

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Celotělové ozáření v onkohematologii - úloha radiologického asistenta

Morávková Jana

Bakalářská práce

2014

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jana Morávková**
Osobní číslo: **Z11106**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Celotělové ozáření v onkohematologii - úloha radiologického asistenta**
Zadávací katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací a studium literatury.
2. Stanovení cílů a metod práce.
3. Konzultace s vedoucím práce.
4. Vypracování teoretické části.
5. Vypracování praktické části.
6. Závěrečná diskuze, zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

1. BINAROVÁ, A. Radioterapie 1. vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4
2. TROJAN, S. Fyziologie - učebnice pro lékařské fakulty. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1987. ISBN 08-027-87
3. ZDENĚK, A., VORLÍČEK, J. a kol. Hematologie II - Přehled maligních hematologických nemocí. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2001. ISBN 80-247-0116-2
4. ŠLAMPA, P., PETERA, J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0
5. VAŇÁSEK, J., STARÝ, J., KAVAN, P., VAŇÁSEK, J. jr. Transplantace kostní dřeně. 1. vyd. Praha: Galén, 1996. ISBN 80-85824-35-3


Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.


Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012

Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2014


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. března 2014

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 2. května 2014

Morávková Jana

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla velice poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce, primáři MUDr. Milanu Vošmikovi, Ph.D., za jeho velkou pomoc, předmětné připomínky a trpělivost při tvorbě mé bakalářské práce.

Dále můj dík patří radiologickým asistentům a radiologickým fyzikům z Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové z ozařovacího traktu, za pomoc a zodpovězení všech otázek.

V neposlední řadě děkuji pacientovi, který souhlasil s mojí přítomností při jeho léčbě a povolil mi vložit jeho fotografie do této bakalářské práce.

Též jsem vděčna rodině, která mě při studiích podporovala a stála při mě ve složitém studijním období.

ANOTACE

Předložená bakalářská práce se zabývá celotělovým ozářením, které je využíváno jako přípravný režim před transplantací progenitorových kmenových buněk krvetvorby u vybraných hematologických malignit. Teoretická část obsahuje preklinický úvod do problematiky, týkající se fyziologie krve a problematiky leukémií a myelodysplastického syndromu. V další části je popsán princip transplantace progenitorových krevních kmenových buněk a technika celotělového ozáření. Praktická část popisuje standardní postup při plánování a provádění celotělového ozáření na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové s důrazem na úlohu radiologického asistenta.

KLÍČOVÁ SLOVA

hematologie, transplantace krevních progenitorových kmenových buněk, celotělové ozáření, radiologický asistent⁴

TITLE

Total body irradiation in oncohematology - role of radiology assistant

ANNOTATION

The presented bachelor thesis deals with total body irradiation, which is used as a preparatory mode before transplantation of progenitor blood stem cells in selected hematologic malignancies. The theoretical part includes preclinical introduction, concerning the physiology of blood and issue of leukemias and myelodysplastic syndrome. The next section describes the principle of progenitor blood stem cells transplantation and the technique of total body irradiation. The practical part describes the standard procedure for the planning and application of total body irradiation at the Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital Hradec Králové, with emphasis on the role of radiology assistant.

KEYWORDS

hematology, transplantation of progenitor blood stem cells, total body irradiation, radiological assistant

Obsah

Seznam ilustrací a tabulek	9
Seznam Zkratek	12
Úvod.....	11
Cíl.....	12
I. Teoretická část	13
1. Tvorba a funkce krevních elementů.....	13
1.1. Krvetvorné kmenové buňky.....	13
1.2. Červené krvinky.....	13
1.3. Bílé krvinky	14
1.3.1. Granulocyty	14
1.3.2. Agranulocyty	14
1.4. Krevní destičky	15
2. Hematologická onemocnění léčená transplantací kmenových buněk krvetvorby	16
2.1. Leukemie	16
2.1.1. Akutní leukémie	16
2.1.1.1. Akutní myeloidní leukémie	16
2.1.1.2. Akutní lymfoblastická leukémie.....	17
2.1.2. Chronické leukémie.....	17
2.1.2.1. Chronická myeloidní leukémie.....	17
2.1.2.2. Chronická lymfatická leukémie.....	17
2.2. Myelodysplastický syndrom.....	18
3. Celotělové ozáření jako příprava k transplantaci kmenových buněk krvetvorby	19
3.1. Celotělové ozáření	19
3.1.1. Historie	19
3.1.2. Princip celotělového ozáření	19
3.1.3. Ozařovací technika	20
3.1.4. Účinek záření na zdravé tkáně.....	21
3.1.4.1. Lokální radiační reakce.....	21
3.1.4.2. Systémové radiační reakce.....	21
3.1.4.3. Časné radiační reakce	21
3.1.4.4. Pozdní radiační reakce	22
3.2. Transplantace kmenových krvetvorných buněk	22
3.2.1. Historie transplantace	22
3.2.2. Podstata léčby	23
3.2.3. Typy transplantací	24
3.2.3.1. Syngenní	24

3.2.3.2. Autologní	24
3.2.3.3. Alogenní.....	24
3.2.4. Provedení transplantace krvetvorných buněk.....	24
3.2.4.1. Myeloablativní předtransplantační režim	25
3.2.4.2. Nemyeloablativní předtransplantační přípravný režim.....	25
3.2.4.3. Výběr dárce.....	25
3.2.4.4. Odběr krvetvorných buněk k transplantaci	26
3.2.4.5. Reakce štěpu proti hostiteli a posttransplantační fáze	26
II. Praktická část	28
4. celotělové ozáření ve fnhk	28
5. Příprava pacienta k celotělovému ozáření.....	29
6. Dozimetrie TBI	34
7. Příprava bloků na snížení dávky záření v oblasti plic.....	37
8. Hodnocení dávek in - vivo	43
9. Diskuze.....	46
10. Závěr.....	47
Seznam bibliografických citací.....	48
Seznam použité literatury	49

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázky

Obrázek 1 – Speciální lůžko, připravené k ozáření pod gántry urychlovače	30
Obrázek 2 – Prostor pod lůžkem na vložení kazety.....	30
Obrázek 3 – Bolusy.....	31
Obrázek 4 – Plexisklo, které bude pokládáno na pacienta	31
Obrázek 5 – Snímek plic – zakreslen pro přípravu bloků.....	32
Obrázek 6 – Snímek – kontrola bloků	32
Obrázek 7 – Pacient těsně před ozářením – vše je připraveno	33
Obrázek 8 – Celotělové ozáření.....	33
Obrázek 9 – Přístroj na vyhodnocení dozimetrů – Harshaw QS 3500	35
Obrázek 10 – TLD dozimetry vytažené z vyhodnocovacího přístroje a připravené do pícky ..35	
Obrázek 11 – TLD připravené k nalepení na pacienta	36
Obrázek 12 – Woodův kov v pevném stavu, před tavením	38
Obrázek 13 – Woodův kov při tavení (v kapalném stavu)	38
Obrázek 14 – Přenos snímku za pomoci digitalizmu	39
Obrázek 15 – Přenesená data do počítače řídící rezačku bloků.....	39
Obrázek 16 – Vyřezávání polystyrénové formy	40
Obrázek 17 – Forma plně připravena k vylití slitiny	40
Obrázek 18 – Právě vylitý blok	41
Obrázek 19 – Vytlačené hotové bloky.....	41
Obrázek 20 – Připravené bloky i s popisky	42

Tabulky

Tabulka 1 – Referenční body.....	34
Tabulka 2 - Ukázka naměřených nC při kalibraci	44
Tabulka 3 - Jednotlivé dávky v Gy na daných referenčních místech	45

SEZNAM ZKRATEK

- NK – natural killers (přirození zabijáci)
- TBI - Total body irradiation (celotělové ozáření)
- CNS - centrální nervový systém
- MDS - Myelodysplastický syndrom
- Gy - Gray, jednotka absorbované dávky
- MV - Mega Volt
- SSD - skin source distance (vzdálenost - ohnisko - kůže)
- SAD - source axis distance (vzdálenost - izocentrum)
- X záření - rentgenové záření
- DNA - Deoxyribonukleová kyselina
- RTG - rentgen, rentgenový
- ANO - Akutní nemoc z ozáření
- AP - anterior posterior (předozadní)
- PA - posterior anterior (zadopřední)
- HLA - human leucocyte antigens (lidské leukocytární antigeny)
- TKD - transplantace kostní dřeně
- TKB - transplantace krvetvorných buněk
- GVHD - nemoc štěpu proti hostiteli
- FN HK - Fakultní nemocnice Hradec Králové
- TLD - termoluminiscenční dozimetr
- LiF - lithiu-flouridové

ÚVOD

Celotělové ozáření (total body irradiation; TBI) je radioterapeutická metoda, která je součástí složité předtransplantační přípravy u některých pacientů s leukémií nebo myelodysplastickým syndromem. Jedná se o metodu, která vyžaduje dlouhou přípravu a kolektivní práci celého radioterapeutického oddělení. Na jejím plánování se podílí lékaři, fyzici a radiologičtí asistenti a každý má při této činnosti svůj specifický úkol.

Práce je rozčleněna do dvou částí. V teoretické části jsou zmíněna východiska pro samotnou indikaci celotělového ozáření v rámci přípravných režimů před transplantací kostní dřeně nebo progenitorových kmenových buněk, je zde popsán princip celotělového ozáření i jeho možné komplikace, stejně jako komplikace posttransplantační. V části praktické je popsán samotný postup plánování TBI s důrazem na úlohu radiologického asistenta v rámci plánování této techniky.

CÍL

Cílem předložené bakalářské práce je zpracování tématu celotělového ozáření, které je používáno v rámci přípravného režimu před transplantací progenitorových kmenových buněk krve. Důraz je v práci kladen na vlastní plánování a aplikaci techniky celotělového ozáření a zejména roli radiologického asistenta v celém procesu léčby.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1. TVORBA A FUNKCE KREVNÍCH ELEMENTŮ

Pevné neboli formované části krve se nazývají krevní elementy. Patří mezi ně červené krvinky - erytrocyty, bílé krvinky - leukocyty a krevní destičky - trombocyty. Každý z těchto elementů má svůj specifický tvar, velikost a funkci i svojí předpokládanou životnost. Zatímco červené krvinky žijí po dobu 120 dní, bílá krvinka žije jen několik dní. Avšak rovnováha v krevním oběhu zůstává, protože zatím co některé buňky zaniknou, jiné zase vzniknou. Krevní buňky vznikají z krvetvorných kmenových buněk v krvetvorné tkáni. V době embryonálního vývoje se krvetvorba nachází ve žloutkovém vaku. Následně tuto funkci přejímají játra se slezinou a později je krvetvorba přenechána kostní dřeni. Od 20. týdne života se místo krvetvorby již nepřemísťuje, pokud nenastanou v těle patologické změny. V takovém případě může dojít k tomu, že tvorbu krevních elementů opět přeberou játra se slezinou či mízní uzliny.

