Keďže stále ide o liečbu ionizujúcim žiarením, ktoré má síce za úlohu ničiť nádorové bunky, no nedá sa úplne vyhnúť aj poškodeniu zdravých tkanív. Tieto účinky čo sa rádioterapie týka sú popri samotnom ochorení mimoriadne diskomfortné a niekedy pre život pacienta až rizikové.

Cieľom práce je priblížiť a rozobrať nežiaduce účinky, ktoré spôsobuje jedna z hlavných liečebných metód v boji proti tomuto typu ochorení – rádioterapia. V úvode približujeme históriu odboru rádioterapie, charakterizujeme radiačnú liečbu ako samostatný medicínsky odbor a jeho vznik vo svete aj na Slovensku. Nasleduje popis radiobiologických účinkov ionizujúceho žiarenia, kde je v prvej časti rozobratý vznik reakcií vo vzťahu dávka – reakcia. Ďalej sa už v jednotlivých kapitolách venujeme nežiaducim účinkom. Najprv je to rozdelenie podľa rozsahu oblasti, ktorú postihuje a časového hľadiska kedy účinky nastupujú (akútne a neskoré). Po tomto všeobecnom delení nasleduje popis a rozdelenie účinkov na jednotlivé ožarované oblasti tela a špecifické radiačné účinky na nich.

Práca je doplnená obrázkovou prílohou v praktickej časti, kde sú kazuistiky pacientov s určitým typom diagnózy a následnými nežiaducimi účinkami, ich rozbor, popis a dokumentácia.

V závere sme zdôraznili možnosti prevencie a liečby jednotlivých symptómov, zaoberáme sa starostlivosťou o postihnuté časti tela a liečivami používanými na liečbu problémov s nimi súvisiacich. Jej súčasťou je aj psychoterapia, ktorá je pre každého onkologického pacienta dôležitá.

1. História rádioterapie

1.1 História rádioterapie vo všeobecnosti

Liečba ionizujúcim žiarením je jedným zo spôsobov pre liečbu rakoviny a iných chorôb. Jej podstatou je využívanie vysokoenergetických častíc, ktoré poškodzujú genetický kód nádorovej bunky. Rádioterapia sa vo svete medzi ostatné lekárske odbory zaradila v roku 1922 a patrí medzi najmladšie odbory medicíny. V tom roku prednášali Coutard a Hautantv Paríži na Medzinárodnom onkologickom kongrese o tom, že pokročilý karcinóm hrtana je možné vyliečiť žiarením, bez toho aby došlo k vzniku ťažkých komplikácií.

Prvá polovica 20. storočia, bola dobou ortovoltážnych prístrojov a významných rádiobiologických objavov. Maximálna dávka na kožu a rýchly úbytok žiarenia s rastúcou hĺbkou znemožňovali liečbu nádorov, ktoré boli uložené príliš hlboko. Energia žiarenia sa zvyšovala, vzdialenosť ohnisko – koža sa zväčšovala, používali sa filtre a vyvíjali sa ožarovacie techniky až k pohybovej terapii. Aj napriek tomu však nádory uložené vo väčšej hĺbke zostávali a ich liečbu sprevádzali vysoké expozície zdravých tkanív a z toho vyplývajúce komplikácie. V 50. tých rokoch nastal významný pokrok v podobe inštalácie kobaltových ožarovačov. Nastala éra vysokoenergetického žiarenia. Koži, ako limitujúcemu orgánu bol koniec, tým pádom vymizol aj problém ožiarenia hlboko uložených nádorov. 1948 bol rok kedy sa prvýkrát použil betatron – zariadenie urýchľujúce elektróny na kruhovej dráhe a ich náraz na wolfrámový terč spôsobil brzdné žiarenie. Boli používané prístroje s energiou fotónov až 45 MV a boli značne hlučné, rozmerné a tiež mali obmedzený dávkový príkon.

Nastal zrod lineárnych urýchľovačov, pri ktorom bola podstatná vojnová technológia radarov. Zdroje vysokoenergetických mikrovln, ktoré urýchľujú elektróny na pomerne krátkej priamej dráhe boli vyvinuté postupne. Produkujú fotóny s energiou najčastejšie 4-25 MV a zároveň sa dá získať zväzok elektrónov v rozmedzí 6-18 MeV. V porovnaní s betatrónmi majú menšiu veľkosť, sú dokonalejšie technicky a majú dostatočný dávkový príkon. Prvý lineárny urýchľovač bol v roku 1953 vyrobený v Anglicku a k širšiemu využívaniu prišlo v 70-tých rokoch. Momentálne je považovaný za základný prístroj používaný k vonkajšiemu ožarovaniu.

Popri vonkajšej rádioterapií nemožno nespomenúť aj brachyterapiu. Pri tomto spôsobe ožarovania sa zdroj nachádza v bezprostrednom kontakte s nádorom. Dlhé desaťročia bol najpoužívanejším rádioizotopom v brachyterapii ^{226}Ra (ten v roku 1898 izolovali manželka Curieovci). Jeho nevýhody boli možnosť úniku ^{222}Rn , cena a problém s uskladnením vyradených zdrojov. Neskôr sa začali uplatňovať aj umelé rádioizotopy a rozvíjali sa rôzne formy aplikácií. Dávkový príkon bol obvykle 0,5Gy/h – brachyterapia s nízkym dávkovým príkonom, čiže low dose rate (LDR). Počiatočné ručné zavádzanie rádioizotopov, viedlo k značnej expozícii personálu. 1960 – rok kedy Henschke ako prvý predstavil metódu afterloading – najprv boli zavedené a fixované duté neaktívne aplikátory a dodatočne sa do nich manuálne zasunuli aktívne zdroje. V 80tych rokoch sa dostal do klinickej praxe automaticky ovládaný afterloading – zavedenie zdrojov žiarenia do aplikátorov vykonáva diaľkovo riadený prístroj, takže expozícia personálu odpadá. Tento spôsob zároveň umožnil použitie zdrojov žiarenia vysokej aktivity – brachyterapia s vysokým dávkovým príkonom (high dose rate – HDR).

1.2 História rádioterapie na Slovensku, história Onkologického ústavu sv. Alžbety

Na Slovensku sa tento odbor začal rozvíjať pomerne neskôr, keďže v porovnaní so svetom tu neboli také priaznivé podmienky, ani vybavenia pracovísk. Bolo to v tridsiatych rokoch 20. storočia, kedy sa Prof. MUDr. Ľudovít Valach, ktorý najprv pracoval v oblasti rádiodiagnostiky, začal ako prvý na našom území venovať vtedy novému odboru medicíny. Preto sa považuje za zakladateľa rádioterapie na Slovensku. Na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave (UK) začal prednášať predmet praktická a špeciálna röntgenová a rádiová terapia a v roku 1939 sa stal profesorom rádiológie a rádioterapie. Prv však v roku 1931 nadobudol 400 miligramov roztoku chloridu bárnateho a zariadenie pre vyťaženie rádiovej emanácie a hneď nato založil a viedol 1. rádiové emantórium u nás. Ešte v tom istom roku bolo premenované ako Rádiumterapeutický ústav. Ten slúžil ako klinika, kde sa za pomoci žiarenia rádia liečili niektoré z gynekologických chorôb, hemangiómy a taktiež na liečbu využívali röntgenové prístroje(1).

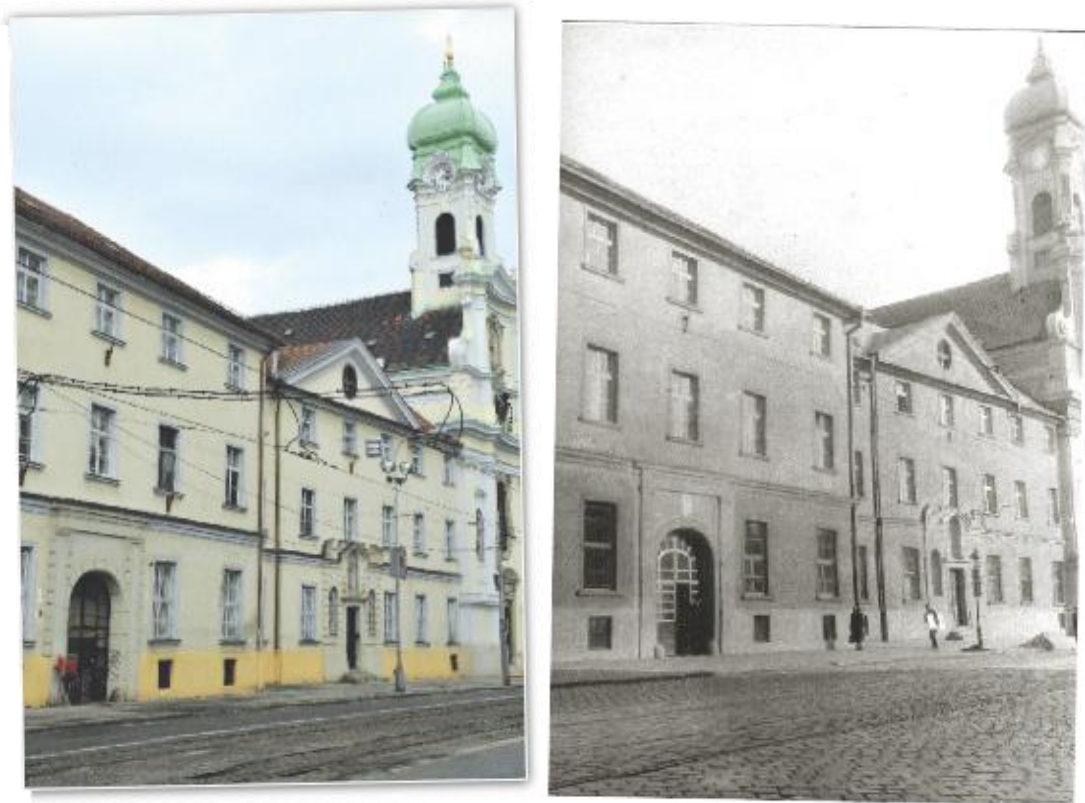
Ústav, ktorý najprv sídlil vo Fakultnej nemocnici sa v roku 1940 presťahoval aj s Rádiologickou klinikou do Nemocnice sv. Alžbety, ktorú už v roku 1738 založili sestry z rehole sv. Alžbety na liečenie pacientov s chronickými a nádorovými ochoreniami, čo

znamenal, že mali s liečbou takto chorých pacientov skúsenosti. Z celkovej kapacity nemocnice, čo bolo 130 postelí patrilo tejto klinike až 95 miest.

