

Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik

Very Late Effects of Radiotherapy – Limiting Factor of Current Radiotherapy Techniques

Kubeš J.^{1,2}, Vítek P.^{1,2}, Dědečková K.¹, Ondrová B.¹

¹ Proton Therapy Center Czech s. r. o., Praha

² 1. LF UK v Praze

Souhrn

Východiska: Velmi pozdní následky radioterapie vznikají s odstupem desítek let po ozáření. Jejich vznik je indukován nízkými dávkami ionizujícího záření (již od 4 Gy/ozářovací sérii) a jejich klinické projevy je obtížné odlišit od onemocnění vzniklých u jedinců, kteří léčeni zářením nebyli. Dlouhý časový odstup od ozáření komplikuje určení kauzální souvislosti mezi ozářováním a nežádoucím účinkem. Tyto nežádoucí účinky často nejen snižují kvalitu života nemocných, ale vedou i k předčasně morbiditě i mortalitě a představují značné náklady pro zdravotnické a sociální systémy. **Cíl:** Článek shrnuje poznatky o nejčastějších velmi pozdních následcích radioterapie, mezi které patří zejména kardiotoxicita, CNS toxicita, pneumotoxicita, renální toxicita a sekundární malignity. Diagnózami, u kterých je tato problematika nejvíce akcentována, jsou nádory v dětském věku, maligní lymfomy, nádory varlat, nádory CNS. Obecně platí, že riziko vzniku velmi pozdních následků radioterapie (RT) musí být zvažováno u všech nemocných, kteří jsou ozářováni v relativně nízkém věku a mají vysokou šanci na dlouhodobé přežívání. Riziko velmi pozdních následků RT je také jedním ze zásadních faktorů pro limitované užívání RT v léčbě nezhoubných lézí, kdy je předpokládána dlouhá doba života pacienta, ať se jedná např. o benigní nádory (glomus tumory, neurofibromy, desmoid, hemangiomy), nebo o jiné nezhoubné léze (arterio-venózní malformace). Jedinou v současnosti známou prevencí těchto velmi pozdních nežádoucích účinků je minimalizace dávek na kritické struktury na co možná nejnížší dosažitelnou míru.

Klíčová slova

radioterapie – nežádoucí účinky – kardiotoxicita – neurotoxicita

Summary

Background: Very late effects of radiotherapy occur within decades after the initial exposure. Their development is induced by low doses of ionizing radiation (from 4 Gy per radiation series) and their clinical manifestations are difficult to distinguish from other independent diseases diagnosed in individuals not formerly treated with radiation. A long time period from the exposure confounds any causal relationships between radiation and adverse events. Still, these side effects not only reduce the patients' quality of life but also lead to an early morbidity and mortality, hence generating significant costs in health-care and social systems. **Purpose:** This article summarizes findings about the most common very late consequences of radiotherapy, which include cardiotoxicity, CNS toxicity, pneumotoxicity, renal toxicity and secondary malignancies. This issue is crucial in the group of children cancer patients, malignant lymphomas, testicular tumors and CNS tumors. Generally, the risk of very late effects of radiotherapy (RT) should be considered in all patients irradiated at a relatively early age with a high chance of long/term survival. The risk of very late effects of RT is also one of the key limiting factors in the use of RT in the treatment of patients with benign lesions with long-term survival expectation, e. g. in patients with glomus tumors, neurofibromas, desmoid tumors or hemangiomas or other benign lesions (arterio-venous malformations). Currently, the only known prevention of these very late adverse effects is to minimize the dose to critical structures to the lowest achievable level.

Key words

radiotherapy – adverse effect – heart disease – brain injury

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.

Proton Therapy Center Czech s. r. o.