1.1. Krvetvorné kmenové buňky

Krvetvorné kmenové buňky se v dospělosti nacházejí zejména v kostní dřeni, kde slouží jako základ pro tvorbu nových buněk. Cirkulující kmenové buňky můžeme nalézt také v krevním oběhu, ale většinou je lze jen těžko rozeznat od ostatních buněk. Krvetvorné kmenové buňky mají dvě základní schopnosti a to sebeobnovy a schopnost diferenciaci. Schopnost sebeobnovy znamená, že za normálních okolností by měl mít zdravý organismus stále dostatek krvetvorných kmenových buněk. Schopnost diferenciaci znamená, že dalším dělením kmenové buňky mohou vznikat i buňky se specifickými vlastnostmi, které však již mají omezenou schopnost dělení. Kmenová buňka ze které vznikají všechny krevní elementy, se nazývá multipotentní. Z multipotentní kmenové buňky vznikají zralejší kmenové buňky pro jednotlivé krevní řady.

1.2. Červené krvinky

Červené krvinky neboli erytrocyty, zaujímají velkou část celkového objemu krve, skoro polovinu. Řadí se mezi bezjaderné buňky, jejichž hlavní funkcí je přenos dýchacích plynů v našem těle. Jejich bikonkávní tvar je uzpůsoben tomu, aby mohly co nejlépe vykonávat svou funkci. Součástí každé červené krvinky je červené krevní barvivo zvané hemoglobin,

kteřé je velmi důležitě pro navázání O₂ a CO₂. Na hemoglobin se v plicích váže kyslík, který je pak následně uvolňován ve tkáních. Tam se na barvivo naváže oxid uhličitý, který je přenesen do plic. Fyziologické množství červených krvinek je 4 - 6 x 10¹²/l krve, množství hemoglobinu odpovídá 120-160 g/l krve.

1.3. Bílé krvinky

Bílé krvinky, nebo-li leukocyty, jsou buňky jaderné, o něco větší než erythrocyty.

Od červených krvinek se liší složením, početním zastoupením, metabolismem, dobou života a funkcemi. Leukocyty je možné označit jako obranu organismu. Podle své funkce mohou fagocytovat čili pohlcovat škodliviny jako jsou bakterie a viry, nebo vytvářet specifické protilátky proti škodlivinám, které vnikly do organismu. Pro většinu bílých elementů není krev hlavním místem realizace jejich funkce, jako tomu je třeba u erythrocytů. Krev je pro ně hlavně transportním medium, která je dopraví z místa tvorby do místa uplatnění. Jejich schopnost prostupovat stěnou kapilár a vstupovat tak do tkáně je velmi důležitá pro jejich funkci. Životnost leukocytů je 1 - 12 dní. Zatímco některé druhy žijí 1 den, jiné druhy přežijí 4 - 5 dní. Nejdelší životnost bílých elementů je 10 - 12 dní. Jejich počet se pohybuje mezi 4 - 9 x 10⁹/l krve. Podle jejich velikosti, utváření jejich jádra a obsahu rozeznáváme 2 velké skupiny - granulocyty a agranulocyty (lymfocyty a monocyty).

1.3.1. Granulocyty

Granulocyty se dále dělí na neutrofilní, eozinofilní a bazofilní granulocyty. Neutrofilní leukocyty mají největší četnost (50 - 70% z celkového počtu bílých krvinek). Jejich funkcí je fagocytóza antigenů, proniklých do organismu (například mikrobů) a jejich rozrušení. Množství těchto buněk v krvi stoupá při infekcích. Eozinofilní granulocyty se vyskytují v počtu 1 - 3% a hrají důležitou úlohu při alergických reakcích nebo při parazitárních onemocněních. Bazofilní granulocyty ve svých granulích obsahují heparin a histamin a také se uplatňují při některých parazitárních onemocněních. Na druhou stranu histamin může hrát významnou roli při vzniku závažné alergické reakce.

1.3.2. Agranulocyty

Tyto leukocyty se dělí na lymfocyty a monocyty. Lymfocyty jsou druhou nejpočetnější skupinou bílých krvinek, jejich zastoupení můžeme najít ve 20 - 40% z celkového počtu bílých krvinek. Rozdělujeme je dále na tzv. B lymfocyty, které zajišťují specifickou protilátkovou obranu, T-lymfocyty, které zajišťují specifickou cytotoxickou obranu proti

buňkám napadeným viry nebo i buňkám nádorovými, NK buňky (natural killers = přirození zabijáci), které zajišťují nespecifickou cytotoxickou obranu.

Monocyty jsou mezi bílými krvinkami zastoupeny 3 - 8% a proti ostatním leukocytům jsou největších rozměrů.. Jde o tzv. nezralé makrofágy, které přeměnou ve zralé makrofágy získávají schopnost fagocytózy. Pohlcují nejen částice a bakterie, ale také velké buňky.

1.4.Krevní destičky

Krevní destičky neboli trombocyty jsou nejmenšími krevními elementy. Vznikají odštěpováním zralých megakaryocytů, nemají vlastní jádro a dále se již nedělí. Svou funkcí se uplatňují při srážení krve. Za fyziologického stavu se destičky při proudění krve k cévní stěně nepřichytí. Ve chvíli kdy dojde k narušení cévního endotelu, trombocyty se na poškozené místo začnou nesmírně rychle přichytávat (během několika milisekund). Kromě mechanické zástavy krvácení produkují i látky, které spouští kaskádu srážení krve pomocí koagulačních faktorů. Většina destiček se nachází v cirkulující krvi, ale asi třetina je ve slezině. Počet trombocytů je 150 - 300x10⁹/l krve. Životnost těchto elementů je něco mezi 9 - 12 dny.

2. HEMATOLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ LÉČENÁ TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY

Hematologie je medicínský obor zabývající se nemocemi krevních elementů. Nejčastější indikací k celotělovému ozáření jsou leukémie a myelodysplastický syndrom. Technika TBI se obvykle používá společně s vysokodávkovou chemoterapií, čímž dochází ke zničení pacientovy kostní dřeně, kterou je pak třeba pacientovi dodat od dárce. Jedná se tedy o součást přípravného režimu před transplantací kmenových krvetvorných buněk.

2.1. Leukemie

Leukémie patří mezi zhoubná hematologická onemocnění krvetvorných buněk. Podstatou nemoci jsou nejpravděpodobněji genetické změny v jedné z krvetvorných buněk, čímž dochází k nekontrolovatelnému množení buněk v kostní dřeni a tudíž i k nadměrnému vyplavování příslušného klonu buněk do periferní krve. Buňky se dostávají následně i do sleziny, jater a mízních uzlin, takže se onemocnění může projevit zvětšením těchto orgánů. Dalším problémem je, že tyto patologické bílé krvinky nevykonávají svou funkci a rostou na úkor ostatních krevních elementů, kterých je pak nedostatek. Onemocnění se pak může projevit anémií, ztrátou obranyschopnosti nebo zvýšenou krvácivostí. Leukémií je několik typů. Rozdělují se podle průběhu na formu akutní a chronickou. Dále rozlišujeme podle postižené krevní řady leukémie myeloidní a lymfatické.

2.1.1. Akutní leukémie

Akutní leukémie je onemocnění, která má rychlý průběh. Nemocný může po objevu symptomů bez léčby zemřít i během několika dní až týdnů. Proto musí být léčba zahájena co nejdříve. U akutních leukémií se obvykle množí nezralé buňky, které se následně objevují v periferní krvi a nemají schopnost dozrávat.

2.1.1.1. Akutní myeloidní leukémie

Akutní myeloidní leukémie vzniká maligní transformací kmenové hemopoetické buňky, ze které se vyvíjejí granulocyty, monocyty, erytrocyty a krevní destičky. Typická je ztráta schopnosti diferenciaci na úrovni blastů, které jsou pak vyplavovány do periferní krve. Naopak diferencované buňky těchto krevních řad, s čímž souvisí i klinické projevy nemoci.

Klinické příznaky nemoci bývají nejčastěji malátnost, únava, bledost sliznic, nehtových lůžek a celé kůže, často se vyskytují infekce (stomatitidy, závažné angíny), zvýšené teploty až horečky bez zjevné příčiny, časté krvácení z nosu, z dásní.

2.1.1.2. Akutní lymfoblastická leukémie

Akutní lymfoblastická leukémie vychází z buněk kostní dřeně nebo periferních lymfatických orgánů (játra, slezina a lymfatické uzliny) a může postihnout i orgány extralymfatické. Relativně časté je postižení mediastina (14% případů) a centrálního nervového systému (7% případů), méně často bývají postiženy varlata a pohrudnice. Klinické příznaky nemoci bývají: zhoršování celkového stavu v krátké době několika dní až týdnů, další příznaky jsou specifické dle přidružených onemocnění - infekce, horečky, krvácení, zvětšené uzliny, hepatomegalie, postižení CNS.

2.1.2. Chronické leukémie

Chronické leukémie se liší od akutních, její nástup je pomalý, pozvolný, stejně jako její průběh. Proto se může stát, že onemocnění může být řadu let asymptomatické. Zjištění chronické leukémie je pak často náhodné při nějakém preventivním vyšetření, nebo při zjišťování příčin jiného problému. Mezi tento typ leukemie patří zejména chronická myeloidní leukémie a chronická lymfatická leukémie.

2.1.2.1. Chronická myeloidní leukémie

Chronická myeloidní leukemie je myeloproliferativní choroba vycházející z pluripotentní kmenové buňky. Zjištění onemocnění může být náhodné při vyšetření z jiných důvodů. Příznaky samotné chronické myeloidní leukémie se začínají objevovat až postupem času, kdy nemoc nabírá na agresivitě a zvyšuje se rychlost proliferace. Mezi specifické příznaky patří významný váhový úbytek (více než 2 kg za měsíc), noční pocení, únava a nevykonnost. Někdy se objevují i teploty nejasného původu a dochází ke zvětšení sleziny, které je doprovázeno tlakou a bolestmi v levém podžebří z malých slezinových infarktů. Neodhalená nemoc vrcholí blastickou krizí, která se příznaky podobá akutní leukémii.

2.1.2.2. Chronická lymfatická leukémie

Chronická lymfatická leukemie je hromadný název pro několik druhů leukémii. Všechny mají společné vyplavování malých lymfocytů do periferní krve. Nejčastěji se vyskytuje chronická B lymfocytární leukémie (95% případů), která je nízké agresivní (maligní) lymfoproliferativní

onemocnění. Velký nárůst lymfocytů při tomto onemocnění je zapříčiněn poruchou jejich zániku (nepodléhají apoptóze) a nekontrolovatelným dělením klonů.

Nemoc má až desítky let trvající bezpříznakové období. V tomto období je jediným znakem lymfocytóza jak v krevním obraze z periferní krve, tak i v obraze z kostní dřeně. Klinické příznaky, objevující se postupem času, jsou lymfadenopatie, splenomegalie, hepatosplenomegalie a infiltracemi mimouzlinových tkání. Postiženy bývají uzliny na krku, v tříselech a v axilách, ale jejich velikost nebývá zpočátku nijak extrémní. Více spíše zaujme jejich četnost. U 50 % pacientů je zjištěno mírné zvětšení sleziny. Zvětšení jater se objevuje výjimečně. V pokročilých stádiích dochází i k infiltraci prostaty, ledvin a gastrointestinálního traktu. Mohou se pak objevovat i další příznaky, jako jsou úbytek váhy, noční pocení, neinfekční teploty, anemie a trombocytopenie.

