

**JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
Zdravotně sociální fakulta**



RADIOTERAPIE I.

*doplňkové texty pro posluchače kombinované formy studia
studijního programu „B5345 – Specializace ve zdravotnictví“*

studijního oboru „Radiologický asistent“

MUDr. Hana Šiffnerová

ČESKÉ BUDĚJOVICE 2007

POSTAVENÍ RADIOTERAPIE V LÉČBĚ ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

Klíčová slova: kurativní radioterapie, paliativní radioterapie, kostní metastázy

Radioterapii rozeznáváme kurativní a paliativní.

1.1. Kurativní terapie

Kurativní radioterapie je vedena snahou o vyléčení nemocného i za cenu dočasného snížení kvality života. Dávky záření se pohybují na hranici tolerance tkání většinou 60 Gy a počítá se se vznikem pozdních komplikací.

1.2. Paliativní terapie

Paliativní radioterapie pouze zmírňuje nebo zpomaluje nevléčitelný proces. Cílem je zlepšení kvality života, který nemocnému zbývá. Nežádoucí účinky paliativní léčby nesmí zhoršit celkový stav nemocného. Prostředky paliativní terapie jsou stejné jako se používají při kurativní léčbě.

K paliativní radioterapii se dostávají:

- nemocní s vyléčitelným onemocněním, u kterých je radikální ozáření neúnosné (pro vysoký věk, přidružené choroby, celkový stav...);
- asymptomatictí nemocní s pokročilým onemocněním, u kterých je možné kvalitně prodloužit život;
- nemocní, kteří mají výrazné symptomy. Dávky záření se pohybují ve výši $2/3 - 3/4$ dávek kurativních, tzn. kolem 40 Gy, při běžné frakcionaci.

Ozařují se *kostní metastázy*, jsou udávána různá schémata záření, ale klinický efekt je většinou stejný – je možné 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 5 x 6 Gy, 2 x 8 Gy. Platí: čím horší stav nemocného, tím může být jednotlivá dávka vyšší.

Mozkové metastázy jsou většinou mnohočetné a léčbu volíme dle celkového stavu nemocného např. 10 x 3 Gy, 6 x 3 Gy, 5 x 4 Gy. Pokud je nemocný asymptomatický – záření není indikováno. Při ozáření je nutné podávat kortikoidy, které zabraňují otoku mozku.

Rozvoj *míšní komprese* vyžaduje vždy urgentní léčbu. Pacienti s radiosenzitivním tumorem mají být léčeni ozářením bez operace dávkou 20 - 40 Gy ve 4 - 10 frakcích. Chirurgické řešení je vhodné u nemocných bez známé histologie nebo pokud jde o tumor radiorezistentní.

Při *syndromu horní duté žíly* ozáříme dávkou 10 x 3 Gy. Při obstrukci trachey se aplikují nejdříve cytostatika nebo kortikoidy, a pak se teprve ozařuje, protože po ozáření vzniká časný edém.

Při *nádorech rektosigmoidu* se dle potřeby nejdříve provede kolostomie s následným ozářením 10 x 3 Gy nebo 8 - 10 Gy jednorázově.

Pro bolestivé metastázy do jater ozařujeme dávkou do 30 Gy.

Při solitární plicní metastáze lze ozářit větší dávkou 30-40 Gy, pokud je ozařováno celé plicní křídlo je dána dávka 15 - 20 Gy. Krvácení z dělohy či čípku děložního je možné zastavit zevním ozářením dávkou 30-40 Gy nebo brachyterapií.

1.3. Symptomatická terapie

Symptomatická léčba je finální etapou paliativní péče. Jde o nemocné s inkurabilní diseminací nádoru a očekávanou dobou života méně než 2-3 měsíce. Tady aplikace paliativní péče není etická ani ekonomická. U symptomatické péče jde hlavně o léčbu analgetickou.

1.) Vysvětlí rozdíl mezi kurativní a paliativní radioterapií.

2.) Jaká jsou nejčastější léčebná schémata při ozařování kostních metastáz?

3.) Jakou podpůrnou léčbu podáváme při ozařování metastáz v CSN?

—

2. RENTGENOVÁ RADIOTERAPIE

Klíčová slova: charakteristika rentgenové terapie, výhody a nevýhody rentgenové terapie

Rentgenová radioterapie se dělí na:

Povrchovou 5 –100 kV
Polohlubkovou 100 – 160 kV
Hlubkovou 160 – 400 kV
Supervoltážní nad 700 kV

K charakteristice rentgenové terapie slouží filtrace, napětí na rentgence v kV, vzdálenost ohnisko – kůže /OK/ a velikost pole. Kombinací napětí, filtrace a OK dostáváme různou hloubkovou dávkou záření.

2.1. Povrchová rentgenová terapie

Povrchová rtg terapie slouží k ozáření nádoru na povrchu nebo těsně pod povrchem asi do 2 cm. Je charakterizována prudkým poklesem dávky do hloubky.

Povrchová terapie se dělí na:

- 1 . Buckyho terapii;
- 2 . kontaktní terapii;
- 3 . povrchová terapii.

2.2. Polohlubková rentgenová terapie

Tato terapie je používána pro tumory do hloubky do 5 cm. Ozařují se hlavně kožní tumory a uzlinové metastasy. Pro polohlubkovou terapii se využívají běžné rentgenové přístroje pro hloubkové ozařování a jen se mění ozařovací podmínky.

2.3. Hlubková rentgenová terapie

Je ozáření pro tumory do hloubky 7 – 8 cm. Limitací ozáření rentgenem je tolerance kůže. Vyšší tolerance kůže je při frakcionovaném ozáření a při delší celkové ozařovací době. Hlubková rentgenová terapie slouží k ozáření zejména kostních metastas a v nenádorové terapii. Výhody rentgenové terapie oproti megavoltové terapii:

- 1 . změnou parametrů PV, OK a filtru se snadno mění kvalita záření a hloubková dávka;
- 2 . snadné vykrývání orgánů a kůže (guma, olovo);
- 3 . nižší cena přístroje i vybavení ozařovací místnosti;
- 4 . lepší absorpce v kostech při meta do kostí;
- 5 . maximální kožní dávka pro kožní nádory;
- 6 . vyšší biologický účinek na nádorovou buňku o 10 – 15 % oproti megavoltové terapii;
- 7 . nevznikají pozdní fibrosy.

Nevýhody rentgenové terapie:

- 1 . nelze bezpečně ozářit nádory v hloubce (limitace kůže);
- 2 . nejsou verifikační systémy – při ozařování v hloubce snadno vznikne chyba při použití složitých technik více polí, při zaměření, reprodukci, výpočtu;
- 3 . mnoho korekčních faktorů ovlivňuje dávku (kosti, plíce, měkké tkáně);
- 4 . udržovací a provozní náklady jsou vyšší než u kobaltových nebo cesiových ozařovačů;
- 5 . poškození drobných cévek v kostech a perichondriu fotoelektrony, které se výrazně podílejí na absorpci záření.

1.) *Jak se rozděluje rentgenová terapie?*

2.) *Co ovlivňuje hloubkovou dávku?*

4.) *K čemu slouží hloubková rentgenová terapie?*

5.) *Jaké jsou výhody a nevýhody rentgenové terapie ve srovnání s vysokoenergetickým ozářením?*

3. POTENCIACE ZÁŘENÍ

Klíčová slova: frakcinace záření, kyslíkový efekt, radiosenzibilizátory, hypertemie

Je snaha zvýšit efekt radioterapie tak, aby byly šetřeny zdravé tkáně.

Způsoby potenciace účinku záření:

- 1 . kombinace s chirurgickou léčbou;
- 2 . kombinace s cytostatiky;
- 3 . frakcionace záření;
- 4 . využití kyslíkového efektu;
- 5 . kombinace s radiosenzibilizátory (látky potencující záření);
- 6 . využití korpuskulárního záření (záření o vysokém LET);
- 7 . hypertermie.

3.1. Frakcionace

Frakcionace je ozařování jednotlivými dílčími dávkami, které mohou být různě veliké a tvoří dohromady celkovou dávku. Empiricky bylo zjištěno, že pokud se užije frakcionace, je třeba aplikovat vyšší celkovou dávku záření než při jednorázovém ozáření.

Pro možnost domluvy o různých frakcionačních schématech a ekvivalentních dávkách byla vytvořena for-mule **TDF** (čas, dávka, frakce), která umožňuje kombinovat a dopočítávat různé frakcionační režimy. Hodnoty TDF mají obecnou platnost a nejsou specifické pro určitou tkáň. Platí, že TDF 100 je 30 frakcí ozařování po jednotlivé dávce 2 Gy.

V případě delší přestávky mezi ozářeními, je nutné použít **decay faktor** (DF) = faktor vyhasínání biologického účinku, kterým se násobí dávka záření.

Odhalením nových radiobiologických poznatků z oblasti senzitivity, reparační kapacity, repopulace, reoxygenace tkání jak nádorových, tak i zdravých byl sestaven koncept **BED** (biologicky ekvivalentní dávka), která pomocí **LQ modelu** poskytuje možnost porovnat biologické účinky při použití různých frakcionačních schémat jak pro nádory, tak i pro zdravou tkáň, a to pro časnou i pozdní odpověď na záření.

3.2. Kyslíkový efekt

Při ozáření tkáně vznikají volné radikály, které jsou vysoce reaktivní a poškozují vazby DNA. Přítomnost kyslíku zvyšuje vznik radikálů a brání reparativním procesům v buňce. V nepřítomnosti kyslíku nebo pokud jsou přítomny redukující látky – volné radikály se s nimi spojí a poškození nevzniká. Hypoxické buňky jsou příčinou radioresistence.