Budínova 2437/1a

180 00 Praha 8

e-mail: jiri.kubes@ptc.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 2. 2014

Přijato/Accepted: 5. 3. 2014

Úvod

Léčba ionizujícím zářením je prakticky vždy spojena s nežádoucími účinky, které přicházejí časně (akutní následky – během léčby a do tří měsíců po jejím ukončení), s výraznějším odstupem (pozdní – v horizontu měsíců až let) a za velmi dlouhou dobu (velmi pozdní následky – v horizontu desítek let). Akutní následky jsou známy velmi dobře, umíme je předvídat i léčit a v současnosti nepředstavují v radiační onkologii zásadní problém. Pozdní následky jsou též poměrně silně ukotveny v povědomí aplikujících odborníků, umíme odhadovat jejich pravděpodobnosti, ale obvykle nejsme schopni je po jejich vzniku léčit. Limitujeme pouze pravděpodobnost jejich vzniku, obvykle v kontextu relativně krátké doby po ukončení terapie (pět let). Velmi pozdní následky jsou brány mnohem méně v úvahu, zejména proto, že časový odstup desítek let mezi příčinou a následkem je mimo časový horizont osobní zkušenosti aplikujícího lékaře. Přitom se u řady nemocných jedná o život ohrožující stavy, které zkracují přežití onkologicky nemocných a představují značné náklady pro zdravotnické systémy. V dřívějších dobách nebyla tato problematika příliš aktuální, protože dlouhodobě přežívajících po onkologické léčbě bylo poměrně malé procento. S dosaženým pokrokem v onkologické léčbě celkově je tento problém čím dál významnější.

Pro analýzu velmi pozdních následků radioterapie je třeba se zaměřit na nemocné, u kterých byla radioterapie aplikována v relativně mladém věku a pro onemocnění, která mají relativně dobrou prognózu. Doba sledování nemocných musí být dostatečně dlouhá, tj. více než 10 let. Sledovanými velmi pozdními nežádoucími účinky jsou sekundární malignity a orgánové dysfunkce, zejména poruchy kognitivních funkcí, dysfunkce štítné žlázy, kardiomyopatie a ischemická choroba srdeční (ICHS), plicní fibróza a nefropatie. Diagnózy, na které je třeba se zaměřit, jsou pediatrické malignity obecně, maligní lymfomy, nádory varlat (zejména seminomy), nádory prsu u mladších žen a mozkové nádory.

Kardiotoxicita

Onemocnění srdce indukované ozařováním (radiation induced heart disease – RIHD) je jedním z nejzávažnějších a nejlépe doložených velmi pozdních následků radioterapie. V kombinaci s moderními léčivými, jako jsou antracykliny či některé biologické přípravky, může v budoucnu vést k významným problémům u vyléčených onkologických nemocných. RIHD se manifestuje jako akcelerovaná ateroskleróza srdečních tepen, perikardiální a myokardiální fibróza, poruchy vedení rytmu a postižení srdečních chlopní. Postižení má progresivní charakter a je prokázána závislost na dávce a objemu. Patofyziologie RIHD je zatím nejasná a hlavní role se přičítá dysfunkci endotelu s následným profibrotickým a prozánětlivým stavem [1], který po akutní fázi predisponuje cévy k ateroskleróze a stenózám. Patologie kardiovaskulárního postižení je prokazatelná až za mnoho let po radioterapii. Většina problémů je způsobena progresí koronární aterosklerózy, a to i za absence jiných rizikových faktorů. Patologickým nálezem je hyperplazie intimy a depozita kolagenu v cévní stěně. Jev není omezen pouze na koronární tepny. Tyto nálezy jsou patrné např. v karotidách po proběhlé radioterapii [2]. Depozita kolagenu jsou pozorována též v srdečních chlopních a jsou důvodem těžkých chlopních vad [3].

Dlouhodobé sledování lidí ozářených při výbuchu atomové bomby v Japonsku ukázalo, že i aplikace nízkých dávek záření zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění [4]. Extenzivní epidemiologické studie prokázaly, že i dávky nižší než 5 Gy vedou k výraznému nárůstu morbidity i mortality na kardiovaskulární onemocnění [5].