2.2. Myelodysplastický syndrom

Myelodysplastický syndrom je preleukemické onemocnění krvetvorby, které ve většině případů přejde do akutní leukémie. Je to tedy závažná, životu ohrožující choroba. Jde o heterogenní skupinu nemocí, která postihuje jednu či více vývojových linií. Příčinou nemocí je porucha proliferace a diferenciací mutované pluripotentní kmenové buňky. Důsledkem je nedostatek krevních elementů v periferní krvi. Vyskytuje se častěji u mužů a věk nemocných se průměrně pohybuje okolo 65 roku života. (ADAM, 2007 str. 85)

Příznaky nemoci jsou tyto: únava, nevykonnost, opakované infekce, krvácivé projevy, v některých případech i hyperplázie dásní, kožní infiltráty, hepatomegalie a splenomegalie. Léčba MDS se prvotně řídí věkem, přidruženými chorobami a formou onemocnění. Pokud je prognóza nemoci nepříznivá, pacient je mladý a jinak zdravý, je zvažována léčba s transplantací progenitorových kmenových buněk od dárce. V případě lehčí formy onemocnění a u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci, může být indikována méně náročná imunomodulační nebo symptomatická léčba.

3. CELOTĚLOVÉ OZÁŘENÍ JAKO PŘÍPRAVA K TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY

3.1. Celotělové ozáření

Celotělové ozáření se v oboru radioterapie začalo používat už v roce 1925, ale jeho indikace byly kontroverzní. Své uplatnění v moderní léčbě našlo až v rámci přípravných režimů před transplantací kostní dřeně u onkohematologických onemocnění.

3.1.1. Historie

Myšlenku celotělového ozáření zveřejnil roku 1905 Dessauer. Prakticky TBI provedl poprvé v roce 1925 Telechendorf u leukémie. Rozmachu techniky celotělového ozáření dosáhli až s jejich využíváním v souvislosti s přípravnými režimy v rámci transplantací kostní dřeně. Ve světě se používají různé techniky – ozařování z velké dálky, aby celý pacient byl v jednom poli. Je možné pacienta ozařovat vleže nebo vestoje. V České republice bylo kdysi aplikováno i jednorázové ozáření dvěma protilehlými bočními poli, kdy pacient musel být skrčen do čtvercového pole kobaltového ozařovače (pro tuto polohu se vžil termín „poloha skrčence“). Technika celotělového ozáření zvaná „sweeping beam“, která je využívána na všech českých pracovištích provádějících tuto metodu (Ústav radiační onkologie FN Bulovka, Radioterapeutické oddělení FN Motol, Masarykův onkologický ústav v Brně a Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové) byla vyvinuta ve Francii na radioterapeutickém oddělení Institutu Bergonié Bordeaux. Později byla doc. Ing. Novotným propracována a používána v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka, odkud byla přejata na ostatní česká pracoviště. (ZÁMEČNÍK, 1990 stránky 127 - 128)

3.1.2. Princip celotělového ozáření

Jedná se techniku, na které se podílí radiační onkolog, radiologický fyzik i radiologický asistent. Celotělové ozáření je technika, které se dnes používá v rámci přípravných režimů před transplantací progenitorových kmenových buněk u některých hematologických malignit. Jedná se o velkoobjemovou techniku, která ozáří rovnoměrně celé tělo, což umožňuje zničení nádorových buněk i vlastní krvetvorby pacienta. Tím se uvolní místo pro novou kostní dřeň od shodného dárce.

3.1.3. Ozařovací technika

Celotělové ozáření se na českých pracovištích provádí pomocí brzdného záření X (fotonový svazek) o energii 6MV, vycházejícího z lineárního urychlovače. Ozařovací technika se nazývá „sweeping beam“, ve volném překladu „kyvadlová terapie“.

Pacient je uložen ve speciální podložce v prohnuté poloze. Hlavice urychlovače se při této technice pohybuje nad pacientem v rozmezí 295°- 55 ° což je úhel 120° každého kyvu a během tohoto kyvu se pole, jehož šířka odpovídá šířce pacienta, posunuje od nohou k hlavě, či naopak. Pacient je takto ozařován 3 - 4 kyvy v poloze na zádech (supinační poloha), a následně dalšími 3 - 4 kyvy v poloze na břiše (pronační poloha). Čas jednoho kyvu je asi 3 - 4 minuty. Během ozařování jsou nad pacientem umístěny plexisklové desky o tloušťce 1 cm jako bolus, které nám umožňují tzv. build - up efekt. Tento efekt můžeme vysvětlit jako „vytažení“ dávky k povrchu, což jinými slovy znamená zvýšení povrchové dávky a redukce dávky hloubkové. Bolusy jsou obecně pomůcky z tkáňově ekvivalentního materiálu. Namísto bolusů z plexiskla je možné použít gelové náhrady, které se pokládají přímo na tělo pacienta (na kůži). Výška bolusu by se měla pohybovat mezi 1,0 cm až 1,5 cm na celé ploše těla, aby měl stejný efekt, jako 1 cm vysoké plexisklo.

Při celotělovém ozáření s předepsanou dávkou 12 Gy (nejčastěji předepsaná dávka) jsou jako rizikový orgán nejvíce ohrožené plíce (hrozí riziko poléčebné pneumonitidy), proto se na jejich ochranu používají individuální polopropustné vykrývací bloky, které snižují procházející dávku. Díky tomu bývá celková dávka na plíce redukována na přijatelnou dávku 8 - 9 Gy.

Při celotělovém ozáření se používá jednorázové ozáření 2 Gy nebo dvě frakce po 2 Gy (nemyeloablativní režimy). U těchto dávek není potřeba zajišťovat vykrývání plic. Nejčastější frakcionací pro celotělové ozáření je 12 Gy v 6 frakcích ve 3 dnech nebo 12 Gy v 8 frakcích ve 4 dnech (myeloablativní režimy). Minimální interval mezi frakcemi musí být alespoň 6 hodin. Při ozáření každé frakce se provádí in vivo termoluminiscenční dozimetrie v určených bodech. Po každé frakci jsou absorbované dávky vyhodnoceny a v případě nesouhlasu naměřené dávky s naplánovanou je zvažována korekce počtu monitorovacích jednotek nebo jiné úpravy. Například při nízké dávce na určité části těla je možno toto místo podložit. Nejčastěji se to týká dolních končetin nebo hlavy.

Ozařované pole má velikost okolo 20,8 - 21 cm x 39,8 - 40 cm dle zvyklostí oddělení. Vzdálenost od ohniska tedy SSD je okolo 200 cm v případě, že budeme pacienta ozařovat lineárním ozařovačem. Bodem referenční dávky je na břišní stěně ve střední čáře na spojnici vrcholů lopat kosti kyčelní (přibližně v oblasti pupku).

3.1.4. Účinek záření na zdravé tkáně

Při záření na živý organismus dochází ke změnám fyzikálním, chemickým a biologickým. Mezi fyzikální změny řadíme excitaci a ionizaci, mezi chemické tvorbu volných radikálů (nepřímý účinek záření). Pokud se mluví o změnách biologických, jsou to ty, které nastávají v těle po změnách chemických. V klíčových strukturách buněk (především v genomu) dochází k reverzibilním nebo stabilním změnám, například jednoduchými nebo dvojitými zlomy DNA a dalším poškozením molekul DNA. Při zasažení buňky se nastartuje reparáza nebo apoptóza buňky.

Při léčbě ionizujícím zářením je bohužel nevyhnutelné ozáření i zdravé tkáně a tudíž i riziko následků. Proto je nutné, aby radiační onkolog zvážil přínos terapie vůči následkům. Před samostatnou terapií je třeba spočítat dávku která je zapotřebí ke zničení tumoru a rozvrhnout počet ozařovacích polí tak, aby byla co nejméně postižena zdravá tkáň.

Nežádoucí účinky rozdělujeme podle místa výskytu na systémové a lokální a podle doby výskytu na časně a pozdní.

3.1.4.1. *Lokální radiační reakce*

Vyskytují se jen v místě ozáření, tkáň v této oblasti je poškozena procházejícím svazkem. Mezi tyto reakce řadíme kožní erytém, alopecie a epilace, zarudnutí sliznice či pozdější edém, dále pak mukositída, xerostomie. Jsou to obtíže, které bývají více či méně typická pro ozářenou oblast. Z lokálních akutních reakcí během zevní radioterapie mohou být pacienti postiženi např. průjmy způsobené ozářením v oblasti střev.

3.1.4.2. *Systémové radiační reakce*

Reakce bývají velmi nespecifické, často se jedná o subjektivní příznaky jako je malátnost, únava, nechutenství, nevolnost a zvracení. Objektivním příznakem jsou hematologické komplikace. Změny v krevním obraze informují o stupni poškození krvevorbny.

Pro velkoobjemové techniky, kam právě TBI patří, jsou typické právě systémové postradiační reakce.

3.1.4.3. *Časné radiační reakce*

Komplikace řadící se do časných reakcí vznikají u tkání, které jsou charakterizovány častým buněčným dělením kmenových buněk. Tyto tkáně mají rychlý buněčný cyklus a proto se u nich reakce na ozáření objeví poměrně brzo, ale také se docela rychle hojí. Časná orgánová poškození jsou nejčastější a vznikají bezprostředně po ozáření nebo v průběhu do jednoho roku. Postiženy jsou zejména krvevorné buňky kostní dřeně, lymfatické orgány, pohlavní

buňky varlat a střevní epitel. Patologie má charakter přechodného nebo trvalého útlumu či zániku funkce. Mezi časná postradiační poškození řadíme nejčastěji akutní radiační dermatitidu a mucositidu a postižení krvevotvorby.

3.1.4.4. *Pozdní radiační reakce*

Reakce se týkají tkání a orgánů s pomalým buněčným obratem. Objevují se až měsíce po ukončení ozařování. Jako pozdní reakci můžeme označit pozdní změny vycházející z akutních postradiačních dermatitid a mucositid. Dále sem může patřit chronický edém sliznice, chronická alopecie, hyperpigmentace, atrofie a fibrózy. Typickým pozdním postradiačním postižením je poškození parenchymatózních orgánů (játra, plíce, ledviny, mozek atd.) Při TBI je aplikována relativně nízká dávka záření, kterou většina těchto orgánů snese bez problémů. Hlavním rizikovým orgánem při této dávce zůstávají plíce, které jsou ohroženy rozvojem akutní pneumonitidy, jejíž rozvoj v posttransplantačním období v době imunosuprese může pacienta ohrozit na životě.

3.2. Transplantace kmenových krvevotvorných buněk

Jak bylo uvedeno výše, transplantace kostní dřevě nebo progenitorových kmenových buněk, je šance na obnovu normální krvevotvorby poté, co původní byla pacientovi zničena pomocí přípravného režimu.