Obecné pravidlo udává, že lépe prokrvená tkáň znamená větší biologický efekt záření. Toto pravidlo je nazýváno **kyslíkovým efektem**. K hodnocení **OER** (oxygen enhancement ratio = zvyšujícího faktoru kyslíku) použijeme poměr citlivosti anoxických buněk k citlivosti prokrvených buněk, který by měl být nejčastěji mezi 2 – 3 Gy.

3.3. Záření o vysokém LET

Čím více ionizací a excitací je v jednotce objemu tkáně, tím větší je biologické poškození. Jednotku objemu můžeme transformovat na jednotku dráhy ionizujícího záření, kde se spotřebuje energie záření. Tento fakt je nazván **LET** – lineární přenos energie a vyjádřen v keV na dráze 1 μm .

Mezi hustě ionizující druhy záření patří – neutrony, protony, deuterony, piony, částice α , pro které je charakteristické:

- efekt na oxické a anoxické bb. je stejný;
- není reparace, protože většina zásahů je letálních, to znamená, že na křivce přežití mizí reparační raménko, jak u nádorových, tak i u zdravých tkání;
- vyšší RBÚ, která vyjadřuje poměr biologické účinnosti záření k referenčnímu záření X 250 keV.

3.4. Radiosenzibilizátory

Radiosenzibilizátory jsou látky, které zvyšují biologický efekt záření.

Radiomimetika

Působí poškození buněk ve fázi G_2 a M. Působí aditivně k záření.

Cytostatika působící na radiorezistentní fázi cyklu

Buněčný cyklus je radioresistentní ve fázi S a G_2 . Dále ve fázi G_0 , kdy jsou často ireversibilně poškozeny kmenové hemopoetické buňky.

Synchronizátory

Jsou to látky, které zadrží buňky v určité fázi cyklu. Po odeznění blokády (tj. po odeznění účinku cytostatika)

všechny zadržené buňky jsou ve stejné fázi a následné ozáření může ovlivnit větší kohortu.

Senzibilátory hypoxických buněk

Jde o skupinu látek, která na sebe snadno váží elektrony. Vychytáním volných elektronů dojde k fixaci volných radikálů, a tím zabránění reparačních pochodů v tumorozní tkáni. Tyto látky se nazývají se elektronafinní a působí radiosenzibilizačně jako kyslík.

Blokátory reparačních pochodů po ozáření

Příčina zesílení účinku záření není zcela jasná, ale zřejmě jde o interferenci s procesem „opravy“ DNA.

- 1.) *Co je to potenciace záření?*
- 2.) *Vyjmenuj způsoby potenciace záření.*
- 3.) *Jsou hodnoty TDF specifické pro určitou tkáň?*
- 4.) *Co se počítá pomocí LQ modelu?*
- 5.) *Vysvětli, proč je při ozáření důležitá přítomnost kyslíku.*
- 6.) *Co patří mezi hustě ionizující druhy záření?*
- 7.) *Co vyjadřuje RBU?*
- 8.) *Jaké znáš radiosenzibilátory?*

3.5. Hypertermie

Jde o léčbu supranormálními teplotami, tj. teplotami 41 – 45 °C. Hypertermie se proto používá, aby se zvýšila citlivost nádorových buněk k působení jiných léčebných metod (radioterapie, chemoterapie). Při spojení s radioterapií se projevuje radiosenzitivizující efekt redukcí reparačních mechanismů ze subletálního radiačního poškození. Nejvíce termosenzitivní jsou buňky v fázi S a G₀, buňky s nedostatečným krevním zásobením a hypoxií. Místa na periférii tumoru jsou dobře zásobena krví – jsou radiosenzitivní, ale termorezistentní. Na tom je založen komplementární efekt ionizujícího záření a hypertermie. Nejvíce využívána je varianta ozáření a následné hypertermie asi na 4 hodiny, kdy je senzibilizační účinek hypertermie sice menší, ale využije se většího rozdílu mezi nádorovou a zdravou tkání. Termoterapie aplikuje 1 – 2 krát týdně, protože se po ohřevu vyvíjí termotolerance, která se projevuje odolností buněk za teploty nad 41 °C a trvá 48 – 72 hodin.

Mezi **metody lokální** patří:

- regionální perfuse ohřivanou krví;
- regionální lázně;
- instalace horké tekutiny do dutinových orgánů;
- lokální aplikace ultrazvuku, radiofrekvence a mikrovln.

Mezi **indikace hypertermie** patří:

- rozpadlé kožní nádory, infikované, zánětlivé, anoxické;
- sarkomy do 4 cm hloubky;
- melanoblastomy;
- lentikulární metastasy po ozáření;
- recidivy v ozářeném terénu.

Kontraindikace jsou:

- přítomnost pacemakeru;
- velké tumory hlava a krk;
- tumory v blízkosti velkých cév.

- 1.) *V jaké fázi jsou buňky nejvíce termosenzitivní?*
- 2.) *Jaký je princip účinku hypertermie v kombinaci s ozářením?*
- 3.) *Vyjmenuj indikace a kontraindikace hypertermie.*

4. NENÁDOROVÁ TERAPIE

Klíčová slova: ozáření artróz, ozáření zánětlivých onemocnění, ozáření hypofýzy, kontraindikace ozáření.

Jsou uznávány 3 základní teorie mechanismu účinku ozáření u nezhoubných onemocnění:

- Teorie celulárně fermentativní – dojde k rozrušení buněk exsudátu a uvolňování bílkovinných rozpadových produktů.
- Teorie neuroregulační – předpokládá přímý účinek záření na cévně-nervový a neuroendokrinní systém.

- Teorie elektrochemická – bezprostředně po ozáření dochází k acidose, která vystřídána alkalosou, kterou lze opakovaným ozářením prodloužit.

Skutečně radiobiologický efekt je pravděpodobně mnohem komplexnější a každá z teorií vysvětluje zřejmě jen jeho část.

Smyslem nenádorové terapie je aplikovat co nejmenší účinnou látku do co nejmenšího objemu tkáně. U akutních zánětů jde o 1,5 – 3 Gy, u chronických onemocnění se dávka zvyšuje na 10 – 20 Gy.

Kontraindikace léčby zářením:

- neověřená diagnóza;
- současná místní aplikace dráždivých léků;
- dřívější léčba zářením, o níž nelze zjistit spolehlivé údaje;
- poškozená kůže;
- ozařování hypertrichóz za účelem depilačním z kosmetického hlediska;
- ozařování u imobilních pacientů v místech, kde je nebezpečí vzniku dekubitů;
- gravidní ženy nebo i při podezření na graviditu;
- ozařování v oblasti pánve u žen do klimaktéria;
- leukopenie.

DĚLENÍ NENÁDOROVÉ LÉČBY

4.1. Onemocnění pohybového ústrojí

Jde o zejména o degenerativní onemocnění, tedy artrosy nejrůznější lokalizace. Nejlepší výsledky jsou u kloubů kolenních a ramenních. Čím je doba obtíží delší, tím horší je efekt léčby. Ozařovací technika je jednoduchá a má za cíl homogenně prozářit bolestivý kloub včetně okolí.

Další diagnózou je epikodylitis humeri. Jde o tendopatii, zřejmě z trvalého a nadměrného přetěžování končetiny či opakovaných traumat. Toto onemocnění je také nazýváno tenisový loket.

Nejčastější diagnózou je ostruha kosti patní (calcar calcanei), která sama není bolestivá, ale bolestivé jsou změny v okolí ostruhy, ať jsou na spodní ploše paty nebo vzadu při úponu Achilovy šlachy.

Většinou ozařujeme ze 2 - 4 polí na bolestivou lokalizaci, jednotlivou dávkou 0,5 až 1 Gy do celkové dávky 3 – 5 Gy a to jednou až třikrát týdně. Při přetrvávání potíží je možné sérii záření ještě opakovat za 2 – 3 měsíce, popř. ještě jednou za dalších 6 – 12 měsíců.

4.2. Onemocnění kůže a měkkých tkání

Jde o protizánětlivé ozařování povrchových lokalizací např. furunkl, hlavně v nebezpečné lokalizaci ve vchodu nosním a zevním zvukovodu. Pokud je furunkl v období kolikvace, doporučuje se jednorázové ozáření 1,5 Gy a druhý den chirurgická incise.

Další indikací je zánět potních žláz (axilární hidrosadenitis) zejména recidivující j.d. 0,5 – 1 Gy do dávky 6 – 8 Gy. Stejnou dávkou lze ozařovat panaricium i krátce po chirurgickém zákroku.

Významnou další skupinu tvoří hypertrofické procesy a to keloidy a Dupuytrenova kontraktura. Ozařujeme j d. 2 – 5 Gy do celkové dávky 20 Gy.

Další skupinu tvoří hemangiomy s rychlým růstem a ulcerací v blízkosti oka, úst, ucha, vchodu poševního a řiti. Ozařujeme periferii hemangiomu j.d. 1 - 2 Gy do celkové dávky 6 - 10 Gy. U dětí je nutné odmítat ozáření hemangiomů v blízkosti růstových zón v kostech, žláz s vnitřní sekrecí a mozku.

4.3. Onemocnění hypofýzy

V této skupině jsou zařazeny 2 nezhoubné nádory hypofýzy a to chromofobní adenom a adenom z eosinofilních buněk, zde je nutné vysokoenergetické záření a složitější ozařovací technika. Dávka se pohybuje kolem 40 Gy.