Po úmrtí profesora Valacha bola klinika rozdelená vznikla 2. interná klinika a v nej pôsobil časom najväčší znalec a histograf rádiológie u nás – MUDr. Eugen Vilček. Druhá časť bola naďalej v nemocnici sv. Alžbety.

Na podnet prof. MUDr. Žigmunda Križan a prof. MUDr. Viliama Thurzu, ktorý sa stal aj riaditeľom, v roku 1946 sa z nemocnice stal Ústav pre výskum a liečenie nádorov. Fungovalo tu röntgenové oddelenie, chirurgické oddelenie, oddelenie pre liečbu rádiom, gynekologické oddelenie, oddelenie pre kožné choroby a oddelenie lekárskeho laboratória. Počas obdobia rokov 1939 – 1950 sa Alžbetínky naučili narábať s röntgenovým a ožarovacím zariadením. V roku 1948 tu vzniká Štátny oblastný ústav pre výskum a liečbu nádorov, kde sa mali zlúčiť poznatky získané vo výskume s použitím v praxi. V roku 1951 zariadenie dostalo názov Onkologický ústav v Bratislave k čomu pomohlo zoštátnenie nemocnice, po ktorom sa zväčšili kapacitné možnosti nemocnice čo viedlo k ďalšiemu rozvoju diagnostiky, výskumu a terapie. Pribudlo tu aj oddelenie biochémie a rádioizotopov, z ktorého neskôr vznikla Klinika nukleárnej medicíny. 1953 bol rok kedy v odbore rádioterapie začala pracovať prvá kvalifikovaná rádioterapeutka u nás Dr. Eva Veselá-Siracká. Na to v roku 1954 vznikol Výskumný ústav onkologický. Snažili sa o komplexnú liečbu na jednom pracovisku a Doc. MUDr. Juraj Ďurkovský sa vtedy zreteľne zaslúžil o vývin modernej rádioterapie. Dr. Vernár, Dr. Šári a neskôr aj Dr. Kutarňa rozvíjali od roku 1955 onkorádiológiu. Roku 1964 sa rozšírila kapacita zariadenia o novú budovu, kde bolo až 200 lôžok. 1969 je založený Ústav klinickej onkológie. Po zmenách v roku 1989 kedy vedenie dostalo k dispozícii aj priestory Štátneho sanatória sídliaceho na Kramároch sa v roku 1992 spojili tieto dve zariadenia do Národného onkologického ústavu. V klinike na Heydukovej malo byť zanechané iba paliatívne oddelenie, čo by prinieslo neblahý vplyv na rozvoj onkológie v tomto ústave, preto Alžbetínky spolu s vedením podali žiadosť na Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o založenie samostatného právneho subjektu, čoho cieľom bolo stabilizovanie situácie z odbornej, prístrojovej a personálnej stránky. V tomto čase sa v nemocnici zriadil prístroj na ultrasonografiu, simulátor a uskutočnila sa rekonštrukcia ARO oddelenia. 1.1.1996 je deň vzniku Onkologického ústavu sv. Alžbety, ktorého cieľom bolo vybudovať veľmi kvalitnú úroveň a poskytnúť čo najkvalitnejšie ošetrovanie a telesnú i duševnú hygienu pre pacientov. Momentálne je tento ústav jedným z najvýznamnejších slovenských

onkologických zariadení. Čo sa týka radiačnej onkológie je toto zariadenie jediným centrom na Slovensku, kde sa využíva brachyterapia prostaty rádioaktívnymi zrnami, stereotaktická rádioterapia a ako prvý zaviedli intenzitou modulovanú rádioterapiu. Je tiež prvým zariadením, ktoré prvé v odbore nukleárnej medicíny začalo vyšetřovať metódou pozitronovej emisnej tomografie a jednofotónovej emisnej výpočtovej tomografie. Toto oddelenie je aj hlavným pri liečbe karcinómu štítnej žľazy rádiojódom. V odbore rádiológie má ústav slovenskú prioritu v mamotómii nádorov prsníka (2).



Obr.č. 1 Kostol a kláštor sv. Alžbety kedysi a dnes (NašaNemocnica, 2013)

Z prístrojového zariadenia sa najprv na pracoviskách nachádzali predovšetkým ožarovacie röntgenové prístroje zväčša výroba ešte pred rokom 1950. Prvá kobaltová bomba bola nainštalovaná na Onkologickom ústave v roku 1955 a 1975 aj prvý urýchľovač. To znamenalo veľké kvalitatívne zlepšenie pre liečbu hlboko uložených nádorov. Čas prvého lineárneho urýchľovača prišiel v tom istom ústave v Bratislave v roku 1991, znovu sa posunula presnosť aj kvalita ožarovania. Ďalšou výhodou bolo väčšie šetrenie personálu, ktorý stroje obsluhoval. Brachyterapia sa v rámci Slovenska

začala rozmáhať v rámci podávania rádionuklidu do dutín tela. Rádium patrilo k zariadeniu pracovísk rádioterapie už v minulosti. Ako rádioforý sa využívalo najmä k terapii gynekologických chorôb a vo forme ihel na subkutánne podávanie pri rôznych nádorových ochoreniach. Podávaním rádia týmito spôsobmi boli vykonávajúci zamestnanci príliš vystavený ožiareniu. 70-te roky boli počiatkom využívania manuálneho afterloadingu. Nežiariace náhrady, ktoré boli potrebné pri vyhľadani umiestnenia nádoru a výpočte pred tým ako začala samotná liečba a potom nasledovala zámena náhrad rádiom. To sa udialo v Košiciach a Banskej Bystrici. Následne sa zaviedol aj automatický afterloading, čo znamenalo, že sa žiarič zaviedol len počas terapie bez toho aby personál musel byť bezprostredne prítomný – opäť Košice, ale tentokrát aj Bratislava a Trenčín. Do zvyšku pracovísk sa toto zariadenie dostalo na začiatku 90-tych rokov. Dnes sa táto oblasť liečby ožarovaním rozvíja v Košiciach k obrazovej brachyterapii s CT využitím a s lepšou kontrolou podávanej dávky .



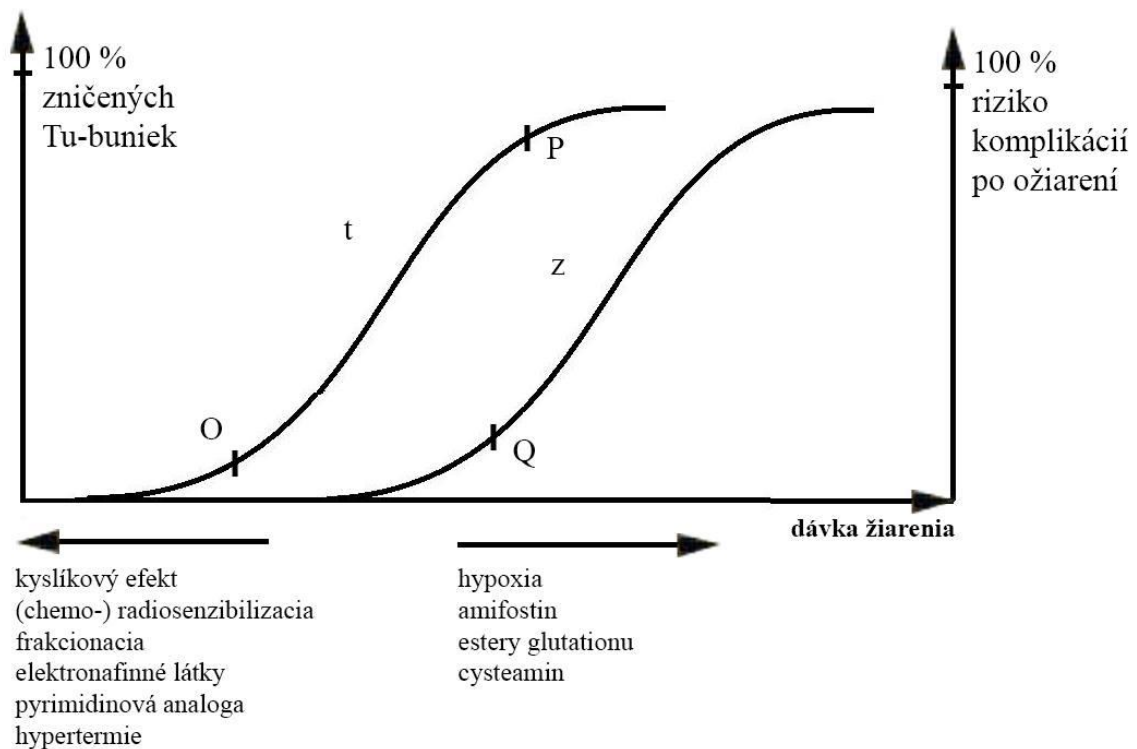
Obr.č. 2 Rádioterapeutické pracovisko OÚSA v prvej polovici minulého storočia (Naša nemocnica č.3/2013)