3.2.1. Historie transplantace

Léčit kostní dřevě se snažili již před více než 120 lety. Jeden z prvních pokusů podat kostní dřevě se odehrál roku 1891, pokusil se o to Brown- Séquard. Chtěl pomoci nemocným s poruchou krvevotvorby, ale kostní dřevě podával perorálně. „*Další autoři pak zkoušeli glycerolový extrakt ze zvířecí kostní dřevě k léčbě perniciozní anemie a solný extrakt ze dřevě a sleziny jako hematopoetické stimulanty nebo injikovali intramuskulárně čerstvé aspirované alogenní i autologní dřevě u anemií s určitým klinicky pozitivním účinkem na krevní obraz, vyvolaným patrně obsaženými krvevotvornými působky.*“ (VAŇÁSEK, 1996 str. 15) Nejvíce se tento způsob léčení začal rozvíjet po druhé světové válce. Důvodem ale nebylo léčit maligní hematologické onemocnění, nýbrž najít způsob jak překonat selhání krvevotvorby po masivním ozařování. Vzhledem k nehodám, které se stávaly od poloviny 40 let do konce let 50 minulého století při výzkumech jaderné energie a radioaktivních látek není divu, že shánka po léčbě selhání krvevotvorby po ozařování byla tak velká.

Main a Prehn zjistili a následně publikovali roku 1955, že u experimentu nedochází k odloučení kožních transplantátů, pokud je pacient před transplantací celotělově ozářen a následně obdrží kostní dřeň dárce.

V druhé polovině 50 let začaly první pokusy o alogenní transplantaci kostní dřeně v humánní klinice. Výsledky však byly děsivé a tak se od této léčby upustilo, tehdy ještě neznaly hlavní systém histokompatibility.

Zlom nastal na počátku 60 let minulého století objevením HLA - systému. Informace o intrafamiliární dědičnosti tohoto antigeního systému, biologické funkce a rozvoj metod k jeho průkazu vedly k moderní éře v alogenní TKD. E. Donnall Thomas a kol. prokázal, že lidskou dřeň lze dlouho konzervovat, transplantace může mít kurativní účinek i ve velmi pokročilých stádiích leukémie a že imunosupresivní léčba metotrexatem může u příjemců dřeně tlumit vznik akutní reakce štěpu proti hostiteli.

V České republice v 60 letech v Hradci Králové Klen a Vaňásek vypracovali postup jak sterilně konzervovat kadaverózní kostní dřeň z páteře v tekutém dusíku. Klen vypracoval koncept na registr dárců kostní dřeně, který se později částečně zrealizoval. A také chtěl vytvořit banku kde budou uchovávány konzervované autologní kostní dřeně pro pracovníky v atomových elektrárnách.

První transplantace u nás byla provedena roku 1976, kdy došlo i k vyšetření nemocného na HLA - kompatibilitu. Vše bylo provedeno ve spolupráci s pražským Ústavem hematologie a krevní transfúzi. Od roku 1989 se začala poměrně rychle rozrůstat transplantační léčba v různých nemocnicích po celé České republice. Prvním takovým místem byla roku 1989 II. dětská klinika v Motole. O dva roky později bylo vyvinuto transplantační oddělení v plzeňské fakultní nemocnici a v roce 1993 byla zahájena transplantační činnost v Hradci Králové, později je následovali nemocnice v Brně a Olomouci.

V současné době je počet léčených pacientů 1000x vyšší než před 30 lety, v registru dárců je kolem 15 milionů potenciálních dárců, z experimentů se přešlo ke standardům a Česká republika se může pyšnit, že počet transplantací buněk krvinek v přepočtu na počet obyvatel se řadí ke světové špičce. (PENKA, 2012 stránky 362-363)

3.2.2. Podstata léčby

Pojem TKB zahrnuje transplantaci kostní dřeně, transplantaci periferních kmenových buněk a transplantaci pupečnickové krve. Jedná se o moderní užívanou metodu, která spočívá na principu zničení patologické krvinek za účelem přenosu zdravých kmenových

krvetočných buněk od dárce. Léčba se používá hlavně u nádorových onemocnění jako je leukémie, maligní lymfomy či mnohočetný myelom. Pokud je postižena hematologickou malignitou kostní dřeň, pak je snahou zničení patologické kostní dřeň pomocí vysokodávkované chemoterapie, celotělového ozáření či kombinace obou modalit. Následně je nová kostní dřeň transplantována od dárce. U solidních nádorů je transplantace využívána výjimečně, a pokud, pak obvykle ve formě autologní transplantace. Její podstata tkví ve využití vysokodávkované chemoterapie s maximálním účinkem na nádorovou tkáň. Protože by tuto léčbu nepřežila vlastní krvetočná tkáň, doplní se po této vysokodávkované chemoterapii kmenové buňky, které byly pacientovi odebírány před aplikací chemoterapie. Alogenní transplantaci kostní dřeň musí předcházet nalezení dárce. Na počátku přicházejí v úvahu jen nejbližší, tedy někdo ze sourozenců, potom se hledá dárce mezi všemi příbuznými a jako poslední možnost jsou národní a mezinárodní registry dárců.

3.2.3. Typy transplantací

3.2.3.1. Syngenní

Jedná se o převod dřeň mezi jednovaječnými dvojčaty. Výhodou je genetická identita nevyvolávající imunologické reakce.

3.2.3.2. Autologní

Dárce kostní dřeň je pacient sám. Využívá se u pacientů, u kterých se předpokládá, že před léčbou mají zdravou kostní dřeň tj. bez nádorových buněk, ale terapie, která ho čeká je nutná a je u ní velká pravděpodobnost, že stávající kostní dřeň zničí. Nepoužívá se u leukémií, ale u jiných nádorových onemocnění, obvykle pouze v kombinaci s vysokodávkovanou chemoterapií.

3.2.3.3. Alogenní

Převod lidské kostní dřeň od sourozenců nebo dalších členů rodiny či příbuzných, nebo od nepříbuzných dárců. Jedinou a zásadní podmínkou pro tuto transplantaci je kompatibilita v HLA systému.

3.2.4. Provedení transplantace krvetočných buněk

Odlišnost u jednotlivých typů TKB je dána zejména druhem transplantátu (štěpu) a jejich společnou vlastností je předtransplantační příprava. Do této přípravy patří vysoké dávky chemoterapie, v některých případech doprovázené celotělovým ozářením. Je to proces, který

je nutný k odstranění zbytkových nádorových buněk v kostní dřeni, čímž je sníženo riziko relapsu nemoci. Vysokodávková chemoterapie má hned trojí významy.

masivní imunosuprese

výrazný protinádorový efekt

podíl na vytvoření místa pro přijetí nových krvetvorných buněk

Předtransplantační přípravný režim lze rozdělit na myeloablativní a nemyeloablativní.

3.2.4.1. *Myeloablativní předtransplantační režim*

Vyznačuje se dostatečnou intenzitou přípravného režimu vedoucího ke zničení neoplastického klonu buněk a současnou přípravou prostoru v kostní dřeni. Při této přípravě dochází k zajištění náležité imunosuprese nutné k permanentnímu a funkčnímu přihojení štěpu. Příprava je založena na podání vysokodávkové chemoterapie s i bez celotělového ozáření.

3.2.4.2. *Nemyeloablativní předtransplantační přípravný režim*

Vyznačuje se zajištěním hostitelovy tolerance k tomu, aby transplantované efektorové buňky (hlavně T-lymfocyty) mohly uplatnit svůj účinek proti tumoru. Při tomto režimu je cílem dosáhnout přihojení štěpu bez myeloablace (myeloidní a lymfatické linie). Tato šetrná příprava je redukována toxicitou, protože je podávána pouze taková dávka chemoterapie, která zabráni rejekci podaného štěpu a současně svým proti tumorózním působením umožní krátkodobou kontrolu nádoru na 40 až 90 dní. Tento časový úsek je zapotřebí k tomu, aby došlo k aloimunní odpovědi na malignitu. Předtransplantační příprava je založená na podání středních dávek cytostatik a imunosupresi.

Hlavní rozdíl mezi oběma typy předtransplantačních příprav je v tom, že myeloablativní režim, který je charakteristický vysokou dávkou chemoterapie je spojen s vysokým výskytem posttransplantační morbidit i mortality. U nemyeloablativního režimu jsou používány střední dávky cytostatik a tudíž je režim málo myelosupresivní, ale výrazně imunosupresivní.

3.2.4.3. *Výběr dárce*

Při hledání vhodného dárce se nejprve hledá mezi příbuznými. Na prvním místě by byla zkouška HLA systému shodného dárce a to v případě jednovaječných dvojčat. Pokud pacient dvojče nemá, hledá se dárce mezi příbuznými, většinou sourozenci a dalšími nejbližšími příslušníky rodiny. Pokud není příbuzný dárce nalezen, hledá se HLA kompatibilní nepříbuzný dárce. K tomu jsou využívány národní a mezinárodní registry dárců kostní dřeně. Dárce i příjemce jsou pak vůči sobě vždy anonymní.

Kontraindikace k dárcovství dřeně jsou infekční nemoci přenosné krví. Dále kostní dřeň nemůže darovat člověk, který trpí cerebrovaskulárním onemocněním, čerstvým infarktem myokardu, respirační nedostatečností nebo jakýmkoliv maligním onemocněním či ženy, které jsou těhotné. Dárce musí být zdravý, aby byl odběr i převod kostní dřeně spojen jen s malým rizikem.

3.2.4.4. *Odběr krvetvorných buněk k transplantaci*

Fáze odběru je z celého procesu nejméně náročná. U transplantace kostní dřeně je štěp získán opakovaným odběrem z lopat kostí kyčelních od vhodného dárce nebo samotného pacienta. Odběr je prováděn v celkové anestezii, která trvá cca 1 - 2 hodiny. Množství odebíraného materiálu je 1 - 1,5l dřeňového punktátu. Dárci alogenní dřeně se odebírá 7 - 21 dní před odběrem 1 až 2 jednotky krve k náhradě odebírané dřeňové krve.

Při transplantaci periferních kmenových buněk je štěp získán po předchozí stimulaci růstovými faktory krvetvorby. V době obnovy dochází k uvolňování kmenových buněk z kostní dřeně do periferní krve. Potom jsou tyto buňky detekovány. Následuje odseparování kmenových buněk, které jsou následně konzervovány tekutým dusíkem při teplotě -196°C. Výhodou této metody je, že se nemusí použít celková anestezie a rychleji dochází k obnově kmenových buněk. Nevýhodou je její finanční stránka. Tato transplantace se užívá jen u autologní TKB.