4.4. Onemocnění nervové soustavy

Neuralgie po pásovém operu se ozařuje za podmínek hloubkové rentgenové terapie na oblast postiženého

míšního segmentu, jednotlivou dávkou 1 Gy do celkové dávky 10 – 15 Gy. Jednou z nejnovějších indikací je ozáření amputačního pahýlu a příslušného segmentu míšních kořenů při fantomových bolestech. Doporučovaná dávka je 12 – 14 Gy.

4.5. Onemocnění očí

Do této skupiny je zařazován hlavně maligní exophthalmus při onemocnění štítné žlázy. Ozáření je indikováno, když exophthalmus nevyimí po normalizaci funkce štítné žlázy a nereaguje na léčbu kortikoidy. Je možné ozařovat i za současného podávání kortikoidů.

Ozařujeme hloubkovým rentgenovým zářením, malými poli retrobulbární prostor a oblast hypofýzy do dávky 10 – 15 Gy. Ozáření je účinné u $\frac{2}{3}$ nemocných. Pokud exophthalmus trvá více než rok, dochází k silné induraci retrobulbární tkáně a ozáření je téměř bez efektu. Zde je nezbytné operativní řešení

Ozáření bývá indikováno i u blefaritis, zánětu řasových míšků, hlavně u chronických ulcerosních případů, kdy je nutné dosáhnout epilační dávky minimálně 30 Gy. Oční bulbus musí být chráněn olověným stíněním.

- 1.) Popiš účinek nenádorového ozáření dle jednotlivých teorií.
- 2.) Jaké jsou absolutní kontraindikace nenádorové léčby?
- 3.) Jak se liší nenádorová aktinoterapie od ozařování nádorů?
- 4.) Uveď příklady nenádorového ozáření pohybového ústrojí s dávkami.
- 5.) Jaká je obvyklá dávka při ozáření akutního zánětu?
- 6.) Co se ozařuje při fantomových bolestech?
- 7.) Jakým způsobem a dávkou ozáříme maligní exophthalmus?

5. VEDLEJŠÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE

Klíčová slova: poiradiační syndrom, akutní vedlejší účinky, pozdní vedlejší účinky

Zejména kurativní léčba je provázena jevy, kterým říkáme vedlejší nebo nežádoucí účinky. Mohou být celkové a místní, akutní a pozdní a somatické a psychické. Prevence nežádoucích účinků a jejich řešení je neoddělitelnou součástí radioterapie.

5.1. Celkové vedlejší účinky

V průběhu ozáření dochází k subjektivním obtížím i objektivním změnám, které souhrnně nazýváme *poiradiační syndrom* (ne akutní nemoc z ozáření). Příznaky poiradiačního syndromu jsou celková únava, ospalost s nemožností osvěžujícího spánku, ztráta zájmů, bolesti hlavy, nechutenství, nausea až zvracení.

Objektivně pozorujeme změny v krevním obraze, někdy patologické jaterní testy i další laboratorní hodnoty. Krvetvorné orgány patří k nejcitlivějším tkáním na ionizující záření. U dospělého je aktivní kostní dřev zejména v pánevním pletenci, obratelch a lebce.

- *Erytrocyty* jsou poměrně radioresistentní, ale jejich předchůdci erytroblasty a retikulocyty jsou na záření citlivé. Při poklesu erytrocytů se snižuje saturace tkání kyslíkem a snižuje se citlivost na ozáření.
- *Trombocyty* jsou na ozáření celkem resistantní.
- *Granulocyty* jsou k ozáření citlivé. Při jejich poklesu se snižuje bakteriální obrana organismu. Celkem rychle regenerují.
- *Lymfocyty* jsou na ozáření nejcitlivější, hlavně v lymfatických uzlinách. Jejich nedostatek způsobuje snížení imunity.

Závažnost poiradiačního syndromu závisí na velikosti dávky, ozařovaném objemu, frakcionaci a celkové kondici nemocného (věk, přidružené choroby). Nejhorší je snášeno ozařování břicha.

- 1.) Co je to poiradiační syndrom?
- 2.) Které krevní elementy jsou nejcitlivější k ozáření?

5.2. Vedlejší účinky záření – akutní

Kůže

Kožní změnou 1. stupně je erytém, 2. stupně je radiodermatitis bullosa, po které mohou vznikat jizvy a 3. stupně radiodermatitis necrotica, ke které by již nemělo dojít. Na vzniku kožních změn se podílí kromě ozařovacích podmínek také typ kůže, lokalizace a používání některých léků.

Štítnice

Po záření vzniká akutní thyreoiditis s následnou hypofunkcí.

Oči

Na spojivkách vzniká zánět konjunktivit. Poškození rohovky může být přechodné po 30 Gy/3 týdny nebo trvalé po 50 Gy/5týdnů. Na rohovce se tvoří vředy, které prorůstají cévami a rohovka ztrácí průhlednost.

Uši

Na zevním uchu může vzniknout bolestivý zánět chrupavky - perichonditida. Ve středním uchu se může objevit otok s bolestmi a poruchami sluchu. Ve vnitřním uchu reakce nebývá.

Dutina ústní a nosní

V 1. stupni dochází pouze k zčervenání a edému, ve 2. stupni se objevuje exudativní mukositida s fibrinovými povlaky. Při 3. stupni vznikají vředy, což je nepřípustná reakce. Před ozářením je nutné odstranit všechny zbytky kořenů, zuby vykažené s periapikálním nálezem. Menší kazy u zubů jinak zdravých se ošetří a zaplní.

Po léčbě zářením jsou možné jen konzervativní práce, extrakce je možné provádět jen v případě nezbytnosti, a to za krytí antibiotiky. Větší chirurgické výkony by měly být prováděny aspoň 2 roky od ukončení léčby zářením.

Hrtan

Při ozařování hrtanu rovněž dochází k polykacím obtížím, navíc dochází k zastření hlasu v důsledku otoku hlasivek. Perichondritida je dnes už vzácná a u operovaných nemocných jí lze předejít tím, že s léčbou zářením se vyčká až do úplného zhojení pooperačních změn.

Terapie: Reparil, antibiotika, léky podporující prokrvení tkání, inhalace solí, Panthenol, analgetika a další. V případě potřeby ozařování přerušit do zklidnění reakce. Jen vzácně je nutná tracheostomie.

Jícen

Reakce jsou různě intenzivní od mírné dysfagie až k závažným polykacím potížím obtížím případně s teplotami.

Plíce, pleura

Největší citlivost k záření je na periférii plic, kde vzniká zánět plic - poiradiační pneumonitis. Objevuje se při dávkách od 30 Gy výše. K zhoršení reakce dochází při současné léčbě cytostatiky, např. Bleomycin, při plicních chorobách, vysokém věku a po operacích hrudníku.

Srdce

Udávají se změny tepu, změny na EKG a někdy až exudativní perikarditida. Toleranční dávka je 45 Gy při frakcionovaném ozářením.

Žaludek a duodenum

Jde o nejcitlivější část zažívacího traktu. Pacient ztrácí velmi rychle chuť k jídlu, má nauseu nebo i zvrací a má bolesti. Dochází k překrvení sliznice s tvorbou pablán a vředů.

Tenké a tlusté střevo, konečník

Citlivost k ozářením klesá od tenkého střeva směrem k konečníku. Působením na hladké svalstvo střev se zrychluje peristaltika. Mění se střevní flora a dochází k poruše vstřebávání živin. Poiradiační enterocolitis se projevuje nauseou, nadýmáním, křečemi, hlenovitými až krvavými průjmy.

Játra

Po ozářením jsou zejména poškozeny centrální žíly v jaterních lobulech, což se projevuje ztrátou chuti k jídlu, nauseou až zvracením. V laboratorních hodnotách dochází ke zvýšení jaterních testů.

Ledviny

Dochází k prosáknutí parenchymu ledviny s oligurií až anurií. Není doporučováno více než 20 Gy/5 týdnů. Močovody jsou rezistentní.

Močový měchýř

K ozáření je celkem rezistentní. Poiradiační cystitida se projevuje častým močením s pálením a křečemi. Někdy dochází i k retenci moče s nutností cévky.

Mužské pohlavní orgány

Po celkové dávce 2,5 Gy aplikované frakcionovaně nastává přechodná sterilita na 1 - 3 roky. Po celkové dávce 5 – 6 Gy se objevuje trvalá sterilita. Vyřazení hormonální činnosti nastává až při vysokých dávkách.

Ženské pohlavní orgány

Po celkové dávce 1,7 Gy aplikované frakcionovaně nastává dočasná sterilita. Po dávce 6 – 13 Gy je trvalá sterilita a již je ovlivněna i hormonální činnost. Čím je žena mladší, tím vyšší kastrační dávka musí být dodána.

Mozek

Tolerance mozku je 50 Gy aplikovaných frakcionovaně. Hned od začátku ozařování nasazujeme kortikoidy, aby se předešlo otoku mozku s bolestmi hlavy, zvracením a křečemi. Kortikoidy podáváme ještě po ukončení radiace v sestupných dávkách. Pro zamezení vzniku žaludečního vředu přidáváme antacida.

Mícha

Tolerance míchy se zvyšuje od krční oblasti přes hrudní až k bederní. Záleží také na délce ozářeného úseku míchy. Orientačně lze uvést dávku 45 Gy při frakcionovaném ozáření 10 cm míchy. Přechodná poiradiační myelitida je charakterizovaná příznaky velmi nepříjemných, krátce trvajících pocitů elektrického výboje jdoucí buď do trupu nebo do končetin při ohnutí šíje.

- 1.) Popiš poiradiační reakce na sliznicích
- 2.) Kde je největší poiradiační reakce při ozařování plic?
- 3.) Která část zažívacího traktu je nejvíce citlivá k ozáření?
- 4.) Která část míchy má nejmenší toleranci k ozáření?

