

nebo v mozku ke zvýšenému riziku krvácení, ale v jiných lokalitách mají pouze kosmetický efekt (kůže).

Postupy při indikaci radioterapie i samotné plánování léčby v konkrétních případech mají být vždy vedeny tak, aby přínos léčby pro pacienta převyšoval rizika nežádoucích účinků, zejména pozdních, které dlouhodobě nepříznivě ovlivňují kondici a kvalitu života pacienta. Během sledování pacientů po léčbě by měly být projevy pozdní toxicity aktivně vyhledávány a včas zmírňovány vhodnou léčbou.

Patofyziologie toxicity radioterapie

Frakcionační schéma radioterapie je stanoveno se záměrem předcházet akcelerované repopulaci nádorových buněk, což zároveň vysvětluje načasování reakcí zdravých tkání a procesy regenerace těchto tkání po ozáření. První minuty po ozáření vzrůstají ve tkáních hladiny bioaktivních molekul, které indukují v submukóze zánětlivý proces. Jedná se zejména o kaskády prozánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF – tumor necrosis factor, interleukiny – IL-6, IL-1), růstové faktory fibroblastů (TGF – transforming growth factor), dále stoupá permeabilita kapilár, což umožňuje přestup imunitních buněk (neutrofilů, makrofágů) (4). Proliferace kmenových buněk klesá a v důsledku akumulace poradiačního poškození dochází k defektu epitelu. Tyto děje navíc suprimují rozpoznání zánětu a inhibují regeneraci epitelu. Zdravé tkáně jsou též ovlivněny kyslíkovými radikály a dalšími reaktivními formami kyslíku (ROS – reactive oxygen species), jež ve tkáních vznikají v důsledku působení ionizujícího záření. Rychlý nárůst ROS vede k nerovnováze antioxidantních mechanismů a k vystavení buněčných struktur vlivu ROS – dochází k oxidativnímu poškození (4).

Pozdní nežádoucí účinky, které vznikají jako důsledek akutní toxicity, jež přechází do chronických změn, se nazývají **konsekvenční pozdní změny**. Vznikají obvykle ve tkáních se smíšeným uspořádáním, které vykazují charakteristiky hierarchického i flexibilního uspořádání, a jsou ovlivněny zejména celkovou dobou léčby (4). Předpokládá se, že tyto efekty vznikají z důvodu opožděné reepitalizace a přetrvávajícího porušení slizniční bariéry v důsledku akutních poradiačních změn, což

omezuje odolnost vůči infekci nebo jinému dráždění tkáně. Cytokiny produkované během akutní reakce aktivují další imunitní buňky, které secernují faktory ovlivňující následně i rozvoj pozdních změn ve tkáních.

Oproti tomu pozdní změny ve tkáních, které závisí přímo na expozici tkání ionizujícímu záření, jsou označovány jako **generické pozdní změny**. Jsou významně ovlivněny frakcionačním schématem, absorbovanou dávkou záření i celkovým objemem ozářených tkání a nesouvisí s akutní toxicitou. Nejčastějšími patofyziologickými mechanismy v rámci rozvoje pozdní toxicity je progresivní akumulace kolagenu, trvalé narušení struktury vaziva, změny mikrovaskulatury, produkce profibrotických růstových faktorů a ztráta elasticity (atrofie) (4). Narušení chování buněk indukuje nespecifické fibrotizující změny, které poté vedou k abnormalitám ve funkci orgánů (4). Dalším příkladem tohoto typu efektu je poradiační neuropatie, která hraje významnou roli v rozvoji nervosvalových dysfunkcí (oblast hlavy a krku, pánve i další).

Probíhají výzkumy za účelem identifikace genetických predispozic k rozvoji těchto změn fibroblastů a dalších tkání účastnících se na rozvoji pozdní toxicity po ozáření.

Faktory ovlivňující nežádoucí účinky radioterapie

Rozvoj pozdních nežádoucích účinků je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu, aplikovanou dávkou i faktory souvisejícími s multimodální léčbou – kombinace s pooperačními změnami nebo akcentace změn při konkomitní chemoterapii. Frakcionační schéma, tedy velikost jednotlivé dávky a uplatnění časového faktoru (5, 6), má významný vliv na rozvoj časných i pozdních nežádoucích účinků. Pro závažnost akutní reakce je zásadní počet frakcí a celková doba léčby, ale pro pozdní reakce je určující spíše velikost jednotlivé dávky – pozdně reagující tkáně jsou významněji poškozeny vyšší jednotlivou dávkou záření (1).

Rozvoj toxicity ovlivňuje též zvolená technika záření a parametry ozařovacího svazku – v rámci plánování radioterapie je tedy nezbytné zohledňovat přínos a rizika léčby při hodnocení parametrů ozařovacích plánů a při rozhodování o nejvhodnějším způsobu provedení léčby.

Individuální citlivost k ionizujícímu záření je obtížně odhadnutelná, protože nejsou známé spolehlivé biomarkery vyšší radiosenzitivity zdravých tkání. Ovlivnění radiosenzitivity je dokumentováno u poruch mechanismů opravy DNA a u mutací genů účastnících se reparační DNA (7). Většina radiosenzitivních syndromů spojených s mechanismy reparační DNA je autozomálně recesivně dědičná; příkladem jsou ataxia teleangiectasia, Nijmegenský syndrom lomivosti, xeroderma pigmentosum a další. Radioterapie je u většiny homozygotních pacientů s recesivními radiosenzitivními syndromy kontraindikována. Asymptomatictí heterozygoti mohou mít zvýšené riziko vzniku nádorů a u malé části pacientů existuje i mírně zvýšené riziko intolerance léčby zářením, nicméně indikaci k radioterapii tyto skutečnosti nelimitují. Vysoké riziko sekundárních malignit po radioterapii je kontraindikací adjuvantního ozařování u Liova-Fraumeniho syndromu (7).

Modelování poradiační toxicity zdravých tkání

První koncepty predikce nežádoucích účinků

Ačkoli od počátku využívání radioterapie existoval předpoklad závislosti výskytu komplikací zdravých tkání na velikosti dávky a objemu tkáně, první vědecká práce popisující vztah mezi ozářeným objemem a aplikovanou dávkou při konvenční frakcionaci byla publikována až v 90. letech 20. století (8).

Pro modelování pravděpodobnosti poškození zdravých tkání byl později využíván koncept minimální a maximální toleranční dávky TD 5/5 a TD 50/5, které vyjadřují 5 %, resp. 50 % riziko rozvoje závažných komplikací v 5 letech po ukončení radioterapie (9). Hodnoty se uváděly pro ozáření celého orgánu, jedné třetiny a dvou třetin orgánu. Byla tedy zohledněna závislost rozvoje nežádoucích účinků v orgánech na ozářeném objemu (1).

Dávkově-objemový histogram

S rozvojem technologií v radioterapii byly získávány přesnější informace o dávkovém pokrytí cílových objemů a rizikových struktur a v současné době plánovací systémy poskytují komplexní přehled o distribuci dávky v orgánech. Jednoduchou a přehlednou formou pre-