2. Rádiobiologické účinky ionizujúceho žiarenia

2.1 Reakcia nádorového a zdravého tkaniva

Po vystavení žiareniu bunka nieje schopná pokračovať v raste ani jej delení sa. Okrem rakovino tvorných, však táto liečebná metóda poškodzuje aj zdravé bunky. To z viacerých dôvodov, ako je výskyt zdravého tkaniva priamo v makroskopickom nádore (gross tumor volume), nutnosť ožiarenia väčšieho objemu tkaniva pre riziko mikroskopického šírenia nádoru do okolia (clinical tumor volume), ožiarenie tkaniva z dôvodu nepresného nastavenia (planning target volume) alebo sú to zdravé tkanivá, ktorými žiarenie prechádza. Preto je dávka žiarenia, ktorá je aplikovaná na nádor obmedzená toleranciou okolitých zdravých tkanív. Ožiarenie na jeden raz by mohlo spôsobiť závažné ťažkosti na ľudskom organizme, preto sa celková dávka delí do jednotlivých frakcií. Zhodnotenie stupňa rizika postihnutia zdravých tkanív a orgánov a dávky potrebnej k eradikácii stojí na radiačnom onkológovi. Tieto riziká sú jedným z najvýznamnejších kritérií pri samotnej indikácii RTG terapie a zvolenia spôsobu aplikácie ožiarenia, druhu ionizujúceho žiarenia jeho energie, pri voľbe frakcionácie a pri samotnej tvorbe ožarovacieho plánu. Vo výnimočných prípadoch je pri hrozbe poškodenia zdravých tkanív nutné upraviť plánovací cieľový objem. Terapeutické možnosti vo vzťahu k riziku závažného poškodenia zdravých tkanív dobre dokumentuje graf podľa Patersona znázorňujúci závislosť relatívneho počtu usmrtených buniek na dávke a závislosť rizika ireverzibilného poškodenia zdravého tkaniva na dávke. Pre určenie terapeutických možností je dôležitý vzájomný vzťah týchto kriviek. Ak je aplikovaná dávka nižšia než bod O na krivke, to znamená minimálnu pravdepodobnosť ovplyvnenia nádoru žiarením. Ak zodpovedá nádorová dávka bodu P, zničia sa takmer všetky nádorové bunky (letálna dávka). Pokiaľ je nádorové tkanivo rádiosenzitívne, je krivka t posunutá viac vľavo – v oblasti nízkych dávok, naopak v prípade rádiorezistentných tkanív dochádza k posunu smerom k vysokým dávkam. Na krivke z bodu Q charakterizuje dávku, po ktorej začína výrazne stúpať riziko ireverzibilného poškodenia tkaniva (toleračná dávka). Vzialenosť medzi krivkami sa označuje ako terapeutická šírka. Tento parameter zodpovedá možnosti aplikovať potrebnú dávku žiarenia, bez toho aby došlo k poškodeniu zdravého tkaniva. Pomer letálnej nádorovej dávky (P) a tolerančnej dávky zdravého tkaniva (Q) sa nazýva terapeutický pomer. Ak je P/Q menšie ako 1, v tom prípade je možné aplikovať do nádoru

letálnu dávku bez toho aby došlo k riziku nezvratného poškodenia zdravých tkanív. Naopak ak je P/Q väčšie ako 1, nieje možné takúto dávku do nádoru vpraviť bez rizika poškodenia zdravých tkanív. K tomuto môže dôjsť v prípade výrazne rádiorezistentného nádoru, alebo ak je v blízkosti nádoru rizikový orgán, ktorý neumožní dodať do cieľového objemu dostatočnú dávku žiarenia (3).



Obr.č. 3 Patersonov graf (Klinická a radiačná onkológia, Ľudovít M. Jurga a kolektív, str. 361)

2.2 Lokálne a celkové vedľajšie účinky

Stupeň a druh vedľajších účinkov je závislý od viacerých činiteľov ako sú ožarovaná oblasť, dávka žiarenia, rozsah ožarovanej oblasti. Na každé tkanivo pôsobí ionizujúce žiarenie rozlične. Na nervy, svalstvo, pečeneové a väzivové tkanivo veľmi pomaly a ich regenerácia je veľmi dlhá. Rýchlu reakciu naopak má sliznica, kostná dreň,

epitel, lymfatické a zárodočné tkanivo. Reagujú už v priebehu ožarovania a taktiež rýchlo regenerujú.

Čo sa rozsahu týka delíme vedľajšie účinky na celkové a miestne. Ak sa ožiari veľký objem tela vznikajú celkové nežiaduce účinky. Tie majú podobné príznaky ako chrípka. Pacient sa cíti slabý, malátny, unavený, má bolesti hlavy, poprípade nevoľnosť až zvracanie – postradiačný syndróm. Možno medzi nich zaradiť aj hematologické komplikácie vyplývajúce z ožiarenia väčšieho objemu kostnej drene. Miestne sa vyskytujú len v mieste kam pôsobí žiarenie a jedná sa o zmeny v tkanivách, ktorými prechádza zväzok ionizujúceho žiarenia. Problémy, ktoré pacient opisuje bývajú viac menej typické a presne lokalizované.

2.3 Akútne a neskoré vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky ďalej môžeme rozdeliť podľa doby nástupu na akútne a chronické. Začiatok akútnych prebieha už počas ožarovania. Je možné ich rýchlo diagnostikovať a ošetrovať. S ukončením ožarovania však do niekoľkých týždňov aj úplne zmiznú. Dôležité je zabezpečiť ochranu ožarovacích polí a presne vypočítať aplikovanú dávku. Najčastejšie sa týkajú tkanív ako je koža a sliznica jednotlivých orgánov a hematopoetický systém. Akútna reakcia, ktorá má najčastejší výskyt je rádiodermatitída. Jej prejavmi sú mierne začervenanie kože až vlhká deskvamácia kože. Poškodenie slizníc vedie k ich opuchu, vyššiemu prekrveniu až poškodeniam s príznakmi závislými od miesta poškodenia sliznice.

Pre tieto tkanivá je charakteristické časté delenie kmeňových buniek, z ktorých vznikajú diferenciaciou zrelé funkčné bunky s obmedzenou životnosťou. Vzhľadom na rýchly bunkový cyklus tieto tkanivá reagujú na ožiarenie pomerne rýchlo a rýchlo dochádza aj k hojeniu týchto reakcií. Čas nástupu akútnej reakcie koreluje so životnosťou diferencovaných buniek, intenzita reakcie zodpovedá rovnováhe medzi relatívnym počtom zaniknutých kmeňových buniek a relatívnym počtom repopuláciou novovzniknutých buniek. (3).

U niektorých typov buniek, predovšetkým spermogónií alebo lymfocytov, dochádza k postradiačnej apoptóze. Jej význam nie je klinicky vždy známy. Niektoré akútne účinky ako je napríklad kožný erytém, pravdepodobne vznikajú odlišnými mechanizmami ako je bunková smrť. Vplyvom rádiácie dochádza k aktivácii cytokínov, koagulačnej kaskády

a k poškodeniu ciev. Takéto zmeny sa podieľajú na vývoji zápalovej odpovede, edému a na zahájení procesu hojenia (4).

Neskoré účinky sa začínajú objavovať až o dlhšej dobe od ukončenia ožiarenia (niekoľko týždňov až mesiacov), majú za následky degradáciu a väzivovatenie ožiarených tkanív a sú ireparabilné, čo znamená, že negatívne ovplyvňujú kvalitu života pacienta už natrvalo. Môžu vzniknúť aj na základe akútnych zmien, ktoré prejdú do chronicity alebo sa vyskytnú bez toho aby im predchádzalo poškodenie akútneho charakteru. Týkajú sa najmä tkanív s pomalým bunkovým obratom, ako sú pečeň, obličky, srdce, pľúca, centrálny nervový systém, svaly, podkožie. Aj v týchto tkanivách zrejme existuje frakcia buniek kmeňových a frakcia buniek zrelých. Táto hranica však nieje ostrá, takže v prípade potreby zrelé bunky môžu proliferovať a nahradiť bunky kmeňové. Pravdaže k tomu dochádza veľmi pomaly (5).

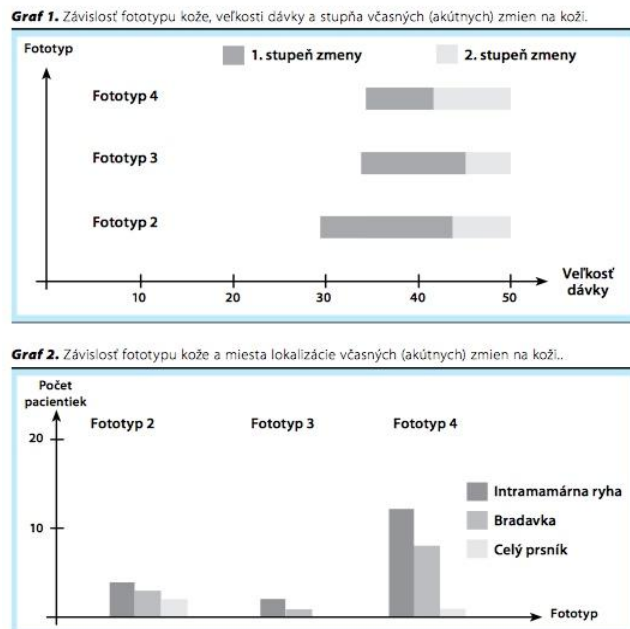
Príznaky neskorých zmien, sa môžu zamieňať s príznakmi recidívy nádoru. Procesy, behom ktorých dochádza k rozvoju neskorých účinkov nie sú úplne objasnené. Behom ožarovania dochádza k aktivácii rýchlej bunkovej odpovede a k tvorbe cytokínov. Uvoľnené vazoaktívne cytokíny umožňujú fibrínu preniknúť do tkaniva, čo napomáha k ukladaniu kolagénu. Cytokíny sú produkované za účelom zahojenia poškodenia, tak ako pri bežnom hojení rán (4).