5.3. Vedlejší účinky záření – pozdní

Při ozařování zhoubného nádoru se ozařuje současně i nevyhnutelná část zdravé tkáně. K tomu, abychom snížili riziko zejména trvalých komplikací je nutné znát *toleranční dávky pro jednotlivé orgány a tkáně* = nejvyšší dávky záření, které ještě nezpůsobí nevratné změny na orgánech nebo tkáních.

Tabulky dle RUBINA stanovují **minimální toleranční dávku (TD 5/5)**, což je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozařování.

Maximální toleranční dávka (TD 50/5) je dávka záření, která při ozařování za standardních podmínek vede u 50 % nemocných k těžkým poškozením v průběhu 5 let po ozařování.

Orgány a tkáně jsou děleny do 3 tříd v závislosti na toleranci k záření. U orgánů I. třídy může radiační poškození vést k úmrtí jedince, u orgánů II. třídy nastává úmrtí výjimečně, poškození orgánů III. třídy k smrti nevede.

Orgány I. třídy

orgán	poškození zářením	TD 5/5 (gy)	TD 50/5 (gy)	ozářený objem
kostní dřeň	aplazie	2,5	4,5	celá
	pancytopenie	30	40	část
játra	hepatitis	15	20	celá
		25	40	pruh
žaludek	vřed, perforace	45	55	100 cm ²
střevo	vřed, perforace	45	55	400 cm ²
	krvácení	50	65	100 cm ²

mozek	infarkt, nekróza	60	70	celý
		70	80	25 %
mícha	infarkt, nekróza	45	55	10 cm
srdce	perikarditida	45	55	60 %
plíce	pneumonitida	30	35	100 cm ²
		15	25	celé
ledvina	nefroskleróza	15	20	celá
		20	25	pruh
plod	odúmrť	2	4	celý

Orgány II. třídy

orgán	poškození zářením	TD 5/5 (gy)	TD 50/5 (gy)	ozářený objem
dutina ústní	vřed, mukositida	60	75	50 cm ²
kůže	dermatitis	55	70	100 cm ²
jícen	ezofagitida, vřed	60	75	75 cm ²
rektum	vřed, striktura	60	80	100 cm ²
slinné žlázy	suchost úst	50	70	50 cm ²
močový měchýř	svráštění	60	80	celý
močovody	striktura	75	100	5 – 10 cm
varlata	sterilizace	—	2	celá
vaječníky	sterilizace	2 - 3	6 - 12	celé
chrupavka - dítě	zástava růstu	10	30	celá
chrupavka dosp.	nekróza	60	100	celá
kost - dítě	zástava růstu	10	30	10 cm ²
kost vyzrálá	fraktura, skleróza	60	100	10 cm ²
oko - retina		55	70	celá
oko - rohovka		50	70	celá
oko - čočka		50	70	celá
štítná žláza	hypofunkce	45	150	celá
nadledviny	hypofunkce	nad 60	-	celé
hypofýza	hypofunkce	45	200	celá
periferní nervy	neuritidy	60	100	10 cm ²
střední ucho	otitis media	50	70	celé
vnitřní ucho	Menierova chor.	60	70	

Orgány III. třídy

orgán	poškození zářením	TD 5/5 (gy)	TD 50/5 (gy)	ozářený objem
sval dítě	atrofie	20 – 30	40 – 50	celý
sval dosp.	fibróza	60	80	celý
lymfat.uzlina	skleróza	50	nad 70	celá
velké cévy	skleróza	nad 80	nad 100	10 cm ²
děloha	nekróza	nad 100	nad 200	celá
pochva	vřed, píštěl	90	nad 100	celá
prs dítě	žádný vývoj	10	15	celý
prs dosp.	nekróza, atrofie	nad 50	nad 100	celý

Pozdní změny vznikají po latenci 6 měsíců až několik let. Vznikají pomalu a mohou být zaměněny s recidivou

zhoubného nádoru. Pozdním změnám je nutné předcházet, protože se obtížně léčí. Příčinou většiny pozdních poškození je porušení drobných cévek a pojivové tkáně.

Kůže

Po akutních reakcích 2. a 3. stupně vzniká indurace, dále atrofie s omezením tvorby mazu a potu, nepravidelné rozložení pigmentu (nejčastěji depigmentace) a teleangiektasie, což je rozšíření drobných kožních kapilár, které nemají endotel.

Štítnice

Vzniká hypothyreosa s dobou latence až do 5 let. Změny jsou nevratné, léčba je substituční.

Oči

Při jednorázovém ozáření dávkou 2 Gy nebo frakcionovaném ozáření 4 Gy vzniká s latencí radiační katarakta

Uši

Na zevním uchu se objevuje recidivující otok a perichondritida s ulcerací. Zhoršení sluchu v důsledku poškození vnitřního ucha je vzácné.

Dutina ústní a nosní

Dochází k atrofii s totální suchostí, případně vznikem vředů. V důsledku suchých sliznic je obtížné polykání i mluvení a ztrácí se schopnost rozlišovat chutě. Pokud byla v ozařovaném objemu kost, může se objevit i osteoradionekróza. Ta vzniká zejména na podkladě nedostatečně sanovaných zubů a po extrakci zubů.

Hrtan

Může dojít k otoku a bolestivé perichondritidě. Při vývoji vážného zúžení a stridoru je nutná tracheotomie.

Jícen

Může se objevit poiradiační stenóza, ulerozní změny nebo vzácně píštěl bronchoezofageální či mediastinoezofageální. Při vývinu píštěle je bezpodmínečně nutná gastrotomie.

Plíce, mediastinum, pleura

V návaznosti na časnou poiradiační pneumonitidu se rozvíjí plicní fibrosa. Změny na plicích jsou omezeny na ozářenou plochu a jsou poměrně ostře ohraničené na rentgenových snímcích. Jizvení a fibrosní změny v mediastinu mohou vést až k projevům městnání v horní polovině těla a k selhání pravého srdce. Na pleuře vzniká také jizvení a výrazné srůsty.

Srdce

Na myokardu vznikají jizvy, které mohou vést k poruchám rytmu, k plicní hypertenzi s přetížením pravého srdce a nakonec k jeho selhání. Ohroženi jsou zejména pacienti s současným podáváním chemoterapie s antracykliny a ozářeními.

Žaludek a duodenum

Mezi nejzávažnější komplikace patří vřed s možností krvácení, perforace a následné peritonitidy. V případě perforace je nutná laparotomie a zašití vředu. Resekční léčba se nedoporučuje pro křehkost tkání a nebezpečí uvolnění stehů.

Tenké a tlusté střevo, konečník

Změny vznikají hlavně v podslizničním vazivu a stěně střeva, dochází k poruše vstřebávání živin. Může se objevit zánět s krvácením a tvorbou píštělí nebo perforací střeva. Nejčastěji vznikají píštěle rectovaginální po ozáření malé pánve. Mohou se vytvářet konvoluty ze střevních kliček, zvláště tam, kde bylo před ozařováním operováno. V případě zástavy střevní (ileus) pokud možno jen provést spojku s obejitím překážky bez resekce střeva, protože i po mnoha letech po ozařování je tkáň křehká a hrozí uvolnění stehů. V případě rektovaginální píštěle nebo stenóze na sigmatu založit střevního vývodu (anus praeter) pokud možno v neozářené části střeva.

Játra

Po ozáření dochází k zániku parenchymu s jizvením, dochází k portální hypertenzi, cirhóze a tvorbě ascitu.

Slinivka

Dochází k úbytku parenchymu s enzymovou nedostatečností.

Ledviny

Vyvíjí se svráštělá ledvina a anurie. Změny jsou nevratné, je nutná dialýza, případně transplantace ledviny.

Retroperitoneální prostor

Může dojít k zjizvení tohoto prostoru s následnou stenózou ureterů a vývojem hydronefrózy.

Močový měchýř

Dochází k fibrózní přeměně stěny močového měchýře až k svráštělému měchýři s maximální kapacitou do 50 ml. Nemocní si stěžují na krvácení, dysurii, křeče a stálé nucení k močení.

Mozek a mícha

Je možná tvorba nekróz, které se nacházejí hlavně v bílé hmotě.

Nejzávažnějším důsledkem pozdního poškození míchy je transverzální léze míšní.

Cévy

Dochází ztlustění cévní stěny až k jejímu kompletnímu uzávěru. Doba latence dlouhá až 25 i více roků po ozařování.

Skelet

Může dojít k osteoradionekróze a spontánním frakturám ozářených kostí.

Periferní nervy

Konečným důsledkem může být zjizvení a zničení nervové dráhy s klinickým obrazem parestezií a parez.

5.4. Velmi pozdní účinky záření

Genetické změny

Dle možnosti je vhodné chránit reprodukční orgány. Dále je doporučováno před uvažováním založením rodiny provádět genetické vyšetření.

Indukce sekundární malignity

Riziko sekundárních malignit stoupá při kombinované léčbě s cytostatiky. Pro zařazení do skupiny radiačně indukovaných malignit musí být splněna následující kritéria:

- doba latence několik let;
- lokalizace v dříve ozářených objemech tkání;
- rozdílná histologie nádorů.

Většina duplicitních nádorů je obtížně léčitelná. Nejčastěji se objevují tumory kůže, štítnice, ledvin, prsu, sarkomy a leukemie.