3.2.4.5. *Reakce štěpu proti hostiteli a posttransplantační fáze*

Posttransplantační fáze je nejnáročnějším obdobím příjemce z celého procesu transplantace krvetvorných kmenových buněk. Je zde velké riziko dřeňové nebo mimodřeňové toxicity. Dřeňová toxicita se projevuje jako pancytopenie (snížený počet červených a bílých krvinek i krevních destiček). Pokud u pacienta dochází ke snížení bílých krvinek, dochází k náchylnosti k infekcím bakteriálním, virovým i plísňovým. V případě sníženého počtu červených krvinek, se objevuje anemický syndrom v podobě slabosti nemocného, únavy, malátnosti, zhoršení dechu a bolesti hlavy. Projevem sníženého počtu krevních destiček je krvácivost z nosu, dásní, oční spojnice a kůže (petéchie, plošné hematomy).

Mimodřeňová toxicita má projevy jako mukositida (zánět sliznic), gastroenteritída (zánět žaludku a střev), alveolitida (zánět plicních sklípků), dermatitida (zánět kůže). Dále se objevují příznaky nerotoxicity (toxické poškození nervů a nervového zakončení), kardiotoxicity (toxické poškození srdce). Proto je zapotřebí intenzivní podpurná léčba za pomoci antibiotik, antimykotik a virostatik, včetně pobytu pacienta v aseptickém prostředí jako prevence možných infekčních komplikací v časně posttransplantační fázi.

K přihojení štěpu dochází mezi 7. - 14. dnem po jeho převodu. V první fázi je riziko selhání přihojení nebo rejekce štěpu. Pokud dojde k přihojení štěpu, trvá riziko rozvoje reakce štěpu proti hostiteli, hlavně u alogenní transplantace. Buňky které jsou obsaženy ve štěpu dárce a jsou odpovědné za imunitu, mohou po transplantaci rozpoznat antigeny na buňkách příjemce jako cizí a vyvolat proti nim imunitní reakci. Klinické projevy této reakce se nazývají nemoc štěpu proti hostiteli (GVHD). Rozlišujeme reakci akutní a chronickou. Akutní nemoc štěpu proti hostiteli se objevuje již za 10 dní, průměrně 30 dní po transplantaci. Tato reakce může postihnout 30 - 50 % příjemců histokompatibilní sourozenské dřeně a téměř všechny příjemce po nepřibuzenecké transplantaci. Výskyt závisí na počtu T-buněk ve štěpu, alosenzibilizaci dárce, věku nemocného, druhu přípravného režimu a na použitých metodách prevence vzniku GVHD. Projevy nemoci jsou horečka, průjmy, zvýšené jaterní testy, kožní změny, plicní komplikace (nebakteriální záněty plic), katarakta, paradontóza, poškození gonád, porucha funkce štítné žlázy, retardace růstu u dětí, druhotná nádorová onemocnění. Nejčastěji se k léčbě akutní GVHD používají imunosupresivní látky, které se používají i k profylaxi vzniku nemoci.

Chronická reakce štěpu proti hostiteli je významnou příčinou pozdní morbidity a mortality po alogenní TKD. Tato komplikace se může vyskytnout u 30 - 60% nemocných a bez léčby přežívá jen asi 18 % postižených. Mezi klinické projevy patří xerostomie (oschlé sliznice), dermatóza, chronická hepatitida, postižení zažívacího traktu. Původně byla tato nemoc definována jako syndrom, který se objevuje 3 měsíce po transplantaci přímo z akutní GVHD nebo po přechodném bezpříznakovém období či bez předchozí akutní GVHD. Riziko vzniku chronické nemoci štěpu proti hostiteli je zvláště velké u pacientů, kteří nemají zcela identického dárce, mají vyšší věk či byli postiženi akutní GVHD. Také jsou náchylnější nemocní, kteří mají cytomegalovirovou infekci nebo jejichž dárce má protilátky proti cytomegalovirové infekci. Léčba chronické GVHD spočívá v aplikaci imunosupresiv a podpůrné léčby, včetně kožních projevů.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

4. CELOTĚLOVÉ OZÁŘENÍ VE FNHK

Jak bylo uvedeno výše, ve FN HK se pro TBI používá technika „sweeping beam“ neboli kyvadlová terapie. Při této technice leží pacient ve speciálním lůžku, které má tvar kolébky. Na lůžku je položená matrace, na které je čistá látková podložka. Lůžko musí být umístěno pod gantry urychlovače, stejně jako tomu bylo při přípravě na TBI. Velikost užívaného pole je ve Fakultní nemocnici vždy stejná a tj. 20,8 x 39,8 cm. Úhel kyvu je vždy spočítán dle výšky pacienta, ale nejčastěji se velikost jednoho kyvu pohybuje mezi 120° - 130°. To znamená, že start kyvu se často pohybuje mezi 65° - 70° a stop kyvu je nejčastěji mezi 290° - 300°. Sklon gantry pro snímkování plic a nastavení vykrývacích bloků se pohybuje kole 28° - 30° a bývá stejný při poloze AP i PA. Vzdálenost ohnisko - kůže v místě referenčního bodu (průsečík spojnice vrcholů lopat kosti kyčelní a střední čáry na břicho) je okolo 200 cm.

Standardním frakcionačním režimem pro TBI v myeloablativním režimu je 12 Gy v 8 frakcích po 1,5 Gy ve 4 dnech, kdy je pacient ozařován vždy ráno v 7,00 a odpoledne v 15,00 hodin. Nemyeloablativní režimy jsou užívány méně často v dávkách 1 x 2 Gy nebo 2 x 2 Gy. Při těchto nižších dávkách není potřeba připravovat vykrývací bloky pro plíce a příprava i vlastní ozařování je tak jednodušší. Dávka 1,5 Gy na frakci obvykle odpovídá 3 kyvům s ozařováním v supinační poloze a 3 kyvům v poloze pronační. Dávka 2 Gy na frakci pak odpovídá obvykle 4 kyvům v supinační poloze a 4 kyvům v poloze pronační

Během radioterapie je pacient kryt gelovými čtverci nebo plexisklovým krytím jako bolusy, jejichž smysl je v odstranění efektu šetření kůže, aby předepsaná dávka byla i na povrchu těla. Plicní tkáň je při ablativním režimu v dávce 12 Gy vykrývána polopropustnými bloky z Woodova kovu, aby došlo ke snížení dávky v oblasti plic na 8 - 9 Gy.

Vlastní ozáření je prováděno lineárním urychlovačem Clinac 2100 s energií fotonů 6 MV. Příkon urychlovače je obvykle 160MU/min a počet MU na kyv je spočítána přibližně na 550 – 650 jednotek.

5. PŘÍPRAVA PACIENTA K CELOTĚLOVÉMU OZÁŘENÍ

Lékařem indikujícím celotělové ozáření je pacientův ošetřující hematolog, který v rámci léčby hematologické malignity vybírá nejvhodnější přípravný režim před transplantací kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk. Lékařem potvrzujícím indikaci hematologa je radiační onkolog. Ten je povinen projít veškerou dokumentací se kterou je pacient k ozařování doporučen, odebrat pacientovu anamnézu, vyšetřit pacienta a vysvětlit mu celý postup léčby. Následně i nechat pacienta podepsat informované souhlasy s léčbou.

Vlastní plánování pak spočívá v několika krocích. V první fázi je pacient položen na záda do speciálního prohnutého lůžka na ozařovně do polohy, ve které bude ozařován. V této poloze je určen úhel ve kterém bude prováděno snímkování plic pomocí megavoltážního záření lineárního urychlovače aby bylo možné vyrobit speciální vykrývací bloky. Před provedením tohoto snímku označíme levou stranu pacienta olověnou značkou, aby následně nemohlo dojít k stranové záměně. Po ozáření tohoto snímku je nutné aby film z kazety byl vyvolán pomocí vyvolávacího automatu. Je-li snímek v pořádku, pak personál zakreslí speciální barvou tento úhel jako křížek na pacienta a následně probíhá další plánování. Je-li snímek špatný, je nutné snímkování opakovat.

V další fázi fyzik změří vzdálenost ohnisko kůže v referenčním bodě a ohnisko podložka. Z těchto údajů může i dopočítat předozadní vzdálenost v místě referenčního bodu. Tento údaj je důležitý pro výpočet monitorovacích jednotek vlastního ozáření. Následně fyzik změří při standardní velikosti pole úhel kyvu, který je pro ozařování potřeba. U pacientů menší postavy je tento úhle menší a naopak vyšších pacientů musí být větší. Po ukončení těchto měření v poloze na zádech jsou všechny procedury provedeny identicky i v poloze na břicho, včetně snímkování a zakreslení.

V další fázi probíhá plánování bez pacienta. Radiační onkolog na připravené snímky hrudníku v příslušné poloze zakreslí vykrývací polopropustné bloky, podle kterých je vyškolený radiologický asistent připraví. Při obvyklé tloušťce bloků asi 1,5 cm dochází k snížení dávky asi o 1/3. Pokud je vyžadována nižší dávka na plíce, je nutné vylít bloky silnější. Tyto bloky pak musí být ještě jednou před vlastním zahájením ozáření zkontrolovány, aby byl čas a prostor pro jejich eventuální opravu.

Mezitím lékařský fyzik připravuje ozařovací plán. Na základě předozadního rozměru v referenčním bodě, vzdálenosti ohnisko kůže v referenčním bodě a požadovaném úhlu kyvu

dopočítá rychlost kyvu i počet monitorovacích jednotek s ohledem na určený dávkový příkon ozařovače.



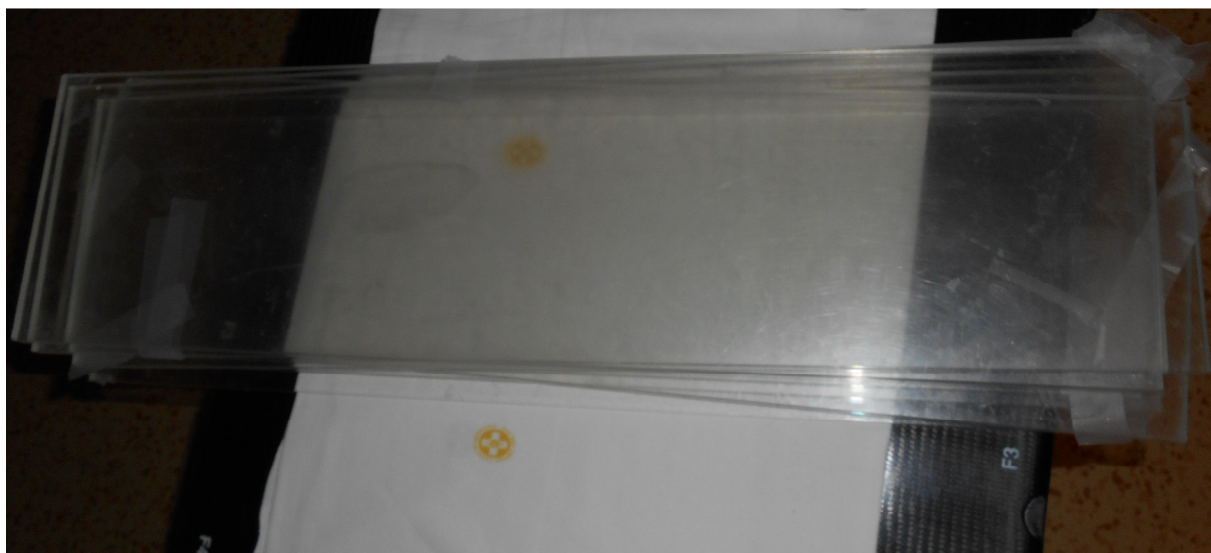
Obrázek 1 – Speciální lůžko, připravené k ozáření pod gántry urychlovače
(gántry má již nastavený zvolený úhel)