3. Nežiaduce účinky podľa orgánových lokalít

3.1 Koža, adnexa

Koža je prvý orgán, ktorý pri rádioterapii prichádza do styku s ionizujúcim žiarením. Anatomicko – fyziologický model kože zahŕňa rozloženie tkanivových populácií, ich vzájomných architektonických vzťahov a bunkovej hustoty. Mikroskopicky možno rozlíšiť v epiderme niekoľko vrstiev. Najmenšia je funkčná jednotka kože pozostávajúca z kapilár. Tieto kapiláry existujú ako separovaná, izolovaná, poobtáčaná, poohýbaná jednotka, kde nie sú žiadne spojenia k okolitým častiam. Hovoríme o kapilárnej spleti, ktorá okrem artérií a vén nieje prepojená s príslušnými kapilárnymi sieťami. Na mikroskopickom reze, každá jednotka obsahuje priemerne 17 lúmenov s priemerom 5 mikrometrov. Tento model zdôrazňuje, že dávková odpoveď kapilár definuje odpoveď

celej kože. Novšie práce poskytujú prehľad zmien na koži človeka po aplikácií ionizujúceho žiarenia, ktoré sa veľmi podobajú zmenám na prasacej koži. Preto sa koža ošipaných používa ako vhodný model na pochopenie zmien bunkových populácií a tkanív po aplikácií ionizujúceho žiarenia(6).



Obr.č. 4 Závislosť jednotlivých fototypov na rádioterapiu (solen.sk, 2010)

Uvádza sa, že historicky, pri používaní ortovoltážnej RTG terapie bola koža hlavnou štruktúrou limitujúcou dávku žiarenia. Pri využití megavoltážnej rádioterapie s efektom šetrenia kože, niesú kožné reakcie tak závažné a limitujúcimi sa stávajú ďalšie rizikové orgány. Je nutné poznamenať, že vznik akútnych a neskorých radiačných reakcií na kožu je veľmi individuálny, to však platí pre všetky lokalizácie.

Reakcia kože na ožiarenie sa označuje ako akútna rádiodermatitída. Pri rádioterapií boli zmeny na koži starostlivo sledované. Približne po 2-3 týždňoch sa objavuje erytém (1. stupeň rádiodermatitídy), koža je edematózna, nastáva suchá deskvamácia. Pri úbytku buniek bazálnej vrstvy dochádza k vlhkej deskvamácii (2. stupeň rádiodermatitídy) – vznikajú opuchy, epidermis sa olupuje, objavujú sa mokvavé plochy. Pacient subjektívne pociťuje páľčivú bolesť. Najzávažnejšou akútnou reakciou je vznik včasného vredu (3. stupeň rádiodermatitídy), ktorý sa často druhotne infikuje a veľmi ťažko sa hojí. Môže prejsť aj do chronického vredu(3).



Obr.č. 5 Akútna dermatitída, 1. stupeň (www.google.sk)



Obr.č 6 Deskvamácia kože, chronické zmeny po ožiaroch kože (Šlampa, 2007, str.34)

Neskoré zmeny – chronická rádiodermatitída sa objavujú po zahojení akútnych reakcií alebo postupne aj po mesiacoch prípadne až rokoch. Koža po ožiarení je atrofická, tenká, suchá, niekedy ľahko šupinatá, objavujú sa na nej teleangiektázie, zvýšená

pigmentácia, ktorá presne zodpovedá ožarovanému poľu. Veľkým rizikom je vznik chronického vredu. Ten sa môže vyvinúť z včasného vredu alebo po poranení v oblasti chronickej rádiodermatitídy. Neskorá reakcia, ktorá sa objavuje v podkoží je fibróza poprípade až fibroskleróza. V priebehu rádioterapie dochádza v ožarovanej zóne k dočasnej až trvalej alopecii a epilácii (pri konvenčnej frakcionácii asi po 2 až 3 týždňoch). V ožiarenej oblasti vlasy začnú opäť rásť po 1 až 3 mesiacoch od ukončenia ožiarov, ich kvalita je však zvyčajne odlišná. Dávka, ktorá spôsobí trvalé vypadávanie vlasov je u každého pacienta odlišná (5).

Po rádioterapii taktiež môže dôjsť k zníženej činnosti potných a mazových žliaz. Pri ťažkých kožných odozvách sa stáva, že sa žľazy zničia aj úplne. Ožarovanie má svoj dopad aj na nechty, tie bývajú suché, lámavé a rastú pomaly.

3.2 Sliznice, dutina ústna

V prípadoch ožiaru nádorov hlavy a krku sa spravidla objavuje akútna reakcia na sliznici ústnej dutiny a otorinolaryngologickej oblasti. Orálne komplikácie spôsobené rádioterapiou môžeme rozdeliť do 7 skupín –infekcia, mukozitída, stomatitída, krvácanie, strata funkcie, bolesti, xerostómia.

Najčastejšie je to mukozitída, čo je akútne poškodenie sliznice dutiny ústnej. Vyskytuje sa 5-7 dní po začatí externej rádioterapie. K slizničnému poškodeniu tohto typu dochádza znížením obnovy epitelových buniek, čo spôsobuje zmenšenie a deštrukciu sliznice a môže viesť až k hlbokjej ulcerácii. Pri tomto poškodení môžu vzniknúť problémy s prehĺtaním a rečou a pacientovi spôsobuje bolesť a pálenie. Iniciálne sa objavuje začervenanie a opuch, odumreté bunky epitelu vytvoria na povrchu fibrózny exsudát. Táto exsudatívna mukozitída prechádza do epitelolýzy s fibrinovými povlakmi, ložiská môžu postupne splynúť s konfluentnou mukozitídou. Dominantným symptómom mukozitídy je bolesť. Tá významne sťažuje príjem potravy, starostlivosť o ústnu dutinu a negatívne vplyva na celkovú kvalitu života pacienta. Vzhľadom na sťažené prehĺtanie je vhodné využívanie transdermálnej formy opioidových analgetík. Lokálna aplikácia analgetík alebo anestetík poskytuje dočasnú úľavu od bolesti, najmä pri jedení (7).

Súčasne dochádza k na sliznici dutiny ústnej aj k postihnutiu chuťových pohárikov. Najprv pacient pociťuje rôzne pachute a neskôr prestáva vnímať akékoľvek chute. Ďalej symptómy spojené s radiačnou mukozitídou zahŕňajú nadmernú sekréciu hustých hlienov (

tá môže dôjsť k obštrukciám až aspiráciám), nechutenstvo, nauzeu, vracanie, stratu hmotnosti, únavu. Trvanie mukozitídy je úmerné stupňu deplécie kmeňových buniek sliznice. Hojenie radiačnej mukozitídy môže trvať niekoľko týždňov až niekoľko mesiacov, v závislosti od rýchlosti zotavovania kmeňových buniek sliznice.

Výnimočne môže extrémna deplécia kmeňových buniek viesť zábrane hojenia a k chronickej otvorenej rane, nekróze mäkkého tkaniva. V tomto prípade ide o neskorý následok rádioterapie. Medzi ďalšie konvenčné následky patrí aj zjazvenie sliznice v dôsledku sekundárneho hojenia, čo spôsobuje stratu slizničnej poddajnosti a prispieva k chronickej dysfágii (7).

Proces mukozitídy skladajúci sa z 5-tich fáz:

- 1. fáza** – poškodenie DNA bazálnych epitelových buniek zapríčinené rádioterapiou a poškodenie endotelu a epitelu submukózy tvorbou voľných reaktívnych radikálov.
- 2. fáza** - je fázou signalizácie – rádioterapeutická upregulácia génov zápalových cytokínov a indukcia bunkovej apoptózy.
- 3. fáza** – alebo aj amplifikácia, prehľbujúce tkanivové poškodenie zosilneným poškodzujúcim účinkom signálnej kaskády zápalových cytokínov.
- 4. fáza** – stratou sliznicovej celistvosti vznikajú veľmi bolestivé lézie, ktoré sú vstupnou bránou baktériám, vírusom, mykóz.
- 5. fáza** – epitelové bunky proliferujú a diferencujú sa, tým sa sliznica znovu zocelí – hojenie.

Poznačenie slinných žliaz spôsobuje akútnu xerostómiu., najskôr je postihnutá predovšetkým seróznou zložkou slín, kvalita i kvantita slín klesá. Trvalá xerostómia je najbežnejším neskorým následkom, ktorý spôsobuje ožiarenie slinných žliaz vyššou dávkou žiarenia. Manifestuje už v akútnej fáze a strata fyziologickej ochrannnej funkcie slín častokrát ešte viac zhoršuje akútnu mukozitídu

Osobitne citlivé sú serózne bunky prítomné predovšetkým v glandule parotis a produkujúce riedke sliny. Podliehajú apoptóze už po nízkych dávkach žiarenia. Submandibulárne žľazy pozostávajú predovšetkým z mucinózných buniek, ktoré produkujú prevažnú časť hustých slín. Po ožiarení submandibulárnych žliaz tiež vzniká ich dysfunkcia. Príčinou je poškodenie cievneho a spojivového tkaniva (8).

Keďže sliny chránia ústnu dutinu pred kontamináciou a podporujú hojenie, hypofunkcia slín zvyšuje aj riziko zubného kazu a narušenia integrity sliznice. Vytvárajú sa plaky, hromadí sa mukoidná debris, klesá pH slín. Tieto zmeny sa prehlbujú pri strave bohatej na glycidy, osobitne sacharózu. Je dôležitá ústna hygiena a fluoridová liečba.