- 1.) Co znamená minimální a maximální toleranční dávka?
- 2.) Dle jakých kritérií se dělí orgány do I.-III. třídy?
- 3.) Vyjmenuj orgány I. třídy.
- 4.) Jaké pozdní poiradiační změny se mohou vyskytnout po ozáření hrudníku?
- 5.) Jaké pozdní poiradiační změny se mohou vyskytnout po ozáření pánve?

- 6.) Po jaké dávce vzniká nevratná sterilita u mužů a žen?
- 7.) Co je to transverzální léze míšní a jak vzniká?
- 8.) Co je příčinou většiny pozdních poškození?
- 9.) Jaké jsou velmi pozdní účinky záření?

10. ÚVOD DO KLINICKÉ ONKOLOGIE

10.1. Chemoterapie

Klíčová slova: chemoterapie, in vivo, in vitro, klinické zkoušení.

Cesta od objevení látky s protinádorovým účinkem k jejímu zavedení do klinické praxe je nákladná a zdouhavá. Začíná vyhledáváním účinných látek, ty jsou podrobeny testování, jehož cílem je vybrat nejvhodnější látku dříve, než se přikročí k ověření její účinnosti na člověku. V rámci selektivního výběru se ověřuje nejen vlastní protinádorový účinek, stanoví se základní toxicita, zkoumá se farmakokinetika, hledají se aplikační cesty.

V současné době existují 3 hlavní zdroje látek s cytostatickým účinkem:

- syntéza nových látek chemickou cestou;
- fermentace plísní s následnou izolací protinádorových antibiotik;
- extrakce látek přirozeného původu.

Prvotní výběr -testovací panel **in vivo**. Panel obsahuje jak zvířecí nádory, tak lidské transplantované nádory. Transplantace lidských nádorů zvířecím příjemcům byla umožněna použitím zvláštní varianty bezsrstých myší. Pro tento kmen (Nu/nu Swiss) je charakteristická ztráta srsti, nízká fertilita, krátká doba života, dysgeneze tymu, a s tím související porucha imunity. Růst podkožního nádoru trvá několik týdnů, než je možno hodnotit eventuelní regresi po podání cytostatika. Podstatným zrychlením je transplantace nádoru do subrenálního pouzdra. Spolehlivost metod je závislá na zevních faktorech (místo implantace, aplikační cesty) i vnitřních faktorech (které mohou být ovlivněny jen omezeně hmotnost, výživa, farmakokinetika). Jednodušší a rychlejší testovací systémy jsou testy **in vitro** (jsou rychlejší, 2 - 3 dny, méně nákladné, vyžadují malé množství testovací látky). Na buňkách v tekutém médiu se posuzuje účinek cytostatik různými způsoby, podle morfologických změn buněk, podle stupně buněčného metabolismu, podle stupně značených prekurzorů inkorporovaných do DNK. Zájem o metody **in vitro** vzrostl zavedením metody **klonování nádorových buněk na agaru**. Látky, které prošly prvotním výběrem jsou postoupeny dalšímu preklinickému prověřování.

Preklinická farmakologie a toxikologie

Klinické zkoušení cytostatik:

1. etapa klinického zkoušení:

Základní úkol - určení maximální a bezpečně tolerované dávky a stanovení nežádoucích a toxických účinků. Výběr nemocných do 1. etapy klinického zkoušení: nemocní s pokročilým stadiem nemoci, předpokládaná doba přežití 3 měsíce, vyčerpání všech používaných léčebných způsobů, písemný souhlas nemocného.

2. etapa klinického zkoušení:

Základní úkol - zjištění protinádorové účinnosti nového cytostatika a stanovení účinku u jednotlivých nádorů. Výběr nemocných je stejný jako pro 1. etapu klinického zkoušení.

3. etapa klinického zkoušení:

Základní úkol - klinicky kontrolovaný pokus, kdy u nemocných s určitou diagnózou se zjišťuje, zda je nová léčba lepší ve srovnání s konvenční léčbou. Výběr nemocných do 3. etapy klinického zkoušení - dle vstupních a výstupních kritérií a po podepsání informovaného souhlasu se vstupem do studie.

4. etapa klinického zkoušení: po registraci léku.

Základní úkol - povinnost hlásit nežádoucí účinky cytostatik.

10. 2. Farmakokinetika cytostatik

Klíčová slova: resorpce, distribuce, biotransformace, vylučování.

Farmakokinetika zahrnuje řadu dílčích pochodů, které spolu souvisejí a vzájemně na sebe navazují: **resorpce cytostatik, distribuce cytostatik, biotransformace a vylučování cytostatik.**

Resorpce

Resorpce závisí na celé řadě faktorů, z nichž nejdůležitější jsou: aplikační cesty cytostatik, aplikační formy cytostatik a průnik cytostatik membránami.

Distribuce

Rozložení podané látky mezi distribuční prostory je podmíněno velikostí molekuly a rychlostí průniku do jednotlivých oddílů. Kromě toho může docházet v intravaskulárním prostoru k vazbě cytostatika na krevní elementy a nebo bílkoviny krevní plazmy. Vazba je většinou nespecifická, brání v rychlé biotransformaci cytostatika, ale může být zároveň příčinou snížené dostupnosti léku pro cílovou tkáň. Z extracelulárního prostoru může docházet k vazbě cytostatika na necílové tkáně jako např. játra, kostní dřev. Koncentrace cytostatika v jednotlivých orgánech (cílových i necílových) závisí ještě na dalších faktorech jako je např. prokrvení. Stupeň vaskularizace má značný vliv na a koncentraci cytostatika v nádoru.

Biotransformace

Souhrn změn, které ovlivňují osud cytostatika v organismu. Jsou to metabolické přeměny, které se uskutečňují enzymatickou cestou. Můžeme rozlišit anaboličnou transformaci, která vede k aktivaci, nebo kataboličnou transformaci, která naopak směřuje k inaktivaci, detoxikaci a eliminaci. Aktivita biotransformačních enzymů může být pozmeněna např. jinými současně podávanými léky, což může měnit účinnost cytostatika. Hlavní biotransformační pochody jsou: oxidace, hydrolýza, redukce, konjugace. Biotransformací cytostatika se mění nejenom účinnost ale i fyzikální vlastnosti cytostatika. Metabolity jsou zpravidla polárnější, méně rozpustné v tucích, více ve vodě.

Vylučování

Vylučování cytostatik se děje převážně ledvinami a játry. Jiné cesty - plíce, sliny, mléko - jsou vzácné. Vylučování ledvinami závisí na extrarenálních faktorech (povaha látky, vazba na bílkoviny, biotransformace), ale i na faktorech renálních - (glomerulární filtrace, tubulární resorpce). Vylučování játry je časté u cytostatik s velkými molekulami. Jde patrně o aktivní sekreční mechanismus. Vyloučené látky mohou být znovu biotransformovány střevní florou, znovu vstřebány a opět vyloučeny. Jde o tzv. enterohepatální oběh.

Poločas - informuje o biotransformaci a eliminaci. Je to doba, za kterou koncentrace sledované látky v plazmě klesla o polovinu. Slouží pro rychlou orientaci výsledné koncentrace cytostatika v cílovém orgánu. Při určování poločasu je třeba vždy vědět, zda se cytostatikum po aplikaci rozdělí podle jednotlivé kinetiky do veškerého distribučního prostoru, a jak je eliminováno.

Zvláštnosti farmakokinetiky cytostatik - o účinnosti cytostatika rozhoduje **koncentrace v nádorové tkáni** nikoliv v krevní plazmě. Často se setkáváme s nelineární kinetikou, která závisí na výši podané látky. Velký význam má AUC (area under the curve) - tato plocha je dána poměrem dávky a celkové plasmatické clearance.

10. 3. Mechanismus účinku látek s protinádorovou účinností

Cytotoxický účinek cytostatik lze vysvětlit několika hlavními mechanismy:

- Inhibice klíčových enzymů metabolismu, která vede k poruše biosyntézy nukleových kyselin s následnou inhibicí buněčného dělení.
- Poškození struktury a funkce nukleových kyselin, výsledkem je omezení buněčné proliferace. Z hlediska cytotoxického má největší význam inhibice replikace a inhibice transkripce. Ke strukturálnímu poškození nukleových kyselin může dojít různými mechanismy: alkylací, interkalací, inhibicí topoizomeráz a rozštěpením molekuly DNA.
- Alterací mikrotubulárního proteinu, který vede k abnormálnímu průběhu mitosy a její blokádě v metafázi.
- Kombinované účinky, při nichž se uplatní jak dříve uvedené mechanismy, tak i některé zvláštní pochody.

10. 4. Mechanismus protinádorového účinku hormonů

Klíčová slova: hormonálně dependentní tumory, buněčné receptory

Účinek hormonů je vázán na přítomnost **specifických buněčných receptorů**. Buněčné receptory mohou být přítomny v jádře nebo v cytoplasmě (receptory pro steroidní hormony) nebo v buněčné membráně (receptory pro buněčné peptidy). Vazbou hormonu na receptor vzniká komplex, který se aktivuje, a pokud vzniká v cytoplasmě, přesouvá se do jádra, kde se váže na DNA. Podrobnosti dalších změn nejsou přesně známy, ale zřetelně se mění rychlost syntézy mRNA (transkripce) s následným předáním nové informace přenosovou RNA k syntéze nového proteinu (translace), kterým může být specifický růstový faktor. Receptory pro steroidní hormony byly nalezeny u karcinomu prsu, karcinomu prostaty a děložního těla. Takové nádory označujeme jako hormonálně dependentní. Obsahuje-li populace buněk velkou koncentraci specifických receptorů, označujeme takové nádory jako receptor pozitivní. Přítomnost receptorů pro steroidní hormony je obvykle spojena s větší diferenciací nádoru a s méně invazivním růstem.