RIHD u karcinomu prsu

Hodnocení vychází ze srovnání kardiální morbidity a mortality u žen s pravostranným a levostranným onemocněním. Dřívější práce hodnotící výsledky historických radioterapeutických technik [6] popisují 62% zvýšení kardiální mortality u žen s levostrannou radioterapií stěny hrudní či prsu. Se zlepšováním radioterapeutických technik se rozdíl vymazal – analýza publikovaná Sharonem

et al zaznamenala rozdílnou mortalitu pouze u žen léčených do roku 1970. Zajímavé je, že se mortalita začala lišit až po osmém roce sledování [7]. Na jedné straně je zřejmé, že ozáření srdce je toxické a přispívá ke kardiální morbiditě i mortalitě. Na druhé straně – moderní radioterapeutické techniky tento rozdíl eliminují. Nicméně v neselektované skupině žen se tyto rozdíly mohou stírat – bylo by nutné zjistit výsledky pro ženy léčené ve věku pod 40 let a s po-léčebným sledováním 15–20 let. Kromě toho do hry vstupují v moderní době další kardiotoxické faktory, jako jsou antracykliny a biologická terapie. Snaha o redukci dávky na srdce u mladých žen při ozařování levé stěny hrudní/prsu je častá a využívá se např. technika ozařování při zadržném dechu či protonová radioterapie.

RIHD a maligní lymfomy

Kardiotoxicita nízkých dávek záření v horizontu desítek let je dobře dokumentována v literatuře. Jedná se zejména o chlopní vady, kardiomyopatie, poruchy převodního systému a perikardiální abnormality. Jak prokázali Schellong et al [8] na souboru 1 132 nemocných léčených v dětství radioterapií pro Hodgkinův lymfom, byla pro dávku 36 Gy na mediastinum kumulativní incidence RIHD 21 %, s jasnou závislostí na aplikované dávce záření. Asymptomatická regurgitace aortální chlopně byla pozorována echokardiograficky u pacientů léčených v minulosti pro Hodgkinův lymfom radioterapií mediastina u 60 % nemocných a středně těžká až těžká vada byla prokázána u 15 % nemocných [9]. Zvýšené riziko kardiovaskulárních potíží bylo prokázáno i u dospělých nemocných. Hull et al prokázali na souboru 415 nemocných léčených pro Hodgkinův lymfom při mediánu sledování 11,2 roku 8,42násobně vyšší riziko vzniku chlopních vad [10]. Toto riziko korelovalo pouze s použitím radioterapeutické techniky dodávající vyšší dávku na srdce.

Kardiotoxicita i nízkých dávek ionizujícího záření je nesporná. V současnosti neexistuje žádná jiná možnost, jak zabránit jejímu vzniku, kromě redukce dávky na srdce v průběhu radioterapie na nej-

nižší možnou mírou, zejména u mladých nemocných s vysokou šancí na vyléčení.

Stenózy velkých cév

Stejně jako u srdečních cév je ateroskleróza indukována i v karotidách. Lam et al [11] srovnávali incidenci stenóz karotid u pacientů po radioterapii nazofaryngeálního karcinomu se srovnatelnou skupinou pacientů s nazofaryngeálním karcinomem před terapií. Zatímco před léčbou byla stenóza detekována u 21 % pacientů, po léčbě to bylo u 79 % pacientů. Stenózy velkých cév však vznikají i po nízkých dávkách radioterapie [12].

Redukce dávek na velké cévy je v současnosti při zachování cílových objemů zřejmě mimo možnosti jakékoliv radiotherapeutické techniky. Je však nutné s tímto nežádoucím účinkem počítat v poléčebném sledování a seznámit s tímto rizikem jak nemocného, tak lékaře jiných odborností.

CNS Toxicita

Vyšší pravděpodobnost cévních mozkových příhod po radioterapii CNS

V souladu s výše uvedeným poškozením cév po radioterapii bylo prokázáno 8násobné zvýšení rizika iktu u dětí, které prodělaly ozařování CNS. Medián doby výskytu iktu byl 4,6 roku při mediánu doby sledování 6,3 roku [13]. Riziko je lineárně závislé na dávce a po ozáření je kumulativní riziko 2 % a 4 % po 5, resp. 10 letech [14].