Obr.č. 7 Mukozitída (remedia.cz, 2012)

3.3 Gastrointestinálny systém, ožarovanie v oblasti abdomenu a panvy

Pri ožarovaní tumorov v oblasti mediastina vzniká obvykle reakcia na sliznici pažeráka, ktorá sa podobne ako pri dutine ústnej prejavuje hlavne bolesťami pri prehltaní obzvlášť tuhej potravy. Pacient lepšie toleruje tekutú a kašovitú stravu. Neskoré reakcie v štruktúre pažeráka sa objavujú veľmi vzácne.

Najcitlivejšou časťou gastrointestinálneho traktu je tenké črevo. Už po nízkych dávkach žiarenia dochádza k prekrveniu a edému sliznice, je postihnutá aj rezorpcia a zrýchľuje sa peristaltika. Vznikajú vtedy na sliznici, mení sa mikrobiálne zloženie v hrubom čreve. Pacient pociťuje nechutenstvo, nevoľnosti a objavuje sa hnačka. Neskoré zmeny postihujú podslizničné väzivo a stenu čreva, rizikom sú obštrukcie, fistuly, zrasty. Nevoľnosť a zvracanie sa objavuje najmä po ožiaroch hornej časti brucha a celotelovom ožiarení. S nárastom dennej frakčnej dávky, celotelovej dávky a s veľkosťou objemu

ožarovaného tkaniva sa zvyšuje. Ožiarenie časti tenkého čreva by nemalo byť vyššie než 50 Gy za tri týždne (3).

O niečo odolnejším je hrubé črevo a konečník. Avšak zmeny na hrubom čreve sú samozrejme popisované obdobne. Ožarovanie malej panvy prináša následky v podobe radiačnej proktitídy – sliznic je zápalom zmenená, prekrvená a ľahko krváca. Objavuje sa riziko vzniku chronických vredov, fistúl a stenóz. Tolerančná dávka rekta na žiarenie je približne 60 Gy/šesť týždňov. V prípade aplikácie vyššej dávky (napríklad karcinóm prostaty) nesmie byť ožiarený celý obvod čreva. Hnačky v oblasti dutiny brušnej sa liečia antidiarhoikami. Pokiaľ je však hnačka akokoľvek netypická, treba najprv vylúčiť iné príčiny napríklad infekčné.

Zriedkavo sa tiež vyskytuje aj krvácanie do tráviacich orgánov. Rádioterapia je príčinou hnačiek pri ožarovaní nádorov panvovej oblasti.

Za následok má zmeny sliznice, ktoré sú reverzibilné, alebo môže spôsobiť trvalé poškodenie čreva s chronickou radiačnou enteritídou. Typický je pre ňu vznik v treťom týždni frakcionovanej liečby. Úbytok mitóz a zníženie výšky cylindrických buniek vedie už po týždni k zníženiu klkov. Najčastejšími príznakmi sú vodnatá konzistencia stolice, bolesti brucha, hnačka, nauzea, zvracanie.

Môže dôjsť až k perforácií čreva. Rozvíja sa aj atrofia hladkej svaloviny a radiačná vaskulitída môže viesť k ischemickým léziám. Črevo sa zužuje, stráca haustráciu a nadobúda tubulárny tvar. Incidencia hnačiek je zvýšená pri kombinácií chemoterapie s rádioterapiou (8).

18% všetkých nádorových ochorení tvoria nádory v oblasti panvy. Pri ožarovaní tejto oblasti nedochádza iba k ožiarení čriev a konečníka, ale aj uropoetického traktu. Nežiaduce účinky sú dôsledkom chronickej progresívnej fibrózy v zle okysličenom podslizničnom tkanive, kde môžu prípadne vznikajú jazvy. Do 90-tich dní od zahájenia liečby vznikajú akútne nežiaduce účinky. Môže nastať vznik radiačnej cytítidy, radiačnej nefritídy, ale aj hemoragická cystitída.

Radiačná nefritída vzniká po prekročení celkovej radiačnej dávky 20 Gy aplikovanej na obličky. Dávka sa najčastejšie prekračuje pri celoabdominálnej rádioterapii alebo pri nutnosti transplantácie kostnej drene. Prejaví sa poruchou funkcie obličiek hypertenziou, často s hematúriou, oligúriou, únavou a atrofiou obličiek do 6-12 mesiacov po liečbe. Chronická intersticiálna nefritída, sa zjaví 10-15 rokov po ukončení rádioterapie. Liečebné možnosti sú obmedzené, koncentrujú sa len na terapiu vysokého tlaku krvi (8).

Vážnou komplikáciou pri liečbe malígnych nádorov je hemoragická cystitída. Až u štvrtiny pacientov je jej príčinou rádioterapia pri liečbe gynekologických a urologických nádorov aplikovaná na oblasť malej panvy. Prebieha ako akútny zápal močového mechúra s krvácaním. Vznik je možný počas liečby, po jej ukončení, alebo sa objaví po mesiacoch až rokoch. Klinický priebeh môže byť rozdielny. Od miernej formy s mikroskopickou hematúriou, po rozsiahle krvácanie so zrazeninami krvi a následnou tamponádou mechúra. Niekedy aj so smrteľným koncom. Predpovedajúce faktory, ktoré by upozornili na vznik hemoragickej cystitídy niesú známe.

Ťažké neskoré účinky sa najčastejšie vyskytujú pri liečbe karcinómu prostaty, močového mechúra a maternice. To môže byť spojené s využitím vyššej dávky alebo anatomickej blízkosti týchto orgánov s močovým ústrojenstvom. Je tiež dôležité brať na vedomie, že nežiaduce účinky sa líšia podľa typu nádoru (9).

3.4 Ožiarenie v oblasti hrudníka

V hrudnej oblasti sa najčastejšie ožarujú lymfatické uzliny, pľúca a prsníky. Preto vedľajšie účinky postihujú pľúca a srdce. Akútne reakcie v tejto oblasti, sú popisované ako časté, avšak neprikladá sa im veľký význam vzhľadom na veľmi rýchle hojenie. Väčším problémom sú neskoré reakcie, ktoré majú síce zriedkavejší výskyt, no o to väčšie riziko a môžu tiež ohroziť život pacienta. Patrí medzi nich napríklad postradiačný pneumonitis, postihnutie srdca, postihnutie brachiálneho plexu, vznik sekundárnej malignity alebo edém hornej končatiny.

Neskoré kardiovaskulárne účinky patria medzi bežné a často hlásené dlhodobé vedľajšie účinky ako rádioterapie, tak aj liekov proti rakovine. Podľa autorov je toto zistenie veľmi znepokojivé, keďže kardiovaskulárne ochorenia výrazne ovplyvňujú kvalitu života pacienta a zároveň patria medzi najčastejšie príčiny úmrtnosti (10).

Medzi neskoré vedľajšie účinky čo sa týka srdca patrí fibróza na perikarde, vznik zvrášťujúcej chronickej perikarditídy. Ďalej sa objavujú jazvy na myokarde, tie nasledujú poruchy srdečného rytmu, pľúcna hypertenzia až nakoniec srdečné zlyhanie.

Klinicky je poškodenie pľúc indukované rádioterapiou prítomné asi u 5-15% onkologicky chorých, ktorí boli liečení rádioterapiou hrudníka – najčastejšie pre karcinómy pľúc, prsníka, malígne lymfómy, tymómy (8).

Postradiačná pneumonitída je jedným z nežiadúcich účinkov v oblasti hrudníka. Objavuje sa v období dva až deväť mesiacov od ukončenia rádioterapeutickej liečby. Je výsledkom priameho poškodenia endotelových a epitelových buniek rádioterapiou v ožarovanom poli a vedie k akútnej alveolitíde. Obvyklými prejavmi sú horúčka, dušnosť, kašeľ. Príznaky zvyknú vymiznúť behom niekoľkých týždňov až mesiacov aj bez liečby glukokortikoidmi.

Radiačná pneumonitída má 3 fázy: včasná fáza, intermediárna fáza, neskorá fáza

Tab. 79.8. Faktory ovplyvňujúce vznik postradiačnej pneumonitídy

Klinický faktor	Riziko pneumonitídy
Objem ožiarených pľúc	< 10 % = 0
Objem ožiarených pľúc dávkou > 20 Gy (V20)	< 22 % = 0, > 40 % = > 27 %
Celková dávka	< 20 Gy = < 10 % > 20 Gy = > 25 %
Frakcionácia	RT raz denne > RT frakcionovaná
Kombinácia s CHT	Simultánna CHT + RT > sekvenčná
Vek	Starší > mladší
Pohlavie	Ženy > muži
Stav pacienta	Horší > lepší

CHT - chemoterapia, RT - rádioterapia

Obr.č. 8 Faktory ovplyvňujúce vznik postradiačnej pneumonitídy (Klinická a radiačná onkológia 2. diel)

Sporadickou je postradiačná pneumonitída prebiehajúca mimo ožarované pole. Autori uvádzajú, že sa jedná o imunologicky sprostredkovaný proces, ktorý vedie k lymfocytovej alveolitíde v oboch pľúcnych krídlach. Po akútnej zápalovej odpovedi nasleduje reparačný proces, ktorým je fibróza. Mechanizmy vývoja niesú celkom jasné. Na rozdiel od akútnej pneumonitídy sa klinicky prejaví až po viacerých mesiacoch až rokoch (8).

Niektorí pacienti s karcinómom prsníka po konzervatívnej chirurgickej liečbe a adjuvantnom ožarení trpia symptomatickou radiačnou pneumonitídou. Všeobecne jej príznaky ustupujú počas niekoľkých týždňov, avšak neskôr priebehom mesiacov a rokov sa vyvíja chronický zápal a fibróza. Pacient nemusí postrehnúť žiadne symptómy, pokiaľ je postihnutý iba malý objem. Ak je ožiarený veľký objem v dôsledku zjazvenia a zmrštenia

tkanív dochádza k zníženiu difúznej kapacity a dýchacieho objemu. To sa prejaví problémami s dýchaním a kašľom.

