

616.24-001.29-002:616.24-006.04-085.849

RADIAČNÍ POŠKOZENÍ PLIC

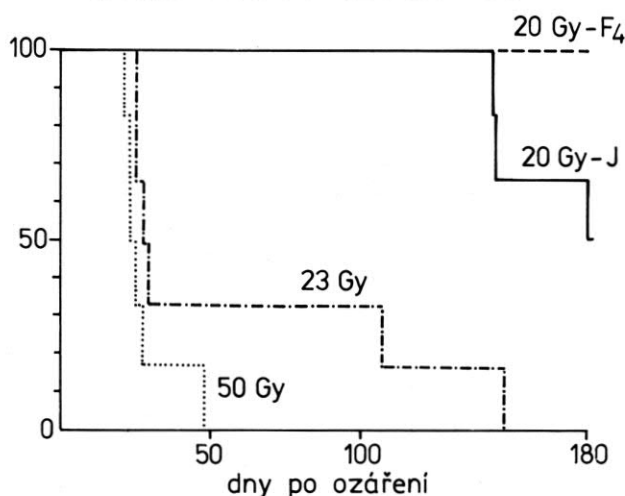
RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc., plk. doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Při ozáření oblasti hrudníku vzniká radiační poškození plic, především se rozvíjí radiační pneumonitida jako hlavní komplikace limitující velikost dávky záření použité v léčbě maligních nádorů plic a při léčbě hematologických onemocnění celotělovým ozářením.

V případě jednorázového ozáření hrudníku u myši se poškození vyvolané gama ozářením projevuje v největším rozsahu ve dvojím časovém období (obr. 1):

PŘEŽÍVÁNÍ MYŠÍ PO OZÁŘENÍ PLIC



Obr. 1 Přežívání myši-samic (CBA x C57B1)F₁ po ozáření oblasti hrudníku gama zářením jednorázově a frakcionovaně

J - jednorázové ozáření

F₄ - frakcionované ozáření, 2 frakce s intervalem 4 hodiny mezi frakcemi

1) mezi 10. - 50. dnem po ozáření dávkami 23 - 50 Gy a hlavní příčinou smrti je poškození jícnu,

2) mezi 100. - 180. dnem po ozáření dávkami 10 - 23 Gy a hlavní příčinou smrti je poškození plic, především radiační pneumonitida. K úhynu pokusných zvířat v pozdějším období dochází nejčastěji v důsledku plicní fibrózy a vzniku tumorů v ozářené oblasti.

Na obrázku 1 je znázorněno přežívání myši (CBA/J x C57B110ScSn)F₁ po ozáření oblasti hrudníku gama zářením ⁶⁰Co, s dávkovým příkonem 1,5 Gy.min⁻¹, dávkami 20 - 50 Gy. Po jednorázovém ozáření dávkou 50 Gy ve 100 %, po ozáření dávkou 23 Gy v 75 % hynou myši do 50. dne po ozáření, tedy v období, kdy k úhynu dochází především v důsledku poškození jícnu. Po jednorázovém ozáření dávkou 20 Gy uhynulo 50 % myši mezi 150. - 180. dnem po ozáření, tj. v důsledku rozvoje radiační pneumonitidy. Po frakcionovaném ozáření 20 Gy (2 frakce 10 Gy s intervalem 4 h mezi frakcemi) přežila všechna zvířata do 180. dne po ozáření.

Akutní radiační pneumonitida

Radiační pneumonitida se rozvíjí obvykle během šesti měsíců po ozáření plic dávkami většími než 8 Gy RTG nebo gama záření (v případě ozáření neutrony vzniká po dávkách nižších). Může být rozdělena na tři fáze:

a) Latentní perioda trvající po ozáření plic dávkami 10 - 20 Gy okolo čtyř týdnů. V tomto období nebylo pozorováno poškození buněk ve světelném mikroskopu, patrna byla pouze zvýšená permeabilita kapilár (Maisin, 1974).

b) Zánětlivá fáze rozvíjející se v období 3 - 8 týdnů po ozáření. V důsledku zvýšené mikrovaskulární permeability pronikají plazmatické proteiny do alveolárních prostorů. Po ozáření plic dávkami nižšími než 10 Gy byl

maximální vzestup proteinů v alveolech pozorován za čtyři týdny po ozáření a za šest týdnů následoval pokles. Po ozáření dávkou 15 Gy byl vzestup proteinů za čtyři týdny po ozáření výraznější než po nižších dávkách a tento vzestup přetrvával někdy i čtyři měsíce po ozáření (Ahier a spol., 1984).