Neurokognitivní deficity

Strukturami nejvíce odpovědnými za zhoršování neurokognitivních funkcí jsou hippocampus a periventrikulární zóna. Neuronální buňky v těchto oblastech jsou schopny sebeobnovy a vznikají z nich neurony, astrocyty a oligodendrocyty [15]. Ozáření hippocampu vede ke ztrátě neuronálních kmenových buněk, které je závislé na aplikované dávce [16]. Experimentální práce na myších modelech prokázaly, že neuronální kmenové buňky jsou extrémně citlivé na velmi nízké dávky záření (menší než 2 Gy celkové dávky) [17]. S tím jsou v souladu klinická pozorování ukazující, že k poškození neurokognitivních funkcí stačí překvapivě nízké dávky záření. Gondi et al [18] prokázali, že dávka vyšší než

7,3 Gy na 40 % obou hippocampů je spojena s významným narušením kognitivních funkcí u pacientů léčených frakcionovanou radioterapií pro nízcce maligní gliomy. U dětí léčených radioterapií je pokles intelektu nejmarkantnější a nejlépe zdokumentovaný [19]. Redmond et al [20] publikovali prospektivní studii hodnotící vztah mezi dávkou radiace na oblasti mozku s výskytem neuronálních progenitorových buněk a výsledky neuropsychologického testování. Autoři prokázali statisticky významné zhoršení ve všech neuropsychologických testech s výjimkou slovní výkonnosti. Motorické schopnosti se zhoršovaly se stoupající dávkou na hippocampus, verbální schopnosti s rostoucí dávkou na mozeček a vizuální percepce se stoupající dávkou na temporální lalok.

Zhoršení neurokognitivních funkcí se netýká pouze nemocných s mozgovými nádory. Hsiao et al analyzovali zhoršení neurokognitivních funkcí u nemocných léčených pro nazofaryngeální karcinom technikou IMRT (intensity modulated radiation therapy). Významné zhoršení bylo pozorováno u 75 % nemocných, se závislostí na dávce aplikované na temporální lalok [21].

Stejně jako u kardiotoxicity platí, že neexistuje terapie těchto nežádoucích účinků. Jedinou možností je maximální redukce dávek na kritické struktury u všech diagnóz, kde předpokládáme dlouhodobé přežití. V současné době se o technikách chránících hippocampus uvažuje i u paliativní terapie [22,23] – existuje tedy široká shoda, že pokud je to bezpečně možné, mají být tyto struktury chráněny co možná nejvíce. Problémem je to, že se nejedná o jedinou citlivou strukturu v dané lokalitě a dávkové limity jsou velmi nízké a obtížně dosažitelné. Maximální šetření může být dosaženo technikami protonové radioterapie – ta se jeví jako nejvhodnější u dětí nebo mladých nemocných s dobrou prognózou, neboť obvykle redukuje dávku na kontralaterální či vzdálenější struktury na nulu. V ostatních případech je na místě – při přijatelné prognóze nemocných – některá z moderních technik fotonové léčby, jako je radioterapie na stereotaktických přístrojích nebo rotační IMRT.

Plicní toxicita

O velmi pozdní toxicitě radioterapie na plicní tkáň je toho známo velmi málo. U dětí je radioterapie na oblast plic spojena s plicní fibrózou (RR 4,3, $p = 0,001$), nutností oxygenoterapie (RR 1,8, $p < 0,001$), recidivujícími pneumoniemi (RR 2,2, $p = 0,001$) a chronickým kašlem (RR 2,0, $p < 0,001$) [24].

U pacientů s Hodgkinovým lymfomem byla popsána incidence pozdní plicní toxicity 8 % [25]. Výkonnost pacientů léčených chemoterapií a radioterapií je pět let od terapie statisticky významně nižší, patrně v důsledku kombinace kardiální toxicity a ventilační poruchy [26].

Renální toxicita

Velmi pozdní renální toxicita je popsána v několika situacích. Fossa et al popsali subklinické zhoršení renálních funkcí po léčbě germinálních nádorů. Toto zhoršení souviselo s dávkami nižšími než 20 Gy aplikovanými i na relativně malou část ledvin [27]. Chronická renální dysfunkce je popsána též u pacientů po TBI. Je poměrně jasně dokladována závislost na BED (16 Gy₂ při α/β 2,5, tj. dávka přibližně 10 Gy/5 frakcí) [28]. Rovněž epidemiologické studie populace přeživší výbuch atomové bomby prokázaly jasnou asociaci velmi nízkých dávek a chronického renálního selhávání [29]. Zde se znovu ukazuje, že i poměrně nízké dávky ionizujícího záření vedou v horizontu desítek let k orgánové dysfunkci [30]. Zajištění co nejnižších dávek je tedy vysoce žádoucí.