Jedným z vedľajších účinkov, ktoré síce neohrozujú život, ale môže výrazne ovplyvniť kvalitu života, je lymfedém. Výskyt tohto príznaku sa uvádza v 5 – 25% a jeho závislosť je na rozsahu oblasti axily, ktorá je ožiarená. Tento príznak je veľmi stresujúci, preto by mala byť liečba nasadená čo najskôr a mala by byť čo najefektívnejšia. Sekundárny lymfedém sa v súvislosti s komplexnou liečbou karcinómu prsníka môže objaviť v ktorejkoľvek časti spádovej oblasti axilárnych lymfatických uzlín.



Obr.č 9 Lymfedém hornej končatiny(<http://zdravi.e15.cz>)

Výskyt lymfedému závisí predovšetkým na použitých liečebných modalitách karcinómu, na schopnosti ošetrojúceho lekára identifikovať včasné štádium lymfedému vrátane správneho výberu diagnostickej metódy a v neposlednom rade na dĺžke doby, akú je pacient z hľadiska možného výskytu lymfedému sledovaný (11).

Externá rádioterapia môže spôsobiť chronické bolesti, ktorých príčinou môže byť aj plexopatia brachiálneho plexu. Tá je spôsobená postradiačnou fibrózou v oblasti nervových štruktúr. Pri správne zvolenej ožarovacej technike je však výskyt tohto postihnutia menej častý.

3.5 Nervový systém

Rádioterapeutická neurotoxickosť sa podobá toxickosti vzťahujúcej sa na chemoterapiu. Ako prejavy vznikajú bolesť hlavy, nauzea a zvracanie, letargia, horúčky. Sporadicky sa tieto príznaky zhoršujú do dvoch týždňov po rádioterapii.

Neurotoxickosť rozdeľujeme na:

Akútnu – vznik do 3 mesiacov. Táto CNS-toxickosť nastáva prerušením hemoencefalickej bariéry, čoho následkom je zvýšenie intrakraniálneho tlaku dôsledkom mozgového vazogénneho edému. Pri pacientoch s mnohopočetnými mozgovými metastázami alebo s rozsiahlym nádorom v zadnej lebkovej jame, býva niekedy priebeh tohto typu neurotoxickosti ťažší.

Subakútnu – výskyt 1-6 mesiacov po liečbe. Postihnutými sú mozog a miecha. Príznak naznačujúci počiatok radiačnej myelopatie – Lhermitteov znak (ohýbanie krku spúšťa prchavé parestézie, ktoré sa podobajú na elektrický šok a vyžarujú z krku do končatín, môže trvať sekundy až minúty). Tento znak spôsobuje prechodná demyelinizácia. Zlepšenie nastáva v období 2-9 mesiacov. Na základe tohto znaku sa však nedá predpovedať neskorší vznik ireverzibilnej myelopatie.

Syndróm somnolencie charakterizuje mozgové poškodenie po ožiarení kráňa. Poškodenie oligodendrocytov a alternácia kapilárovej permeability vedie k prechodnej demyelinizácii. Je typický pre deti. Týmto syndrómom po ožarovaní CNS pre akútnu lymfatickú leukémiu trpí až 75% z nich. U dospelých je výskyt pomerne zriedkavý. Syndróm somnolencie sa vzhľadom na samoupravu priebehom týždňov zvykne podceňovať. Niekedy sú subakútne poškodenia CNS ťažké až fatálne.

Chronická – trvá mesiace až roky kým sa táto oneskorená radiačne indukovaná toxickosť objaví. Radiačná nekróza je najzávažnejšou ťažkosťou. Prejaví sa v období 1 až 2 rokov po externej rádioterapii. Pri brachyterapii a rádiokirurgii je to 6-9 mesiacov. Pôvodné neurologické problémy fokálne poruchy sa môžu uvádzať ako recidíva ochorenia.

Je uvedené, že pozitronová emisná tomografia a zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie prispievajú k odlišeniu progresie/recidívy a rádionekrózy. Rádionekróza má tendenciu k progresii a môže byť ireverzibilná. Vyznačený edém a mass efekt sú spôsobené koagulačnou nekrozou mozgovej bielej hmoty. Ako ďalšiu oneskorenú

neurotoxickosť po rádioterapii popisujú leukoencefalopatickú kognitívnu dysfunkciu bez nekrózy. Riziko jej výskytu po rádioterapii na celý mozog je 10-15% (8).

Najviac citlivý je centrálny nervový systém detí vo veku 3 až 4 roky. Vtedy je dokončená myelinácia. Zraniteľnosť mozgu vo vývoji potvrdzujú hlboké neurokognitívne následky. Postradiačná neurokognitívna dysfunkcia sa vyznačuje miernymi zmenami pri udržaní pozornosti, krátkodobej pamäti, schopnosti riešenia problémov až po závažné funkčné nedostatky (pokles a alterácia IQ, pamäti, reakcie odpovedať na otázky, emočné výkyvy, poruchy rovnováhy). Zvyknú sa zhoršovať až následne vedú k smrti 1 – 48 mesiacov od počiatkových príznakov.

Myelopatia je ďalším prejavom toxickosti centrálnej nervovej sústavy s oneskoreným nástupom. Priemerne sa vyskytuje po 20tich mesiacoch od ukončenia rádioterapie. Závisí od týchto faktorov – absorbovaná dávka žiarenia, dĺžky ožarovanej časti miechy, predchádzajúcej liečby a veku pacienta. Jej charakter je progresívny a nezvratný, vedie k čiastočným až celkovým funkčným deficitom.

Myelopatia sa prejavuje podľa výšky lézie dysfunkciou kolónu a močového mechúra, paraplégiou, respektíve kvadruplégiou, parastéziami, čiastočným Brownovým-Séquardovým syndrómom a dysfunkciou motoneurónu. Polovica chorých zomiera na sekundárne komplikácie ako napríklad pľúcna embólia, respiračná insuficiencia (8).

Menej častými nepriaznivými účinkami rádioterapie na nervovú sústavu sú napríklad dysfunkcia hypotalamo-hypofízárnej osi, ktorú nasledujú endokrinopatie, sekundárne nádory, poškodenia hlavových nervov.

Periférny nervový systém býva taktiež postihnutý toxickosťou spojenou s rádioterapeutickou liečbou. Bezprostredne po nej na pacientovi pozorujeme parestézie. Mimoriadne závažné sú však včasné a neskoré problémy ožarovania tohto systému. Objaviť sa môže aj brachiálna plexopatia a to po radiačnej liečbe lokálneho karcinómu prsníka. Jej znakmi sú bolesti, slabosť pozdĺž nervových koreňov plexus brachialis, parestézie. Riziko nastáva pri prekročení dávky nad 60 Gy.

V menšej miere sa vyskytuje aj lumbosakrálna plexopatia pri terapii panvy. Jej jednostrannosť alebo obojstrannosť závisí od symetrie alebo asymetrie radiačnej záťaže. Aj tu sú príznakmi bolestí, parestézie slabosť a tiež svalová atrofia.

U malých detí má najvýraznejší negatívny vplyv radiačná liečba na kranium. Intenzita dávky je spojená s typom ochorenia – napríklad embryonálne nádory centrálnej nervovej sústavy ako meduloblastóm, pinealoblastóm či ependymoblastóm sú často

metastatické a vyžadujú vyššie dávky na kraniospinálnuos ako nádory gangliového pôvodu alebo sarkómy hlavy krku s postihnutím neurokrania.

3.6 Hematologické komplikácie

Kostná dreň je tkanivo, na ktoré má radiácia najväčší vplyv. Liečba rádioterapiou znižuje počet leukocytov a trombocytov. Tým sa oslabuje imunita celého organizmu, čo má za následok rýchlu tvorbu infekcií. Je zapríčinená exogénnymi látkami, ale aj vniknutím patogénnych baktérií do krvného riečišťa, čoho príčinou vzniká sepsa – celková otrava krvi. U pacientov s nádorovými ochoreniami sú pomerne časté krvácavé prejavy. Sú to buď prejavy paraneoplastické alebo sa vyskytujú pri rádioterapii ako nežiaduce účinky.

Lymfocyty sú veľmi rádiosenzitívne a preto jednou z akútnych reakcií krvotvorného tkaniva na radiačnú liečbu je lymfopénia, ktorá vzniká bezprostredne po terapii. Pri ožiaroch veľkých objemov kostnej drene sa zvykne po týždni rozvinúť neuropénia a následne potom v dobe dvoch až troch týždňov trombocytopénia. Anémia sa prejavuje o dva až tri mesiace po ukončení rozsiahlejších ožiarov na kostnú dreň.

Po celotelovej radiačnej liečbe dochádza k deplécií vitálnych kmeňových buniek kostnej drene do jedného týždňa. Mikrovaskulatura spravidla prežíva a umožňuje implantáciu a proliferáciu prenesených kmeňových buniek a následné zotavenie. Po ožiarení menej ako 10–15 % kostnej drene má jej neožiarená časť vďaka akcelerácií hemopoézy dostatočnú kapacitu naprávať poškodenie. Ak je však ožiarených 25-50% kostnej drene, nastáva permanentný vznik jej ablácie/hyoplázie. Pri ožiaroch 50-75% dochádza k poškodeniu mikrovaskulatury a následnej fibróze kostnej drene. V tomto prípade ide o chronické radiačné poškodenie, ktoré je ireparabilné(8).