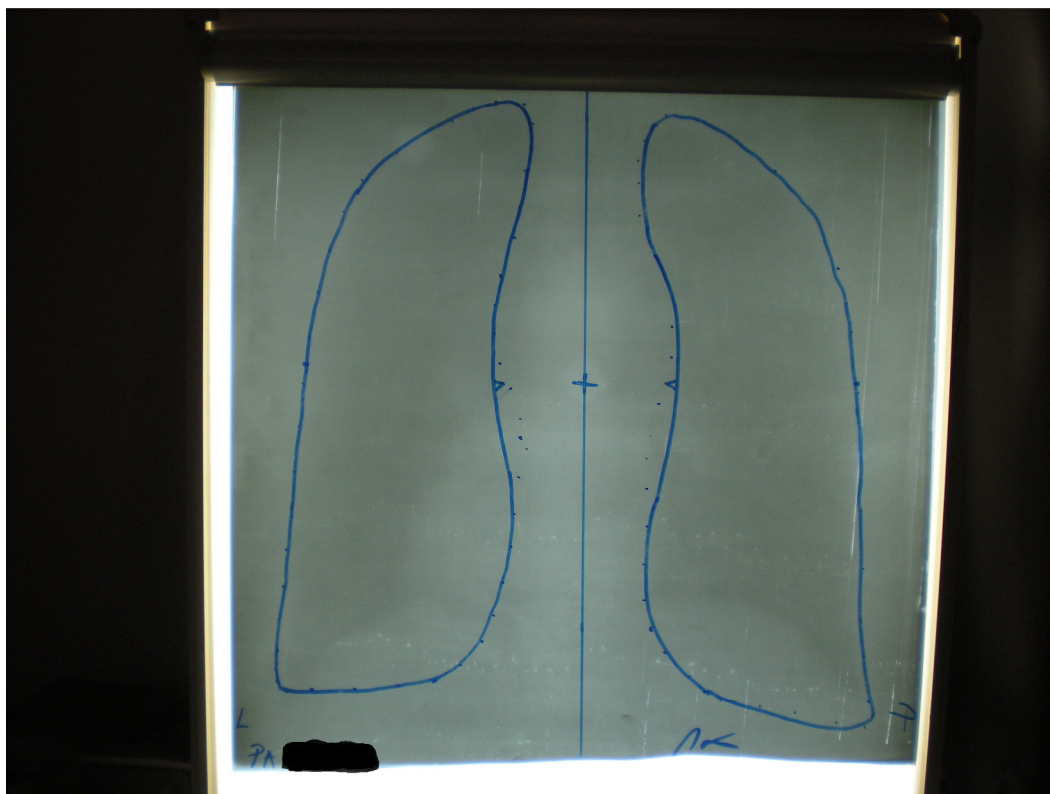
Obrázek 2 – Prostor pod lůžkem na vložení kazety (po zasunutí kazety je možné snímkovat)



Obrázek 3 – Bolusy



Obrázek 4 – Plexisklo, které bude pokládáno na pacienta



Obrázek 5 – Snímek plic – zakreslen pro přípravu bloků



Obrázek 6 – Snímek – kontrola bloků



Obrázek 7 – Pacient těsně před ozářením – vše je připraveno



Obrázek 8 – Celotělové ozáření

6. DOZIMETRIE TBI

Fakultní nemocnice Hradec Králové používá standardně pro dozimetrické hodnocení celotělového ozáření lithiumfluoridové termoluminiscenční dozimetry (TLD), které se před každou frakcí přilepí na 16 přesně definovaných bodů na těle pacienta (viz tabulka 1). TLD se vždy přilepí před ozářením každé frakce a odlepují se až po dokončení ozáření z obou stran. Do každého bodu se dají dva dozimetry, aby se snížilo riziko chyby v měření. Při vyhodnocení se používá průměrná hodnota výsledku obou dozimetrů a tato hodnota se porovnává s hodnotou naměřenou za standardních podmínek na referenčních dozimetrech (kalibrace).

16 referenčních bodů	
1.	Lebka - uprostřed čela
2.	Krk - v místě hrtanu
3.	Horní část plic - těsně pod středem klíční kosti
4.	Mediastinum - ve střední čáře, 4cm pod jugulární jamkou
5.	Dolní část plic - v medioklavikulární čáře na úrovni dolního konce kosti prsní
6.	Břicho - ve střední čáře v polovině vzdálenosti mezi dolním koncem kosti prsní a hřebenem kosti kyčelní
7.	Pánev - nad spina ilica anterior superior
8.	Močový měchýř - ve střední čáře těsně pod symfýzou
9.	Vaječníky - ve středu mezi dozimetry na pánvi a na močovém měchýři
10.	Stehno - uprostřed mezi kloubem kyčelním a kolenem
11.	Koleno - na čéšce
12.	Hlezno - na přední straně mezi oběma kotníky
13.	Játra - v medioklavikulární čáře na okraji žeber
14.	Parotidy - na žláze v úrovni tragu
15.	Oči - na zavřené víčko
16.	Pod plicní blok

Tabulka 1 – Referenční body



Obrázek 9 – Příklad na vyhodnocení dozimetrů – Harshaw QS 3500



Obrázek 10 – TLD dozimetry vytažené z vyhodnocovacího přístroje a připravené do pícky



Obrázek 11 – TLD připravené k nalepení na pacienta

7. PŘÍPRAVA BLOKŮ NA SNÍŽENÍ DÁVKY ZÁŘENÍ V OBLASTI PLIC

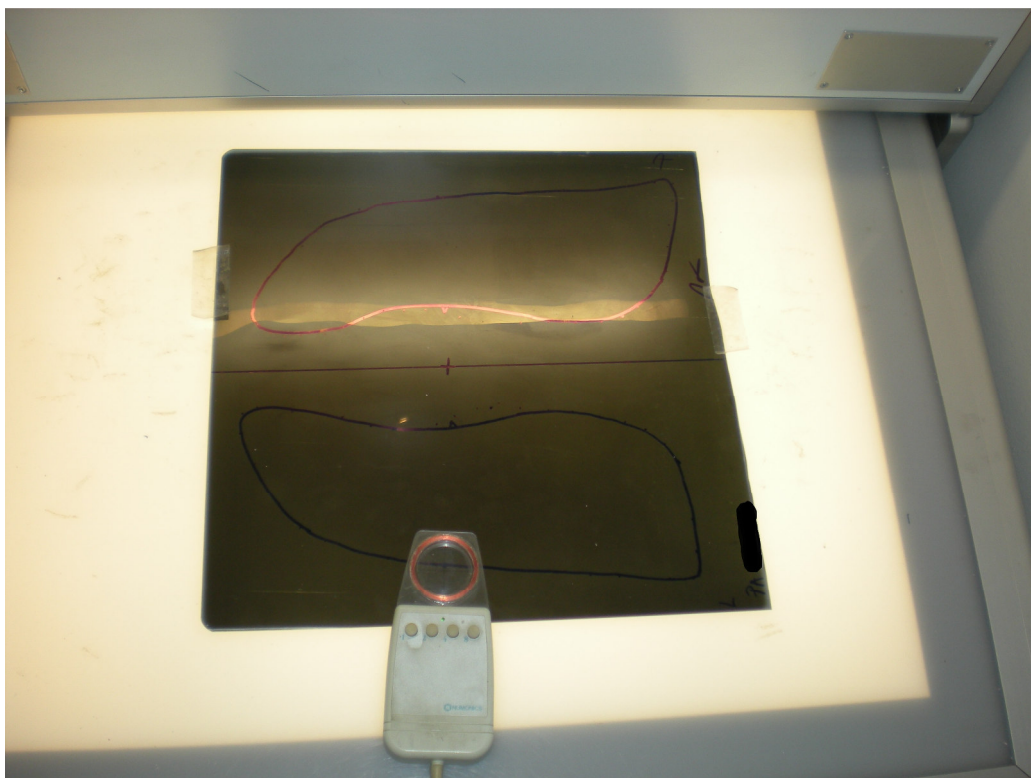
Výroba plicních bloků je v kompetenci radiologického asistenta. Avšak k přípravě je zapotřebí zakreslený snímek plic pacienta, jehož zpracování je v kompetenci radiačního onkologa (viz výše). Snímek je za pomoci digitizéru přenesen do řezačky bloků. Ta pak pomocí dalších vložených dat z vyvolaného plánovacího snímku vytvoří obraz plic, který je následně vyřezán nažhaveným odporovým drátem do speciálního polystyrenu o velikosti 12cm x 12cm x 3cm. Používaný polystyrén musí mít dobré tepelné vlastnosti, aby nezačal měknout při vlévání slitiny. Tento polystyrén pak slouží jako forma pro vylévání bloku. Z vnitřní strany formy se zakreslí výška bloku a některá místa polystyrenu se ošetří tak, aby slitina při vlévání neunikala. Forma je umístěna a upevněna na odlévací rastr. Poté dochází k samotnému odlévání bloků. Slitina s názvem „Woodův kov“ jejíž složení je z největší části zastoupeno bizmutem, o trochu méně olovem a ve stejném poměru kadmiem a cínem, má teplotu tání mezi 120°C - 125 °C. Proto nastavíme na tavící peci teplotu 125°C a slitina po určité době zkapalní. Do formy je nalito tolik kovu, aby se dostal do předepsané výšky (obvykle při TBI 1,5 cm). Poté se nechají bloky vychladnout. Když jsou bloky chladné, vytlačí se z formy a následně se jejich hrany opracují pilníkem. Na 1cm tlusté plexisklo se vyznačí body pro správnou orientaci. Bloky jsou pak znovu vtlačeny do forem, aby se dobře uchytávaly (lepily) na již zmíněný plast. Ten musí být následně popsán jménem pacienta a orientací polohy (AP, PA).