10. 5. Cytokiny

Klíčová slova: regulační peptidy, hemopoetické růstové faktory, interferony.

Regulačními peptidy označujeme skupinu látek, které mají charakter peptidických hormonů, a účastní se regulace proliferace, diferenciaci a dalších fyziologických i patologických pochodů. Vznikají v lymfocytech, monocytech, endotelích, fibroblastech i žírných buňkách. Účinnost regulačních peptidů je vázaná na přítomnost receptorů, které jsou lokalizovány v buněčné membráně.

Cytokiny, které jsou odpovědné za sebeobnovu a diferenciaci hemopoetických buněk se označují jako **hemopoetické růstové faktory**.

Můžeme je rozdělit do dvou skupin:

- Cytokiny ovlivňující proliferaci pluripotentní kmenové buňky krvetvorby.
- Cytokiny ovlivňující diferenciaci pluripotentní kmenové buňky krvetvorby. Např. faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (G-CSF, GM-CSF), růstový faktor stimulující tvorbu erytrocytárních kolonií (EPO), negativní regulátory či cytokiny označujeme jako inhibiční faktory.

Interferony (INF) jsou málo antigení glykoproteiny, které mají přímý účinek antiproliferační a účinek imunomodulační a antivirový. Ovlivňují buněčnou diferenciaci, zasahují do regulace onkogenů a do regulace genů kódujících regulační proteiny. Antiproliferační účinek je dán zásahem INF do buněčného cyklu - zpomaluje tranzit buněk z fáze G_1 do fáze S, zpomaluje i průběh ostatních fází buněčného cyklu a ovlivňuje i buňky ve fázi G_0 .

10.6. Apoptóza

Apoptóza je geneticky podmíněný proces. Je terminální událostí buněčné diferenciaci. Při apoptóze dochází v buňce k expresi specifických genů (geny buněčné smrti) aktivujících endonukleázy, ty pak za přítomnosti Ca a Mg štěpí DNA na četné oligonukleozomální fragmenty a působí rozpad buněčného jádra a zánik buňky. Morfologicky se zánik buněk apoptózou odlišuje od zániku buněk nekrotizací.

- apoptóza je idukována škodlivými stimuly menší síly, než jaké vedou u stejných buněk k nekrotizaci;
- apoptózu je snadnější vyvolat v těch buněčných populacích, které za fyziologických podmínek prodělávají rychlou obměnu. Při nekrotizaci dochází k těžkému poškození buňky z vnějšího prostředí (hypoxie, toxiny, tepelné změny). Škodlivý insult vede k disrupci membrány, obsah buňky se uvolňuje do okolí, což indukuje prostřednictvím různých mediátorů a cytokinů zánětlivou reakci.

Základ nekrotizy tvoří dva hlavní jevy:

- progresivní dysfunkce buněčné a organelových membrán vedoucí ke ztrátě iontové homeostázy;
- neschopnost udržet mitochondriální dýchání a hladinu ATP nutnou k životu.

10. 7. Buněčný cyklus

Je to soubor specifických, postupně probíhajících dějů v buňce, jejichž vyvrcholením je rozdělení mateřské buňky ve dvě buňky dceřinné. Fáze proliferativního klidu buňky je označována jako **fáze G_0 , i** Vedle proteinu pRb se

na udržení buňky ve stavu G_0 podílejí ještě proteiny p107 a p130. Fosforylace těchto proteinů způsobí uvolnění transkripčních faktorů E2F a tím zahájení fáze G_1 .

Podmínkou dobrého průběhu je dostatečný energetický a nutriční stav buňky a integrity jejího genomu.

Před zahájením fáze S se v buňce objeví další aktivní proteinkinázy. Během fáze S jsou reduplikovány řetězce DNA a jsou syntetizovány bílkovinné komponenty chromatidových řetězců, **histony**. Pokračuje transkripce aktivních genů do mRNA. Probíhá proteosyntéza, kontrola správnosti reduplikace DNA a následná oprava vzniklých chyb.

Dále následuje fáze G_2 , pro kterou je charakteristická přítomnost zdvojeného genomu a zdvojeného veškerého jaderného materiálu, je fází přípravy k vlastnímu rozdělení buňky.

Fáze M - je charakterizována mohutnou fosforylací jaderných proteinů, zvláště histonu H1. To je asi signál pro kondenzaci chromatidových vláken vytvoření chromozomů. Mitóza má čtyři období **profáze, metafáze, anafáze a telofáze**. Zaškrcení vřeténka uskuteční kontraktilní prstenec z aktinomyozinového komplexu, který stahuje buněčnou membránu až do podoby tenkého můstku, ten se pak přetrhne a buňky se oddělí.

Časový interval mezi dvěma mitózami se označuje jako – **generační čas buňky** (nebo též intermitotický čas).

U normálních buněk činí 20 - 22 hodin. Z toho připadá 30 - 60 min na mitózu, 6 - 8 hodin na fázi S a přibližně 2 hodiny na fázi G_2 , zbývající čas připadá na fázi G_1 . U nádorových buněk je generační čas prodloužen, ale trvání fáze M, S, a G_2 se příliš nemění, prodlužuje se fáze G_1 .

- 1.) Co rozumíme pod pojmem nádorový růst?
- 2.) Co jsou cytokiny a kde a jak se uplatňují?
- 3.) Jaký je rozdíl mezi apoptosou a nekrosou buněk?
- 4.) Vyjmenuj fáze buněčného cyklu.

10. 8. Nádorový růst

Klíčová slova: nádorový růst, buněčný cyklus, apoptóza, nekróza

Podstatou nádorového růstu je buněčná proliferace, která se vymkla zákonitostem zdravých tkání. Růst nádorů ovlivňují různé faktory, zejména produkty onkogenů, uvolňované kancerogenním podnětem nebo po aktivaci onkogením virem. Jsou to růstové faktory mezi něž patří např. **PDGF** (platelet derived growth factor) uvolňovaný z granulí krevních destiček. Tento faktor se za normálních okolností uvolňuje z trombocytů agregovaných v místě poranění a podporuje proliferaci vazivových buněk poraněné tkáně. Bylo prokázáno, že např. produkt **onkogenu c-sis** je totožný s PDGF a je vytvářen nádorovými buňkami, které jsou stimulovány. Při nádorovém růstu se uplatňují také intracelulární transformující proteiny, např. jaderný protein kódovaný onkogenem c-myc, který podněcuje buňku k opakovanému dělení. Také produkty onkogenů slouží jako membránové receptory pro růstové faktory, např. působením receptoru **c-erb** vzniká produkt podobný receptoru pro epidermální růstový faktor (**EGF**). Buňky s nadbytkem takových receptorů jsou zvýšeně stimulovány k proliferaci. Poměr proliferujících buněk k neproliferujícím buňkám (růstová frakce) se v tomto případě rovná 100 % a nádor má exponenciální charakter. Po určité době se růst nádorů zpomaluje, zmenšuje se růstová frakce a zpomalení růstu můžeme znázornit křivkou sestavenou výpočtem dle Gompertzovy rovnice (Gompertzova křivka). Zpomalení růstu může způsobit např. nedostatek nutričních faktorů což vede k postupnému prodloužení buněčného cyklu, větší počet buněk přejde do klidové G_0 fáze (jedním z faktorů přechodu je i nedostatek kyslíku), buňky mohou přecházet ve větší míře do nekrózy či apoptózy, mohou se ztrácet metastazováním. Nádorová populace buněk je značně heterogenní, obsahuje buňky, které mají vlastnosti buněk kmenových, mohou vytvářet vlastní kopie a mohou se diferencovat v jiné buněčné typy. Tyto nádorové kmenové buňky jsou základem patologického buněčného klonu a nazývají se buňky klonogenní. Většina z nich je u větších nádorů ve fázi G_0 . Další složkou nádorové populace jsou buňky proliferující, které jsou schopné nejvýše několika dělení a buňky neschopné dalšího dělení, reproduktivně mrtvé. Součástí nádoru je i stroma, endotelové buňky a fibroblasty. Převládnou-li rezistentní klony, může být další léčba chemoterapií neúčinná.

- **metody augiografické** - využívají ke sledování buněčné populace radioaktivně značených prekurzorů, H-tymidin, C-tymidin, využívají se již jen zřídka;
- **metody cytochemické** - používají různého zbarvení, kterým lze identifikovat buňky v různých fázích buněčného cyklu, jsou časově náročné a používají se zřídka;
- **metody průtokové cyto(fluoro)cytometrie** - umožňují opticky vyšetřovat jednotlivé suspendované buňky nebo subcelulární částice. Odbarvené buňky procházejí velkou rychlostí v ose tenkého vodního proudu s kolmým laserovým paprskem, barvené buňky světlo rozptylují a floureskují. Tyto optické signály jsou dále zpracovávány a vyhodnocovány počítačem. Průtokovým cytometrem můžeme měřit obsah DNA v jednotlivých buňkách. To umožňuje stanovit ploidii a velikost růstové frakce. Aneuploidie znamená

abnormální množství DNA v jádře. Většina zhoubných nádorů je aneuploidní, lze zjištění aneuploidie považovat za nezávislý znak malignity. Buňky, které obsahují přibližně dvojnásobek DNA, jsou buňky ve fázi S a fázi G2 tvořící růstovou frakci.

10.9. Metastazování nádoru

Metastazováním rozumíme šíření nádorových buněk do oblasti anatomicky vzdálených od primárně nalezeného nádorového ložiska.