3.7 Kazuistika pacientov s vedľajšími účinkami rádioterapie

1. Pacient trpiaci rádiodermatitídou pri ožarovaní sarkómu predkolenia.



2. Pacient s kožnou toxicitou pri kombinovanej liečbe – rádiochemoterapii (erbitux).



3. Pacient s nálezom rádiodermatitídy so stratou ochlpenia v mieste ožarovných polí pre tymóm.



4. Pacient s prejavmi suchej deskvamácie pri rtg ožarovaní krku.



5. Pacient s prejavmi mukozitídy pri ožarovaní tumoru hlavy a krku.



Záver

Táto práca je zameraná na rádioterapiu, liečebnú modalitu nádorových i neonkologických chorôb, z hľadiska vzniku nepriaznivých účinkov, ktoré jej využívanie prináša. Preto je v závere dôležité poukázať na prevenciu a liečbu týchto vedľajších účinkov. Zmiernenie prejavov toxicity po rádioterapií v zmysle prevencie a následnej liečby má veľký dopad na celý liečebný proces. Pri liečbe nežiadúcich účinkov sa opäť prihliada zvlášť na každú postihnutú oblasť a všetky majú svoj špecifický spôsob liečby.

Najvýznamnejším faktorom prevencie proti nežiaducim účinkom rádioterapie je dodržiavanie tolerančných dávok. Tie sú stanovené pre určité normálne tkanivo v závislosti od objemu, ktorý ožarujeme. To môže byť 1/3, 2/3 alebo 3/3.

Pri minimálnej dávke to činí 5% závažných problémov v časovom rozmedzí do 5tich rokov, čo sa bežne akceptuje. A naopak maximálna dávka značí až 50% komplikácií v tom istom časovom období a preto je neprijateľná.

V poslednom čase sa tolerančné dávky dôsledne preverili. Dôvodom je nástup kombinovanej liečby a používanie nekonvenčných frakcionovaných režimov. Čo vedie k záveru, že nieje existencia bezpečnej dávky obidvoch modalít konzervatívnej liečby pri zhubných nádoroch.

Za splnenie tejto časti prevencie a čo najmenší dopad negatívnych účinkov rádioterapie zodpovedá príslušný personál a dôkladne vypracovaný ožarovací plán. Zvyšok však ostáva na samotnom pacientovi a nasledovaní jednotlivých pokynov, ktoré môžu zmierniť príznaky alebo bolesť, ktorú vedľajšie účinky prinášajú.

Ak ide o postihnuti dutiny ústnej je to správna starostlivosť o ústnu dutinu, aby sa nezvyšovalo riziko infekcií a zápalov, čistenie chrupu po každom jedle. Všeobecne by pacienti mali úplne obmedziť fajčenie a pitie alkoholu a dodržiavať zdravú životosprávu. Mukozitída predstavuje priaznivý terén pre lokálnu infekciu. Chlóhexidín má účinok na gramnegatívne aj grampozitívne kvasinky a baktérie. Účinné sú výplachy dutiny ústnej alebo nasadenie pastiliek obsahujúcich kombinácie viacerých účinných činiteľov ako amfotericín B, polymixín, kotrimazol, bacitracín, tobramycín a gentamycín. Pozornosť však treba hlavne venovať hygiene ústnej dutiny a to z bežne dostupných prostriedkov výplachy sódou bikarbónou zmiešanou s chloridom sodným alebo 2% lidokaínu s antacidom. Správnou cestou stimulácie slinných žliaz pri prevencii xerostómie sú sialogóga počas alebo po liečbe ionizujúcim žiarením. Lepší účinok sa dosahuje pri

podávaní spolu s pravými rádioprotektormi. V prípade zbytkového produkovania slín je vhodné využitie preparátov, ktoré podporujú ich tvorbu alebo kompenzácia za umelé sliny.

Väčšina reakcií kože sa zahojí do 4-6 týždňov od skončenia ožarovania. Ako prevencia kožných prejavov sa odporúča vyhýbať sa fyzikálnym, mechanickým a chemickým dráždeniam postihnutých oblastí, taktiež opaľovaniu a používaniu akýchkoľvek chemických prípravkov. Umývať sa iba vlažnou vodou a sušiť kožu prikladaním uteráka, tak aby sa pacient vyhol treniu a ďalšiemu podráždeniu kože. Taktiež nie je vhodné nosenie podprsenky a obtiahnutého, tesného oblečenia, ale bavlnených voľných vecí či oblečenia zo špeciálneho materiálu vyrobeného pre pacientov, ktorí sú liečení žiarením. Na ošetrovanie kože sú vyhovujúce neutrálne prípravky, ktoré umožňujú na koži tvorbu dlhodobého filmu, najvhodnejšou je bravčová masť alebo biela vazelína. Možné je aj prikladanie chladivých gélových termovankúšikov. V prípade kožných defektov ako sú vlhká deskvamácia sa používajú chlorofylové, bylinné obklady, gelové obvazy a oplachy či už fyziologickým roztokom alebo borovou vodou. Keďže tu nastáva riziko sekundárnej infekcie je potrebné vykonávať takéto ošetrovania v aseptickom prostredí. Pri suchých deskvamačných prejavoch sú to prostriedky na zvlhčenie a premastenie pokožky (panthenolové masti a iné). Na liečbu akútnej a chronickej rádiodermatitídy je účinný krém Radiocare, ktorý obsahuje sekret z mäkkýša *Cryptomphalus aspersa*, ktorého mechanizmy účinkov sú indukcia rastu v zrejúcom kolagéne, podpora normálnej keratinizácie kože a antioxidačné schopnosti, čím efektívne pomáha chrániť a regenerovať kožu. Alopecia, ako ďalší kožný nežiaduci prejav sa lieči hypotermiou - chladením skalpu, čo zahŕňa najprv zníženie prietoku krvi v tejto oblasti, farmakologickú ochranu vlasových váčkov a inaktiváciu dávky, ktorá sa dostáva na danú oblasť.

Pri výskyte radiačnej pneumonitídy je odporúčaná liečba výhradne symptomatických pacientov. Používajú sa zvyčajne kortikoidy a ich dávka sa smie v priebehu liečby postupne zvyšovať. S miernymi symptómami je možné skúsiť len podanie inhalačných kortikoidov. Ak sa dávka znižuje príliš rýchlo nastáva hrozba opätovného vzniku a zhoršenia symptómov, čo vyžaduje dlhšou liečbu aj vyššiu dávku.

Výnimočne, pri kontraindikácií kortikoidosteroidov, je možné znížiť dávku pridaním azatioprinu. Jediné cytoprotektívum, resp. rádioprotektívum, ktoré malo v doterajších štúdiách efekt bol amifostín. V klinických štúdiách, ktoré sú zamerané na rádioterapiu a chemoterapiu nemalobunkového karcinómu pľúc amifostín redukoval výskyt akútnej pneumonitídy a aj neskoršej pľúcnej toxickosti (8).

Avšak v tomto prípade je účinnejšia prevencia, než nasledovná liečba. Odporúča sa používanie moderných metód ako je IMRT – intenzitou modulovaná ožarovacia technika. Tieto metódy sú schopné presnejšie modelovať dávku na nádory a vynechanie zdravého citlivého tkaniva(4).

Pre liečbu nevoľnosti a zvracania po rádioterapií sa volia antagonisti 5-HT₃ receptorou (serotonín, ondansetron, tropisetron, granisetron, palonosetron). Avšak do mechanizmu zvracania sa zapájajú aj iné receptory ako sú antagonisti dopamínu (metoklopramid, domperidon), antagonisty neurokinínu aprepitant a kortikosteroidy. Chorým, u ktorých bola v predchádzajúcom cykle nedostatočná kontrola zvracania a nevoľnosti je potrebné v nasledujúcom cykle profylaktickú terapiu rozšíriť o ďalší preparát alebo liek, ktorý v pôvodnej kombinácii nebol. Niekedy to môžu byť až štyri kombinácie liekov s rôznym mechanizmom účinku. Ak antiemetická liečba nepomáha a nauzea a zvracanie naďalej pretrvávajú je nutné zvážiť zmenu protinádorovej liečby. A keďže je setrónová liečba finančne nákladná, riešením tiež môže byť zmena aplikačnej formy. Vhodná je napríklad aplikácia per rectum alebo sublinguálna tableta. K parenterálnej aplikácii sa pacient posielajú ak tieto spôsoby zlyhajú. Vo veľmi závažných prípadoch je jednou z možností liečby podanie sedatív, ktoré navodzujú spánok. To umožní dávkovú redukciu antiemetík.

Ožarovaná oblasť	Liek + jednotlivá dávka	Intervaly podávania
Brucho, najmä horná časť	ondansetron 8 mg p.o.	2-krát denne
	alebo granisetron 2 mg p.o.	1-krát denne
	alebo dexametazon 2 mg p.o.	3-krát denne
Celotelové ožiarovanie	Ondansetron 8 mg	2-3-krát denne
	alebo granisetron 2 mg p.o.	1-krát denne
	alebo granisetron 3 mg i.v.	1-krát denne
	+/- dexametazon 2 mg p.o.	3-krát denne
Ostatné miesta	žiadna profylaxia	liečbu začať pri príznakoch

Tabuľka č. 1 Profylaxia zvracania po rádioterapii (Klinická a radiačná onkológia, 2010, str. 1495)

Postihnutia močového mechúra si vyžadujú dostatočný príjem tekutín a to 2 - 3 litre za deň. Taktiež sa odporúča kontrolovať moč počas priebehu liečby kvôli hrozbe infekčného zápalu močovej trubice alebo močového mechúra.

Nežiaduce prejavy v oblasti konečníka vyžadujú užívanie protizápalových preparátov a anlgetik, poprípade intrarektálne podanie kortikoidov. Prevenciou pri zápche je diéta, užívanie laxancií a odporúča sa zamerať na zmäkčovanie stolice. Problémy, ktoré sa týkajú tráviaceho traktu sa zmierňujú aplikáciou obstipancií.