Sekundární malignity

Sekundární malignity jsou nejobávanějším a nejznámějším velmi pozdním následkem radioterapie. Švédská studie [31] prokázala výskyt sekundárních malignit u 6,7 % nemocných s testikulárními nádory. Výskyt byl vyšší u pacientů se seminomy a jednalo se zejména o druhotné nádory gastrointestinálního traktu a močového měchýře. Předpokládá se, že hlavní příčinou je terapie samotná, i když může existovat primárně zvýšené riziko. Jiná recentní práce hodnotila výskyt sekundárních malignit u dětí či mladistvých léčených radioterapií. U rozsáhlého souboru 7 257 jedinců a mediánu doby sledování 7,58 roku byl

výskyt sekundárních malignit u 0,5 % nemocných [32]. Hodnocení 1 524 nemocných s Hodgkinovým lymfomem ukázalo 20letou kumulativní pravděpodobnost sekundární malignity 14,9 %. Statisticky významný byl nárůst karcinomu prsu ve skupině léčené radioterapií. Nárůst jiných solidních nádorů, jako jsou jiné lymfomy nebo karcinom plic, byl prokázán jak u nemocných léčených radioterapií, tak samotnou chemoterapií [33].

Je pravděpodobné, že ne všechny sekundární zhoubné nádory jsou indukované léčbou – část může odrážet vrozenou či získanou vyšší citlivost ke vzniku malignity. Část však je nepochybně indukována radioterapií. Vzhledem ke stochastickému charakteru účinků ionizujícího záření při indukcii nádorů je opět nejrozumnější cestou minimalizace dávek záření nejen na kritické orgány, ale též integrálních dávek. Zde vyvstává otázka dlouhodobých efektů moderních technik fotonové terapie, které redukuje dávky na kritické orgány za cenu významného zvýšení integrální zátěže nízkými dávkami. U protonové radioterapie, která se nabízí jako možné východisko díky redukcii integrální dávky, existovaly obavy z možného negativního vlivu sekundárních neutronů. Výskyt sekundárních malignit po fotonové nebo protonové radioterapii hodnotili Chung et al [34]. U 1 116 nemocných byla při mediánu doby sledování zjištěna sekundární malignita u 5,2 % nemocných léčených protony a 7,5 % nemocných léčených fotony. Jak autoři uzavírají, není výskyt indukovaných nádorů po protonové radioterapii horší než po fotonové léčbě. Kromě toho technologie skenování tužkovým svazkem redukuje množství sekundárních neutronů na hladiny řádově nižší než pro IMRT techniky využívající vyšších energií.

Závěr

Velmi pozdní následky radioterapie jsou dobře zdokumentované na úrovni retrospektivních hodnocení a je nutné je brát v úvahu při stanovení léčebné strategie, zejména u nemocných s předpokládanou dobou dožití v řádu desítek let. Z časových důvodů nelze předpokládat jinou hladinu důkazů o jejich existenci, např. formou randomizované stu-

die. Velmi významná je skutečnost, že výskyt těchto nežádoucích účinků nedosahuje platů – s časem stále lineárně roste [35]. Velmi pozdní následky RT jsou indukované již velmi nízkými dávkami, jejich vznik v současnosti zřejmě nelze ovlivnit, představují značné náklady pro zdravotní systémy a významně ovlivňují kvalitu života nemocných. Sekundární malignity jsou nejobávanějším nežádoucím účinkem, kvalitu života a přežití však mohou více omezovat ostatní nežádoucí efekty. Maximální redukce dávek v souladu s principem ALARA (as low as reasonable achievable) je nutná. Z výše uvedených dat se zdá, že techniky moderní fotonové radioterapie nemohou z fyzikální podstaty řešit uvedené velmi pozdní nežádoucí efekty (dávky indukující poškození jsou příliš nízké a zvýšení integrální dávky je z dlouhodobého hlediska nežádoucí). Moderní konvenční fotonová terapie neumožňuje další významnější snižování dávek na rizikové orgány. Naopak při užití některých moderních technik fotonové RT z více polí (např. technika IMRT, včetně pohybové IMRT) může docházet k navýšení objemu tkáně ozářené dávkou sice relativně nízkou a nevýznamnou z hlediska vývoje akutní toxicity, ale nezanedbatelnou z hlediska rizika rozvoje pozdní toxicity. Současná konvenční fotonová RT již narazila na svůj fyzikální limit a nedá se předpokládat, že další technologický vývoj zásadně pomůže v dalším snižování dávek na rizikové orgány.