Můžeme popsat 4 etapy putování nádorových buněk:

- **Invaze nádorových buněk do okolí** - průnik basální membránou a intersticiálním stromatem (v nádorových buňkách byly prokázány specifické receptory, kterými nádorová buňka přilne k basální membráně);
- **Transport nádorových buněk lymfatickou nebo krevní cestou**, díky spojům mezi oběma cévními systémy, nádorové buňky pronikají do oběhu;
- **Nidace nádorových buněk** se děje nejčastěji v kapilární síti parenchymatózních orgánů. V cirkulaci dochází k tvorbě agregátů nádorových buněk s krevními destičkami. Adheze destiček k endotelu, stejně jako vzájemné kontakty buněk jsou vázány na přítomnost speciálních adhezivních molekul;
- **Růst metastáz** v novém prostředí proliferace buněk v metastáze je vázaná na přítomnost rozmanitých růstových faktorů, jejichž koncentrace je v různých orgánech rozdílná stejně jako koncentrace inhibitorů těchto růstových faktorů. Předpokladem růstu metastázy je též plynulý přísun živin a kyslíku.

10.10. Buněčná kinetika a chemoterapie

Chemoterapeutika, používaná k inhibici maligní proliferace působí výhradně na buňky v buněčném cyklu. Jejich účinek je neselektivní, tzn. inhibují též proliferaci normálních buněk.

10.10.1 Cytokinetika

Z cytokinetického hlediska lze většinu buněk rozdělit do třech základních skupin:

- **cytostatika účinná v průběhu celého cyklu;**
- **cytostatika účinná pouze v některé fázi buněčného cyklu;**
- **cytostatika účinkem nezávislá na proliferační aktivitě.**

Možnost manipulace s buněčnými cykly

- ovlivnění buněk v G₀ fázi;
- sladění nesouběžně probíhajících buněčných cyklů;
- vhodně volené časové intervaly mezi jednotlivými cykly chemoterapie.

10.10.2 Faktory ovlivňující účinnost chemoterapie

Klíčová slova: metastazování, cytokinetika

Existuje mnoho objektivních, ale i nepoznaných subjektivních okolností, které mohou mít vliv na účinnost chemoterapie. Za nejvýznamnější lze považovat rozsah nádoru, dávkování cytostatik a vznik resistance.

Rozsah nádoru

Rozsah nádoru působí-li chemoterapie v optimálním případě redukcí buněčné populace o 2 řády, při výchozím počtu 1010 nádorových buněk, může chemoterapie indukovat kompletní remisi, zatímco u většího počtu nádorových buněk při diseminovaném nádoru, stejná léčba dosáhne menší odpovědi za stejného předpokladu účinnosti léčby.

Dávkování cytostatik

Výsledný efekt chemoterapie bývá zjednodušeně vyjadřován součinem koncentrace cytostatika x časový faktor. Koncentraci i časový faktor lze především ovlivnit velikostí dávky a způsobem aplikace. Velikost dávky je množství cytostatika podané při jedné aplikaci. Pro protinádorový účinek má význam kumulativní dávka tj. součet všech jednotlivých aplikovaných dávek cytostatika. Protinádorová účinnost závisí též na intenzitě dávky tj. množství cytostatika podané v časové jednotce. Důležité je i dodržení intervalu aplikace cytostatik.

Rezistence

Rezistence - primární necitlivost nebo druhotná ztráta citlivosti nádorových buněk k cytostatiku. Primární necitlivost označujeme také termínem přirozená rezistence tzn., že buňky určitého histopatologického typu jsou necitlivé na určitá cytostatika, kdežto jiné typy nádorů jsou na stejná cytostatika dobře citlivá. Druhotná ztráta citlivosti, získaná rezistence, vzniká v průběhu cytostatické léčby, kdy původně citlivé buňky ztrácí citlivost k cytostatiku. Zkřížená rezistence je zvláštním druhem získané rezistence, kdy při ztrátě citlivosti k jednomu cytostatiku, vzniká zároveň rezistence na jiné, většinou strukturálně příbuzné cytostatikum.

- 1.) *Co rozumíme pod pojmem nádorový růst?*
- 2.) *Vyjmenuj etapy metastasování nádorových buněk.*
- 3.) *Jak účinkují cytostatika z hlediska cytokinetiky buněk.*
- 4.) *Vysvětli pojem "rezistence nádorových buněk"*

10.3 Nežádoucí účinky cytostatik

Klíčová slova: toxicita, hematologická, nehematologická

Nežádoucí účinky cytostatik můžeme rozdělit:

- podle frekvence – na časté a vzácné;
- na subjektivní a objektivní;
- lokální a systémové.

Nežádoucí účinky cytostatik závisí na:

- druhu cytostatika;
- dávce cytostatika;
- správném načasování podání cytostatik.

Hematologická toxicita

Hematologická toxicita je poškození krvetvorby, ale i poruchy hemostázy. Výskyt různého stupně poškození krvetvorby po léčbě cytostatiky vyplývá z vysoké proliferativní aktivity krvetvorné tkáně.

Nehematologická toxicita

Gastrointestinální toxicita

Manifestuje se různými klinickými příznaky, může postihnout kterýkoliv úsek trávicí trubice a vede ke snížení rychlosti obměny buněk.

Pneumotoxicita

Souhrně označovaná jako cytostatická plíce, jde o změny v plicním parenchymu, které mohou být doprovázeny komplikujícími infekcemi.

Kardiotoxicita

Patogeneze kardiálního poškození je komplexní a složitá. Nejčastěji jde o poškození membrány myocytů, účinek vznikajících volných radikálů se projevuje poškozením intracelulární struktury a vede k zániku a degeneraci myocytů.

Poškození ledvin a močového ústrojí

Může být poškozeno nepřímo, jako důsledek hyperurikemie vyvolané cytostatickou léčbou nebo přímým účinkem některých cytostatik.

Poškození kůže

Celkové projevy po podání cytostatika ale i lokální projevy po paravenosní aplikaci cytostatika.

Neurotoxicita

Různé neurologické symptomy a neuropatie.

Nežádoucí účinky na gonády

Toxický účinek cytostatik u obou pohlaví se projeví destrukcí zárodečných buněk.

10. 10. 4 Méně obvyklé projevy toxicity

Oční příznaky

Katarakta, konjunktivitida, neostře vidění, centrální kortikální slepota, retinopatie. Ototoxicita. Ansonnie. Hypotenze. Hypertenze. Vaskulitida. Trombózy. Aseptická nekróza kostí.

Teratogenní účinek

Různé abnormality skeletu, hydrocefalus a některé další malformace.

Mutagenní a karcinogenní účinky

Tyto účinky se mohou týkat buněk pohlavních nebo somatických, gametické mutace by se projeví až u potomstva, změny v genomu (somatické mutace) mohou být příčinou nového, neoplastického fenotypu buňky. Mutagenní účinek tedy úzce souvisí s účinkem karcinogenním.

Druhotné malignity po cytostatické léčbě

Výskyt zhoubného nádoru u nemocného léčeného pro jiný zhoubný nádor byl opakovaně popsán. Teprve nápadný výskyt některých druhů nádorových onemocnění po léčbě určitými cytostatiky, potvrdil domněnku o karcinogenním účinku některých cytostatik. Jde o akutní myeloblastickou leukemii, Nehodgkinské lymfomy nebo myelodysplastický syndrom.

1) Jak dělíme nežádoucí účinky ozáření?

10. 10. 5 Hodnocení rozsahu onemocnění

Klíčová slova: hodnocení tumoru

Na základě dohod mezinárodních i národních onkologických společností byla za koordinace UICC (Union Internationalis Contra Cancerum) vypracována jednotná klasifikace – poměrně přesný popis rozsahu onemocnění u většiny solidních nádorů. Tato tzv. **klasifikace TNM** byla všeobecně přijata a je závazná i pro ČR. Kromě klasifikace TNM existuje též Mezinárodní histologická klasifikace nádorů, kde je uvedena definice nádorových typů a navržena jednotná nomenklatura. V praxi se však používá více mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (**ICD-O WHO**), jako kódový systém pro nádory podle topografie, morfologie a biologického chování nádorů.

Třídění podle systému TNM je založeno na stanovení:

- T (tumor);
- N (noduli);
- M (metastases).

Histopatologický grading má čtyři stupně G1 – G4 a značí stupeň diferenciacie tumoru (G1 – dobře diferencovaný tumor, G4 – nediferencovaný tumor).

Lymfatická invaze značí rozšíření nádorových buněk do lymfatických cév (L0 – bez invaze, L1 – s invazí do lymfatických cév).

Cévní invaze značí šíření nádorových buněk v cévním systému, nemá zvláštní značení, je popsána patologem v komplexní zprávě.

Reziduální nádor hodnotí nádor zbylý po léčbě (R0 – žádný nádor, R1 – makroskopický reziduální nádor, R2 – makroskopický reziduální nádor).

Doplňkové metody k určení pokročilosti onemocnění zahrnují: stanovení hormonálních receptorů v nádorové tkáni pro vybrané typy nádorů, nádorové markry (antigeny, enzymy, hormony), inhibitory růstových faktorů.

Zdravotnická statistika je vydávána Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) od roku 1959. Od roku 1979 jsou podchyceny i novotvary in situ a od roku 1987 novotvary nejistého nebo neznámého chování. V roce 1976 byl založen Onkologický registr. Národní Onkologický registr České republiky (NOR ČR) je od r. 1991 členem Mezinárodní asociace onkologických registrů (IACR) Správcem celorepublikového registru je ÚZIS

ČR, poradním orgánem Rada národního onkologického registru. Základním zdrojem informací v registru je tiskopis – „Hlášení novotvarů“, které povinně vyplňuje lékař, který diagnostikoval nádorové onemocnění.