Komplikácie krvotvorby si vyžadujú pravidelné sledovanie krvného obrazu. Anemickým pacientom sa ako prevencia sa uplatňuje epoetín - alfa pokiaľ ide o solídne nádory, myelómy a lymfómy, epoetín - beta pri solídnych nádoroch a darbepoetín ak ide o malignity, ktoré nie sú myeloidné a na liečebné účely sa podávajú transfúzie. Primárna profylaxia neuropénie rastovým faktorom hepatocytu (hGF) sa uskutočňuje vtedy, ak sa pri rádioterapii redukovala rezerva kostnej drene o viac ako 20% alebo ak by bolo zníženie dávok pre pacienta kritické. Sekundárna profylaxia môže byť použitá, ak by v nasledujúcom cykle mohla byť infekcia ohrozujúca pre pacientov život a zníženie dávky alebo prípadne odloženie liečby by mohlo uškodiť výsledku. Pre traumy alebo chirurgický zákrok sa kvôli kontrole pri trombocytopénií podáva terapeutická transfúzia krvných doštičiek. Pri leukopénií sa volia kortikoidy, lítium alebo pyridoxín.

Možnosťou profylaxie pokiaľ sa jedná o liečbu príznakov neurotoxickosti sú kyselina glutamová, Org-2766 (analóg kortikotropínu), amifostín pri periférnej nefropatii, glutatión, kalcium, magnézium, vitamín E a neurotropné faktory. Bolestivé parestézie sa liečia antiepileptikami (karbamazepín) prípadne tricyklickými antidepresívami. Ak nastane prehlbenie periférnej neuropatie je účinné neuroprotektívum xaliproden, ktorý zvyšuje prežívanie a delenie neurónov a o 39% znižuje riziko vzniku senzitivnej neuropatie 3. stupňa.

Nádorové ochorenia prinášajú zmeny do života pacienta a jeho rodiny a vyvoláva v nich predstavu dlhej a náročnej liečby, ktorá aj tak skončí neodvratnou smrťou. Mnoho pacientov chce dlhodobo popierať stav svojho ochorenia až kým ho lekár nenazve slovom „rakovina“. U takto chorých ľudí pôsobí priaznivo počas liečby práve sociálna a emociálna podpora. Keďže sú chorí, aj jeho najbližší vystavený stresu a psychickej záťaži je nutné podporiť ich emočné odozvy, avšak v tomto prípade je najpriaznivejším faktorom postoj samotného pacienta a vlastné rozhodnutie s chorobou bojovať. Štádiá prežívania, ktorými si človek s týmto ochorením prechádza sa delia do fáz: šok, popretie, zlosť, zjednávanie,

depresia, prijatie. Tieto fázy sa u pacientov nevyskytujú vždy v tomto poradí. V niektorých prípadoch pacienti niektoré fázy vynechajú alebo naopak u iných sa opakujú. Najviac však ľudia pri pozorovaniach telesných zmien a určitého diskomfortu pociťujú strach a úzkosť. A preto je v týchto prípadoch vhodné ponúknuť psychoterapeutickú pomoc. Psychoterapeut poskytne chorému podporu na inej úrovni ako jeho ošetrojúci lekár. Profesionalitou u psychoterapeuta je možnosť nadviazať taký vzťah s pacientom, ktorý mu umožňuje skúmať jeho situáciu a vyjadrovať svoje pocity týkajúce sa terapie a vnímať a uvedomovať si zmenu života touto chorobou. Úlohou psychoterapie je pomôcť zmiernovať pocity beznádeje a osamelosti, minimalizovať strach pri liečbe a z jej nežiaducich účinkov a komplexne zlepšiť pacientov život a jeho spoluprácu s lekármi. Súčasťou takejto terapie je aj využitie množstva relaxačných metód ako i hypnózy, u ktorých je dokázaný ich účinok aj pri liečbe bolesti, keďže podporujú účinok analgetík.

Zoznam literatúry

1. Slovenská spoločnosť radiačnej onkológie, 2012. Z histórie. In *Slovenská spoločnosť radiačnej onkológie* [online]. 2012, [cit.2015-02-25]. Dostupné na internete: <http://www.radiacnaonkologia.sk/history.html>.
2. KAUŠITZ, J. 275 rokov pôsobenia Nemocnice sv. Alžbety – kolísky slovenskej onkológie. In *Naša nemocnica*, ISSN 1338-4147, 2013, roč.5, č.3, s.2-5
3. JURGA, Ľ. a kolektív. *Klinická a radiačná onkológia: prvý diel*. 1. vyd. Martin: Osveta, 2010. 768 s. ISBN 978-80-8063-302-8.
4. STONE, Helen, COLEMAN, Norman. *Účinky radiácie na normálnu tkaninu : následky a mechanizmy*. The Lancet Oncology CZ. 2004, 3(1), s. 21-23. ISSN: 1213-9432.
5. ŠLAMPA, Pavel a kol. *Radiační onkologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2007. s.30-35. ISBN 978-80-7262-469-0.
6. VIŠŇOVCOVÁ, N. 2010. Rádioterapia a včasné postradiačné zmeny na koži. In *Solen* [online]. 2010, roč. 5 (5), s. 292-295 [cit. 2015-02-03]. Dostupné na internete: <http://www.solen.sk/pdf/7a89a51893901817e342845e87e52c60.pdf>. ISSN 1339-4215.
7. ROSENBERG, V. 2014. Orálna mukozitída pri rádioterapii nádorov hlavy a krku a možnosti jej terapeutického ovplyvnenia. In *Solen* [online]. 2014, roč. 9(5), s.308-310 [cit. 2015-01-19]. Dostupné na internete: <http://www.solen.sk/pdf/8064e1204cf43c128539a011422f78c8.pdf>. ISSN 1339-4215.
8. JURGA, Ľ a kolektív. *Klinická a radiačná onkológia: druhý diel*. 1. vyd. Martin: Osveta, 2010. s. 1391-1501. ISBN 978-80-8063-302-8.
9. ELLIOT, Sean, MALAEB, Bahaa. 2011. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. In *World J Urol* [online]. 2011, roč. 29(1), s. 35-41 [cit. 2015-02-16]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959990>.

- 10.** WITTIG, A., 2011. Cardiac side effects of conventional and particle radiotherapy in cancer patients. In *Herz* [online]. 2011, roč. 36(4):311-24, [cit. 2015-01-08]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633806>.
- 11.** WALD, M. 2009. Lymfedém – komplikace komplexí léčby karcinomu prsu. In *Solen* [online]. 2009, roč. 3(1), s. 32-35 [cit. 2015-02-14]. Dostupné na internete : <http://www.solen.cz/pdfs/xon/2009/01/06.pdf>.
- 12.** CANCER RESEARCH UK, 2014. Radiotherapy side effects. In *Cancer research UK* [online]. 2014. [cit. 2014-12-20]. Dostupné na internete: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/radiotherapy/side-effects/>.
- 13.** ČILJAKOVÁ, Z., Galová, M. 2010. Špecifiká bolesti a jej liečby u pacientov s pľúcnyimi nádormi. In *Solen* [online]. 2010, roč. 3(1) [cit. 2015-02-20]. Dostupné na internete: www.solen.sk/pdf/f27c254dccde4f1380a21eb8594b96ca.pdf. ISSN 1339-4215.
- 14.** DUBINSKÝ, P. 2008. Ovplyvnenie príznakov akútnej radiačnej enteritídy podávaním oligomérskej enterálnej výživy. In *Solen* [online]. 2008, roč. 3(6), s. 393-396 [cit. 2015-03-01]. Dostupné na internete: <http://www.solen.sk/pdf/6a1d452ae018079350a8ae5d1d4e7185.pdf>. ISSN 1339-4215.
- 15.** 2012. Externá rádioterapia – Radiačná liečba – Ionizujúce žiarenie. In *omedicine.info* [online]. 2012. [cit. 2015-01-13]. Dostupné na internete: <http://omedicine.info/sk/luchevaya-terapiya-vneshnyaya-radiatsionnaya-terapiya-ioniziruyushchee-izluchenie.html>.
- 16.** HYNKOVÁ, L., DOLEŽALOVÁ, H., 2008. Nežádoucí účinky radioterapie a podpurná léčba pri radioterapii nádorů hlavy a krku. In *Onkologie* [online]. 2008, roč. 2(2), s. 88-90 [cit. 2015-03-17]. Dostupné na internete: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/02/06.pdf>. ISSN 1803-5345.

17. LUKAČKO, P. 2006. Rádioterapia alebo liečba ožarovaním – pokroky v záujme pacientov. In *Nadácia výskum rakoviny* [online]. 2006, [cit. 2015-01-24]. Dostupné na internete: <http://www.nvr.sk/osveta/prednasky-a-clanky/radioterapia-alebo-liecba-ozarovanim-pokroky-v-zaujme-pacientov/>.

18. MECHL, Z., BRANČÍKOVÁ, D., 2009. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. In *Medicína Pro Praxi* [online]. 2009, roč. 6(6), s. 325-329 [cit. 2015-03-14]. Dostupné na internete: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/06/08.pdf>. ISSN 1803-5310.

19. STEELE, R.J., FORREST, AP., et al. 1985. The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. In *Br J Surg* [online]. 1985, roč. 72(5), s. 368-369 [cit. 2015-03-10]. Dostupné na internete: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888336>.

20. ZEMANOVÁ, M. 2008. Psychoterapie v onkologii. In *Onkologie* [online]. 2008, roč. 2(4), s. 249-252 [cit. 2015-02-25]. Dostupné na internete: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/04/10.pdf>. ISSN 1803-5345.