Obrázek 12 – Woodův kov v pevném stavu, před tavením



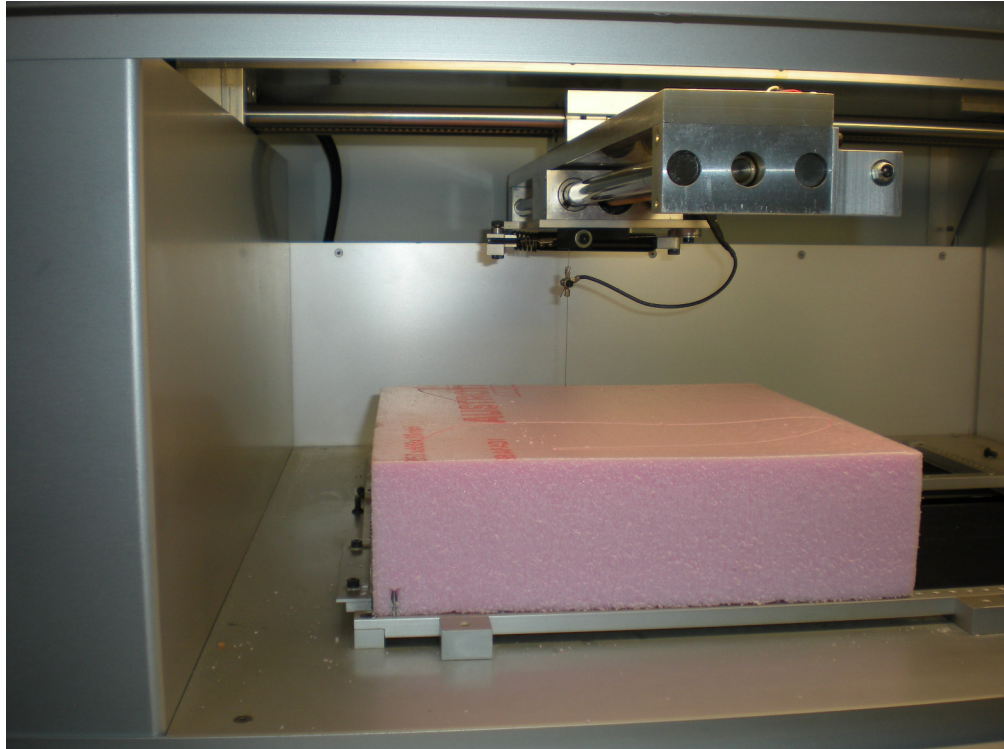
Obrázek 13 – Woodův kov při tavení (v kapalném stavu)



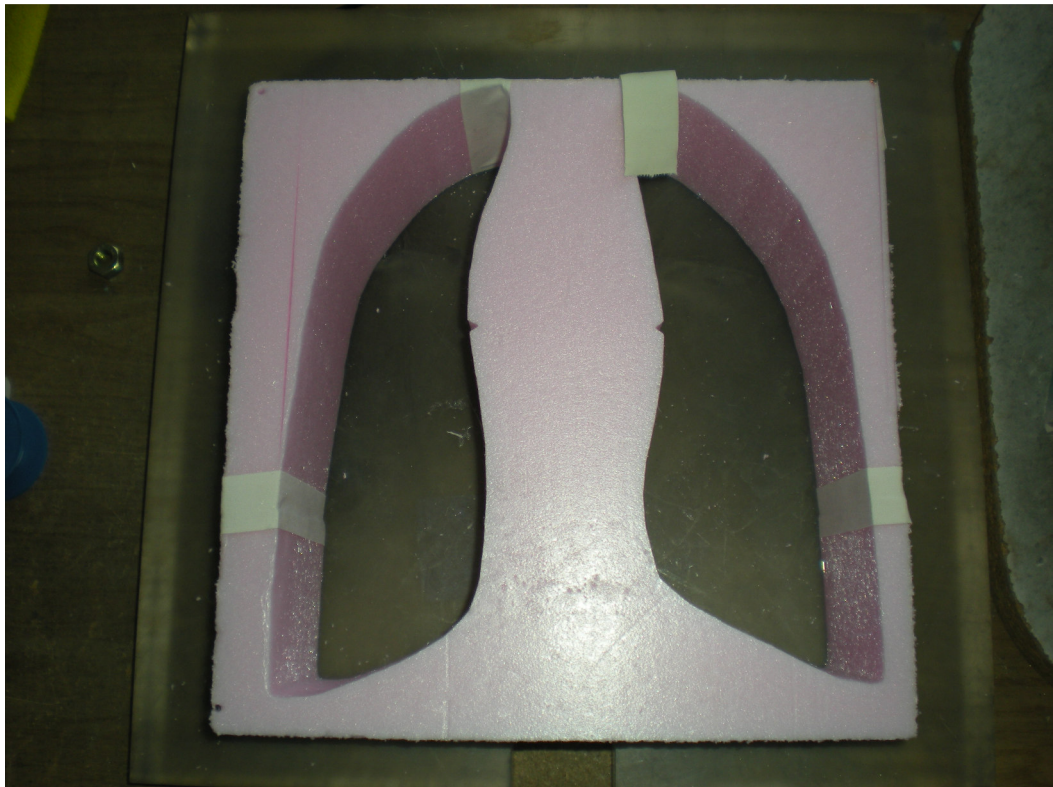
Obrázek 14 – Přenos snímku za pomoci digitalizmu



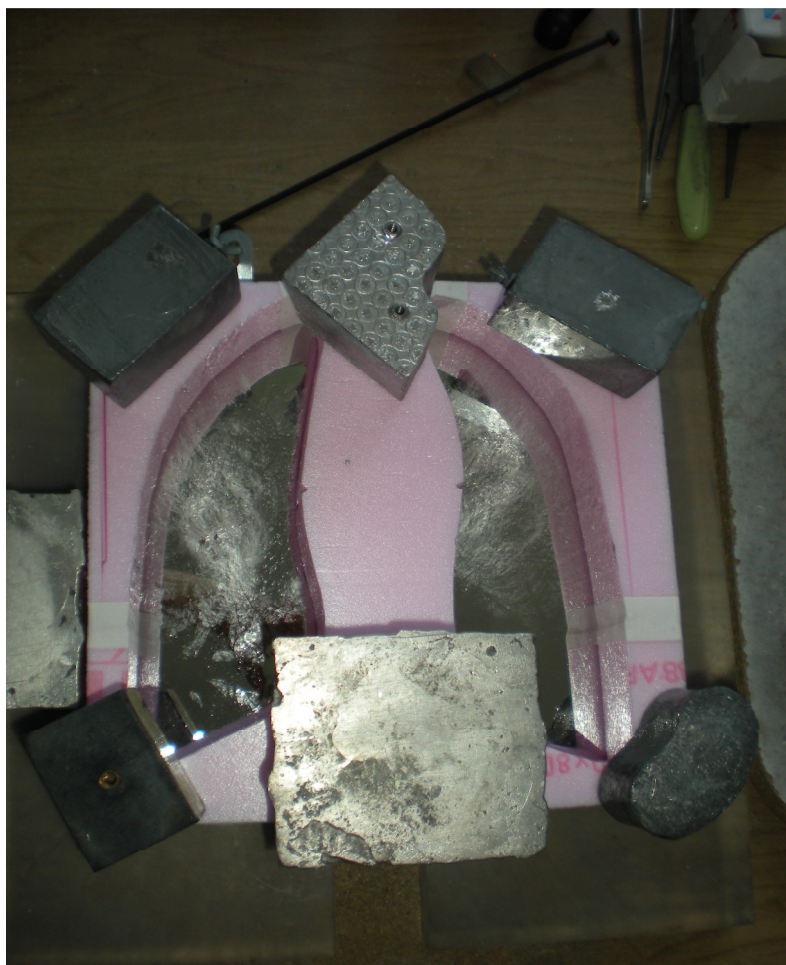
Obrázek 15 – Přenesená data do počítače řídicí řezačku bloků



Obrázek 16 – Vyřezávání polystyrénové formy



Obrázek 17 – Forma plně připravena k vylití slitiny



Obrázek 18 – Právě vylitý blok



Obrázek 19 – Vytlačené hotové bloky



Obrázek 20 – Připravené bloky i s popisky

8. HODNOCENÍ DÁVEK IN - VIVO

Před každým ozářením (tj. 2x denně) musíme kalibrovat 9 dozimetrů. Vždy kalibrujeme skupinku 3 dozimetrů určitou dávkou. K měření se používají TL dozimetry, které mají výhody - velmi malé rozměry, lze je opakovaně použít, uchovávají informaci o expozici poměrně dlouho dobu a odezva není závislá na expoziční rychlosti.

Kalibraci provádí radiologický fyzik. Ten vloží 3 dozimetry na speciální desku a dalšími deskami o celkové výšce 5 cm dozimetry přiklopí. Ozáří je dávkou 1 Gy, což odpovídá 100 MU jednotek. Potom dozimetry vymění za další tři, které ozáří dávkou 1,5 Gy, tedy 150 MU jednotek. A to samé provede i s poslední skupinkou dozimetrů, které ozáří dávkou 2 Gy, tedy 200 MU jednotek. Všechny jsou zářeny energií 6 MV. Vzhledem k možným rozdílům termoluminiscence po ozáření přesné dávky podle řady dalších faktorů je nutné provést kalibraci před hodnocením sady dozimetrů z každé frakce ozáření. Dozimetry se nazařují za naprosto stejných podmínek těsně před nebo těsně po ozáření příslušné frakce. Příklad kalibrace TL dozimetrů je v tabulce 2.

K ozáření TLD je standardně používáno pole 10 cm x 10 cm, SSD vzdálenost 100 cm a sklon gántry 0°. Standardní odchylka změřené odezvy nesmí být vyšší než 2 %, aby chyby při vyhodnocování dávky byly co nejmenší. Dozimetry jsou vyhodnoceny za 30 minut po jejich kalibraci na přístroji Harshaw QS 3500, který musí být spuštěn 2 hodiny před použitím aby došlo k ustálení proudu na fotonásobiči. Před vložením TLD do přístroje je nutné změřit odezvu světelného zdroje tak, že se měří s plně otevřenou zásuvkou (3x) a poté se změní pozadí fotonásobiče s polootevřenou zásuvkou (zase 3x). Po změření všech kalibračních dozimetrů se z každé skupiny vytvoří průměr (z naměřených hodnot) a z těchto tří hodnot je vytvořena kalibrační křivka.

Podobný postup čeká všech 32 dozimetrů z referenčních míst. Na každé referenční místo jsou nalepeny 2 TL dozimetry, které jsou společně uloženy v jedné polyethylenové kapse.

Dozimetry se na referenční místa lepí před ozáření a jsou na pacientovi po dobu celé frakce tj. po dobu 8 kvů. Po ozáření jsou z pacienta sundány a musí být opět vyhodnoceny radiologickým fyzikem na přístroji Harshaw QS 3500. Vyhodnocení probíhá tak, že dozimetry jsou postupně po jednom vkládány do přístroje a jsou pomalu, lineárně zahřívány. Rychlost ohřevu je 10° C/ sekundu. Nejprve se ohřejí na 140° C na dobu 10 sekund, po tomto čase opět začne teplota lineárně stoupat až na 240° C, kde se teplota na 16 sekund zastaví.

Následně je dozimetr opět pomalu zchlazován. S dozimetry se musí pracovat opatrně, protože pokud bychom ohřátí urychlili, nebo by byly položeny do rozpáleného přístroje, ztratily by se elektrony, které se při ozáření zachytily. Tím by byl znehodnocen výsledek.