U dětí a mladých nemocných se tedy nabízí protonová radioterapie jako léčba volby, neboť jako jediná splňuje podmínku úplné eliminace dávek na vybrané kritické orgány. Vyšší vstupní náklady na protonovou léčbu se tak vracejí v úspore na léčbě nežádoucích účinků a výsledkem je reálné šetření nákladů, jak již bylo prokázáno u dětských nádorových onemocnění [36].

Literatura

1. Wang J, Boerma M, Fu Q et al. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3047–3055.
2. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27(8): 766–773.
3. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27(3): 244–255.

4. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012; 177(3): 229–243.
5. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat Res* 2008; 169: 99–109.
6. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 447–453.
7. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 419–424.
8. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(6): 1145–1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
9. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4): 743–749.
10. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290(21): 2831–2837.
11. Lam WW, Leung SF, So NM et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(9): 2357–2363.
12. Patel DA, Kochanski J, Suen AW et al. Clinical manifestations of non coronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer* 2006; 106(3): 718–725.
13. Campen CJ, Krnack SM, Kasner SE et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke* 2012; 43(11): 3035–3040. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661561.
14. Mueller S, Sear K, Hills NK et al. Risk of first and recurrent stroke in childhood cancer survivors treated with cranial and cervical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(4): 643–648. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.004.
15. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD et al. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 249–266.
16. Bellinzona M, Gobbel GT, Shinohara C et al. Apoptosis is induced in the subependyma of young adult rats by ionizing irradiation. *Neurosci Lett* 1996; 208(3): 163–166.
17. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003; 63(14): 4021–4027.
18. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 348–354. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.031.
19. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5(7): 399–408.
20. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 2013; 15(3): 360–369. doi: 10.1093/neuro-onc/nos303.
21. Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC et al. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective

- study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 722–726. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.080.
22. Awad R, Fogarty G, Hong A et al. Hippocampal avoidance with volumetric modulated arc therapy in melanoma brain metastases – the first Australian experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 62.
23. Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H et al. Whole brain radiotherapy: consequences for personalized medicine. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(3): 133–138.
24. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174(6): 840–850. doi: 10.1667/RR1903.1.
25. Brusamolino E, Baio A, Orlandi E et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA–IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6487–6493.
26. Busia A, Laffranchi A, Viviani S et al. Cardiopulmonary toxicity of different chemoradiotherapy combined regimens for Hodgkin's disease. *Anticancer Res* 2010; 30(10): 4381–4387.
27. Fossa SD, Aass N, Winderen M et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 222–228.
28. Kal HB, VAN Kempen-Harteveld ML. Induction of severe cataract and late renal dysfunction following total body irradiation: dose-effect relationships. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3305–3309.
29. Adams MJ, Grant EJ, Kodama K et al. Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res* 2012; 177(2): 220–228.
30. Valentová M, Mladosievcová B. Coronary heart disease and hypertension as late effects of testicular cancer treatment – a minireview. *Klin Onkol* 2011; 24(1): 18–22.
31. Hemminki K, Liu H, Sundquist J. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1546–1551. doi: 10.1093/annonc/mdp562.
32. Harbron RW, Feltbower RG, Glaser A et al. Secondary malignant neoplasms following radiotherapy for primary cancer in children and young adults. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 31(3): 259–267. doi: 10.3109/08880018.2013.838723.
33. Cellai E, Magrini SM, Masala G et al. The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5): 1327–1337.
34. Chung CS, Yock TI, Nelson K et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1): 46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.
35. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572–1582.
36. Mailhot Vega RB, Kim J, Bussièrè M et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 2013; 119(24): 4299–4307. doi: 10.1002/cncr.28322.