Jak hodnotíme rozsah onemocnění?

10.11. Doplnková a podpůrná terapie

Klíčová slova: komplikace léčby, podpůrná terapie

Dosavadní léčebné prostředky neumožňují selektivní ničení nádorových buněk, ale postihují i v různém stupni i buňky zdravých tkání. Výsledky léčby mohou být poté nepříznivě ovlivněny komplikacemi, vyplývajícími z poškození ostatních tkání. Také samo nádorové onemocnění může být provázeno řadou závažných komplikací vyžadující současnou nebo následnou intenzivní terapii. Proto může být někdy obtížné rozlišit, zda jde v určitém případě o komplikaci léčby či komplikaci základní choroby.

Infekční komplikace

Hlavní příčiny vysoké incidence infekcí u nemocných s nádorovým onemocněním se spatřují:

- v poškození mechanické ochranné bariéry;
- v časté neutropenii provázející protinádorovou léčbu;
- v poruše normálních imunitních mechanismů.

Nejčastější druhy infekce:

- virové infekce jsou nejčastěji způsobené DNA viry (herpes simplex, varicela), cytomegalovirem (pneumonie);
- bakteriální infekce vyvolané gramnegativními mikroby (Pseudomonas, Escherichiacoli, Klebsiella, Proteus), grampositivními mikroby, Staphylococcus epidermidis, Streptokoky);
- plísňové infekce – převládají infekce kandidou (Candida albicans, C.tropicalis, C.krusei), vzácně plísně vyvolané Aspergilem;
- protozoální infekce – infekce způsobená Pneumocystis carinii.

Anorexie, nevolnost, zvracení

Mohou být průvodními příznaky samotného nádorového onemocnění, ale častěji se objeví v průběhu protinádorové léčby, zejména v průběhu chemoterapeutické léčby. Opakované zvracení působí dehydrataci, ztrátu minerálů, pocit nevolnosti navíc zhoršuje komfort pacienta a vede k psychické zátěži v průběhu léčby i období bez chemoterapie.

Poruchy výživy

Malnutrice a kachexie jsou častými projevy nádorového onemocnění. Příčiny nutričního deficitu jsou komplexní povahy. Na jeho vzniku se podílí především vlastní nádorové onemocnění, které může ovlivnit stav výživy jak z místních příčin (nádory dutiny ústní) tak i celkovými účinky. Z celkových příčin na prvním místě je třeba uvést anorexii a s ní spojený menší příjem potravy. Hubnutí bývá zpočátku maskováno retencí vody v organismu, proto je důležité sledovat nejen hmotnost pacienta, ale i hladinu plazmatického albuminu. Metabolické poruchy mohou být příčinou dalších závažných změn, mimo jiné poruchy acidobazické rovnováhy a elektrolytů, které jsou definovány speciálními příznaky a laboratorními testy.

Tišení bolesti

U nemocných se zhoubnými nádory je bolest častým průvodním symptomem, čím je nemoc pokročilejší, tím je bolest chroničtější. Zásady pro léčbu bolesti u onkologických pacientů jsou stejné jako u jiných pacientů. Nejprve odhalit a léčit patologický proces, který bolest vyvolal. Výběr léčebných prostředků bude záviset na mechanismu vzniku bolesti, jejím charakteru a intenzitě. U onkologických nemocných lze pozorovat bolest náhlou (akutní), častěji však bolest trvalou (chronickou). Kromě bolesti související s nádorem, mohou bolest vyvolat některé léčebné postupy.

- **somatická bolest** – vzniká drážděním nebo senzibilizací specifických receptorů v kůži nebo podkožních tkáních. Nemocný ji může přesně lokalizovat;
- **viscerální bolest** – vzniká drážděním specifických receptorů při růstu nádoru v nitrohrudních nebo

nitro-břišních orgánech. Tato bolest bývá provázána nevolností nebo různými vegetativními příznaky. Nemocný ji není schopen přesně lokalizovat;

- **neurogenní bolest** – tak je označována bolest při porušení periferního nebo centrálního nervstva nádorem.

Péče o psychický stav nemocného

Péče o psychický stav nemocného je nedílnou součástí komplexní péče o onkologického pacienta. Při stanovení diagnózy a při prvních kontaktech je hlavním problémem sdělit či nesdělit diagnózu. Vždy je nutno zvážit, jak rozsáhlá informace nemocnému prospěje. První kontakt nemocného s lékařem je významný pro vytvoření vzájemného vztahu a další spolupráce, a pro pacienta by měl být významnou oporou po celou dobu jeho nemoci. V průběhu léčby přistupují další faktory jako jsou těžké kosmetické defekty nebo somatické mutace. Tato poškození nemocného psychicky traumatizují a zde je na místě pomoc lékaře – odborníka s psychologickou erudicí. Při progresi onemocnění je přítomnost a konzultace s psychologem nezbytná, a i ošetřující lékař by měl stav a vedení léčby u konkrétního pacienta s psychologem diskutovat.

1) Vyjmenuj příklady komplikací při léčbě cytostatiky a použití podpůrné terapie.

10. 12. Posuzování léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi má zahrnovat komplexní posouzení všech změn, ke kterým u nemocného došlo vlivem aplikované léčby. Smyslem hodnocení je nestranné posouzení účinnosti léčby. Aby bylo možno porovnávat výsledky léčby je třeba, aby kritéria byla přesně definována. Dle návrhu Světové zdravotnické organizace se objektivní léčebná odpověď posuzuje čtyřmi stupni:

- **kompletní odpověď** – (CR) je vymizení všech měřitelných známek onemocnění v časovém rozmezí 4 týdnů;
- **částečná odpověď** – (PR – partial response) 50% a větší ústup všech měřitelných lézí v časovém rozmezí 4 týdnů;
- **žádná změna** – (NC – no change) ústup nádorových změn o méně než 50 % nebo jejich progresi o méně než 25 % v časovém rozmezí 4 týdnů;
- **progrese onemocnění** – (PD – progressive disease) zvětšení nádoru o více než 25 % nebo objevení se nových ložisek.

Nedílnou součástí komplexního posuzování léčebné odpovědi je **hodnocení toxicity terapie**. Směrnice WHO stanoví pět stupňů toxicity (grade – G0 – G5) a rozvádí podrobnosti pro jednotlivé druhy nežádoucích účinků.

Pozitivní výsledky léčby se posuzují i podle některých doplňkových hledisek jako je **stav tělesné výkonnosti** (performance status). Směrnice WHO doporučuje používat pět stupňů (WHO 0 – 5) a nebo škálu dle Karnofského (100 % – 0 %).

10. 13. Léčebné metody

klíčová slova: léčebné modalities, chirurgie, imunoterapie

Volba určitého léčebného postupu, závisí na typu nádorového onemocnění a na jeho pokročilosti.

Chirurgická terapie

Chirurgický výkon u nádorového onemocnění lze rozdělit do tří základních kategorií:

- **Kurativní chirurgie;**
- **Paliativní chirurgie;**
- **Rekonstrukční chirurgie.**

Kombinace chirurgické terapie a chemoterapie

Kombinace obou metod se může uskutečňovat různým způsobem.

Předoperační chemoterapie (neoadjuvantní) – má za úkol zmenšit tumor, a tím usnadnit operabilitu a ovlivnit vzdálené mikrometastázy.

Pooperační chemoterapie (adjuvantní) – její podání má za úkol zlikvidovat zbytkovou nemoc, kterou předpokládáme po operačním výkonu ve formě uniklých nádorových buněk, které by mohly být základem

mikrometastáz.

Radioterapie

Fyzikální podklad biologického účinku ionizujícího záření záleží v předání energie jednotlivým atomům a biologický účinek záření je funkcí absorbované energie. Účinek závisí na hustotě ionizací podél dráhy částice. Záření o vysokém LET má relativně vyšší biologickou účinnost. Základním mechanismem účinku ionizujícího záření je působení na nukleové kyseliny, buněčné organely a buněčné membrány.

Kombinace záření a chemoterapie

Při kombinaci záření a chemoterapie sledujeme záměr, aby se účinek záření a cytostatik sumoval ve smyslu letálního účinku na nádorovou tkáň a zeslabil v účinku na zdravou tkáň. Chemoterapie může zesílit účinek záření např. zvýšením citlivosti ozařovaných tkání, inhibicí opravy DNA poškozené radioterapií, navozením synchronizace (kdy úspěch synchronizace znamená, že se záření aplikuje v takovém intervalu po chemoterapii, kdy se většina nádorové populace dostala do buněčné fáze citlivější k záření) a aplikace radioprotektivních látek, které zvýší toleranci zdravých tkání.

V praxi se uskutečňuje:

- chemoterapie před ozářením;
- současná aplikace chemoterapie a záření;
- chemoterapie po záření.

Imunoterapie

Cílem imunoterapie je obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby zhoubného onemocnění. V rámci imunity zprostředkované buňkami má zásadní význam přímý cytotoxický účinek na nádorovou buňku. Ten je realizován prostřednictvím různých imunokompetentních buněk, jejichž aktivita je v mnohých případech závislá na vzájemných interakcích zprostředkovaných faktory typu interleukinů a cytokinů. Specifickou imunitní odpověď zprostředkují T lymfocyty, aktivované makrofágy, NK-buňky (natural killer) a lymfoidní buňky (buňky K). Pro imunitní reakci humorálního typu mají význam lymfocyty B, které po stimulaci antigenem vyvrábají v plazmatickou buňku a produkují specifické protilátky.

1.) Jaké znáš léčebné modalitty a jejich kombinace u onkologických pacientů?

2.) Výhody a nevýhody léčebných modalit.