Všechny údaje, jak kalibrační, tak z dozimetrů na referenčních místech jsou vyhodnoceny přístrojem v jednotkách nC. Musí tedy být přepočítány na Gy a zaznamenány. Fyzici tyto hodnoty zapisují do programu Excel, kde probíhá přepočítání z nC na Gy a mají tak přehled, zda nebyla průměrná dávka na frakci překročena, nebo jestli na některých místech není dávka příliš nízká. Vyhodnocení musí být provedeno před začátkem další frakce daného dne aby se případně mohla dávka na celé tělo upravit, či aby mohli být určitá místa podložena. Veškeré neshody týkající se in-vivo dozimetrie řeší radiologický fyzik.

1.frakce

	1	1,5	2
	160,3	280,2	391,6
	170,9	232,2	387,1
	179	295,1	389,7
		314,8	
průměr	170,06667	280,575	389,46667

2.frakce

	1	1,5	2
	217,1	374,4	437,4
	199,9	299,7	469,3
	248,1	317,3	492,6
průměr	221,7	330,46667	466,43333

Tabulka 2 - Ukázka naměřených nC při kalibraci

I přesto, že parametry pro kalibraci zůstávají stejné, pokaždé skupina dozimetrů získá při kalibraci jinou průměrnou hodnotu podle aktuálních podmínek. Proto se kalibrace provádí před hodnocením sady dozimetrů po každé frakci.

dozimetr / Gy	FRAKCE 1	FRAKCE 2	FRAKCE 3	FRAKCE 4	FRAKCE 5
Lebka	1,54	1,41	1,61	1,34	1,47
Krk	1,75	1,28	1,50	1,47	1,52
Plíce horní	1,37	1,26	1,27	1,42	1,30
Mediastinum	1,69	1,28	1,58	1,71	1,50
Plíce dolní	1,76	1,24	1,60	1,49	1,53
Břicho	1,66	1,28	1,62	1,51	1,53
Pánev	1,68	1,33	1,60	1,32	1,68
Moč. měchýř	1,67	1,43	1,74	1,65	1,56
Vaječníky					
Stehna	1,61	1,38	1,74	1,41	1,56
Kolena	1,64	1,24	1,68	1,32	1,72
Hlezna	1,56	1,18	1,47	1,29	1,51
Játra	1,71	1,21	1,61	1,52	1,57
Parotidy	1,56	1,44	1,61	1,57	1,54
Oči	1,54	1,19	1,59	1,35	1,45
Pod bloky	1,05	0,80	1,13	0,92	1,07
PRŮMĚR D/Gy	1,62	1,30	1,59	1,46	1,53

Tabulka 3 - Jednotlivé dávky v Gy na daných referenčních místech

V příložené tabulce 3 můžeme vidět jaké byly dávky na určitá referenční místa při jednotlivých frakcích. Průměrná dávka vypočítaná z jednotlivých míst se musí blížit předepsané dávce (např. 1,5 Gy). Pokud je větší rozdíl pouze v jednom bodě a při jedné frakci, může být problém v samotném použitém dozimetru. Pokud je větší rozdíl opakovaně v jednom bodě, může být příčina způsobená ozařovacími podmínkami. Může dojít např. k situaci, kdy bod na játra je částečně překryt plicními bloky. Nízká dávka v oblasti končetin nebo hlavy může být způsobena příliš velkou vzdáleností od zdroje v poloze na zádech i na břiše. Řešením je pak podložení těchto částí těla aby se přiblížila ke zdroji záření. Pokud dochází k rozdílům ve všech dozimetrech pouze při jedné frakci, může být problém v kalibrační křivce. Pokud však dochází k rozdílu ve všech dozimetrech opakovaně, pak je na místě provést korekci dávky zvýšením či snížením MU na jednotlivý kv.

Ve sloupci „frakce1“ v tabulce 3 můžeme vidět, že průměrná hodnota překročila danou velikost, tedy 1,5 Gy a proto před další frakcí muselo dojít ke korekci ve smyslu snížení dávky, tudíž snížení počtu MU. V následujícím sloupečku můžeme vidět, že průměrná hodnota byla o něco nižší, proto muselo opět dojít ke korekci, tentokrát ke zvýšení dávky. Jak je vidět na tomto příkladu, TBI by se bez pravidelné dozimetrie neobešlo. Celková dávka by bez této kontroly byla vyšší nebo nižší než je zapotřebí.

9. DISKUZE

Léčebné možnosti v onkohematologii, přípravné režimy před transplantací kostní dřeně a progenitorových kmenových buněk i samotné celotělové ozáření se v průběhu času vyvíjí. Dnešní praxe ukazuje pokrok v ochraně pacienta. Standardní dávkou ablativního režimu TBI je 12 Gy. Jsou vytvářeny plicní bloky ke snížení dávky v oblasti plic na 8 – 9 Gy aby došlo ke snížení rizika poléčebných komplikací. Samotné celotělové ozáření je technika, která vyžaduje spolupráci mnoha pracovníků v rámci týmu zevní radioterapie. Tento tým zahrnuje lékaře - radiační onkology, lékařské fyziky a radiologické asistenty. Každý z těchto pracovníků má své úkoly a kvalita společné práce vychází z kvality práce jednotlivých členů týmu. Naopak neodhalená chyba kohokoliv z týmu může mít závažné důsledky pro pacienta.

Radiologičtí asistenti provází pacienta po celou dobu, od plánování léčby, přípravu vykrývacích bloků, provádění přípravných i kontrolních snímků plic, nastavování pacienta do ozařovací polohy, krytí těla pacienta bolusy a vlastní provádění jednotlivých frakcí. Protože celá léčba rozhoduje o budoucím pacientově životě, je povinností radiologického asistenta i ostatního personálu být pacientovi k dispozici a respektovat jeho přání, aby mohl celou léčbu absolvovat bez jakýchkoliv komplikací. Radiologický asistent musí při komunikaci s pacientem dodržovat etický kodex pracovníka ve zdravotnictví. Měl by se k lidem chovat s pochopením a empatií, protože tito lidé mají vážná onemocnění, která jim způsobují nelehkou životní situaci.

10. ZÁVĚR

Celotělové ozáření je součástí přípravných režimů před transplantací kostní dřeně nebo progenitorových kmenových buněk krve u vybraných hematologických malignit, zejména leukémií a myelodysplastického syndromu.

Celotělové ozáření lze použít v myeloablativních i nemyeloablativních režimech. Pro myeloablativní režimy je v současné době doporučována dávka 12 Gy aplikována v 3 - 4 dnech v 6 - 8 frakcích. Dávka na oblast plic je snižována na 8 - 9 Gy pomocí polopropustných bloků z těžkých kovů. Pro nemyeloablativní režimy jsou používány dávky 1 x 2 Gy nebo 2 x 2 Gy, dávka na oblast plic u těchto režimů snižována není.

V České republice se provádí TBI na čtyřech pracovištích: Ústav radiační onkologie nemocnice Bulovka, Oddělení onkologie a radioterapie FN Motol, Masarykův onkologický ústav Brno a Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové. Na všech uvedených pracovištích se používá prakticky identická technika „sweeping beam“, při které je pacient uložen ve speciální prohnuté podložce a je ozařován kyvem v poloze na zádech a následně i na břiše.

Role radiologického asistenta v rámci radiačně onkologického týmu je v celém procesu přípravy a provádění celotělového ozáření nezastupitelná.

SEZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

ADAM Zdeněk, Jiří Vorlíček et al. Hematologie pro praktické lékaře [Kniha]. - Praha : Galén, 2007. - 1. vyd.. - 978-80-7262-453-9.

BINAROVÁ Andrea Radioterapie [Kniha]. - Ostrava : Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2012. - 1. vyd. - 978-80-7368-701-4.

DOBBS Jane, Ann Barrett, Daniel Ash Praktické plánování radioterapie [Kniha] / překl. Vondrášková Jazyková redakce Eva. - Praha : Anomal, 1992. - 2. vyd.. - 80-900235-8-4.

SLOVÁČEK Ladislav, Ladislav Jebavý Transplantace krvetvorných buněk a kvalita života [Kniha]. - Hradec Králové : Nucleus HK, 2007. - 1. vyd.. - 978-80-87009-28-4.

ŠLAMPA Pavel, Jíří Petera et al. Radiační onkologie [Kniha]. - Praha : Galén, 2007. - 1.vyd.. - 978-80-7262-469-0.

VAŇÁSEK Jaroslav, Jan Starý, Petr Kavan, Jaroslav Vaňásek jr. Transplantace kostní dřeně [Kniha]. - Praha : Galén, 1996. - 1. vyd.. - 80-85824-35-3.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

ADAM Zdeněk, Jiří Vorlíček et al. Hematologie II - Přehled maligních hematologických nemocí [Kniha]. - Praha : Grada Publishing, 2001. - 1. vyd.. - 80-247-0116-2.

ADAM Zdeněk, Jiří Vorlíček et al. Hematologie pro praktické lékaře [Kniha]. - Praha : Galén, 2007. - 1. vyd.. - 978-80-7262-453-9.

BINAROVÁ Andrea Radioterapie [Kniha]. - Ostrava : Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2012. - 1. vyd. - 978-80-7368-701-4.

DOBBS Jane, Ann Barrett, Daniel Ash Praktické plánování radioterapie [Kniha] / překl. Vondrášková Jazyková redakce Eva. - Praha : Anomal, 1992. - 2. vyd.. - 80-900235-8-4.

FREITINGER Skalická Zuzana, Halaška Jiří et al. Akutní nemoc z ozáření [Online] // Radiobiologie. - 19. Duben 2014. - <http://fbmi.sirdik.org/>.

KUNA Pavel, Leoš Navrátil et al. Klinická radiobiologie [Kniha]. - Praha : MANUS, 2005. - 1. vydání. - 80-86571-09-2.

PENKA Miroslav, Eva Tesařová a kolektivum Hematologie a transfuzní lékařství I [Kniha]. - Praha : Grada Publishing, 2012. - stránky 15-29.

SELIGER Václav, Richard Vinařický, Zdeněk Trefný Fyziologie člověka pro fakulty tělesné výchovy a sportu [Kniha]. - Praha : Státní pedagogické nakladatelství Praha, 1983. - 1. vyd. : stránky 26-48. - 14-612-83.

SLOVÁČEK Ladislav, Ladislav Jebavý Transplantace krvetvorných buněk a kvalita života [Kniha]. - Hradec Králové : Nucleus HK, 2007. - 1. vyd.. - 978-80-87009-28-4.

ŠLAMPA Pavel, Jíří Petera et al. Radiační onkologie [Kniha]. - Praha : Galén, 2007. - 1. vyd.. - 978-80-7262-469-0.

TROJAN Stanislav et al. Fyziologie - Učebnice pro lékařské fakulty [Kniha]. - Praha : Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1987. - 1. vyd. : stránky 65-123. - 08-027-87.

VAŇÁSEK Jaroslav, Jan Starý, Petr Kavan, Jaroslav Vaňásek jr. Transplantace kostní dřeně [Kniha]. - Praha : Galén, 1996. - 1. vyd.. - 80-85824-35-3.

ZÁMEČNÍK Jiří Radioterapie - Učebnice pro zdravotnické školy [Kniha]. - Praha : Avicenum, 1990. - 2. vyd.. - 80-201-0051-2.