c) Vlastní radiační pneumonitida se rozvíjí za dva až šest měsíců po ozáření. Po průniku plazmatických proteinů do alveolárních prostorů přibývá mononukleárních buněk zahrnujících makrofágy, které infiltrují okolí. Dochází také ke vzniku hyperplazie pneumocytů typu II, což způsobuje zvýšení produkce surfaktantu (povrchově aktivních látek) jako pokus plicní tkáně o udržení normálního alveolárního povrchového napětí. V akutní fázi pneumonitidy tato odpověď pneumocytů typu II je poslední (zdá se, že neadekvátní) pokus o snížení povrchové tenze v plicích. Po ní následuje pokles rozpínavosti plic, vznik edému plic s následující abnormální plynovou výměnou v plicích, respiračním selháním a smrtí (Coggle a spol., 1986).

Zatím není patogeneze radiační pneumonitidy tak, jak ji popisuje Coggle a spol. (1986), přesvědčivě prokázána. Gross (1980) popsal poměrně pozdní projevy poruchy kapilární permeability a průniku proteinů do alveolů až za 12 - 14 týdnů po ozáření, což by nesouhlasilo s ideou, že vaskulární odpověď je primární. Během kritické periody 3 - 6 měsíců nepozoroval zvýšené množství surfaktantu, na rozdíl od zvýšeného množství plazmatických bílkovin v plicích. Možným mechanismem vzniku radiační pneumonitidy je zánik radiací poškozených pneumocytů typu I tři měsíce po ozáření, což může být stimulem k dělení pneumocytů typu II v tomto období (Ahier a spol., 1984).

a) Experimentální výsledky u zvířat

K hodnocení radiační pneumonitidy se obvykle experimentálně užívá sledování letality zvířat ke 180. dni po ozáření. LD 50/180 (letální dávka záření, po které přežívá 50 % ozářených zvířat) se pohybuje u různých druhů

zvířat mezi 10 - 20 Gy pro jednorázové ozáření hrudníku gama nebo RTG zářením. Ve vlastních experimentech jsme stanovili LD 50/180 pro myši-samice (CBA/J x C57B1)F₁ ozářené gama zářením, dávkovým příkonem 1,5 Gy/min, 18,7 Gy (tabulka 1). Down a Steel (1983) srovnávali přežívání myši po RTG ozáření oblasti hrudníku u dvou inbredních linií myši. Pro myši CBA/J byla hodnota LD 50/180 stanovena 14,5 Gy a pro myši C57B1 21 Gy. V našich experimentech většina myši F₁ hynula při ozáření dávkami blízkými hodnotě LD 50/180 mezi 150. až 180. dnem, podobně jako myši C57B1 (Down a Steel, 1983). Myši CBA/J hynuly převážně mezi 110. - 130. dnem po ozáření.

Ozáření plic myši rychlými neutrony vyvolává větší radiační poškození než RTG záření. Relativní biologická účinnost - RBÚ (poměr LD 50/180 RTG záření k neutronovému záření) byla stanovena 1,5. Hodnota LD 50/180 pro neutronové záření byla 7,8 Gy a pro RTG záření 11,6 Gy (Field, Hornsey, 1974; Field, 1977).

Již v počátcích radiobiologického výzkumu byla radiosenzitivita jednotlivých tkání vztahována k jejich mitotické aktivitě. Jako radiosenzitivní byly označeny rychle proliferující tkáně, např. kostní dřeň, střevní sliznice a kůže, kde se deplece buněk projevuje ve dnech či týdnech po ozáření. Naopak jako radiorezistentní byly klasifikovány pomalu proliferující tkáně, např. plíce a ledviny, jejichž poškození se projevuje až za měsíce či roky po ozáření. K obnově poškození u rychle proliferujících tkání dochází především regenerací kmenových buněk a jejich další diferenciací.

U pomalu regenerujících tkání je v úpravě radiačního poškození důležitá nitrobuňková reparace v jádře a v subcelulárních cytoplazmatických strukturách. Schopnost reparace subletálního poškození v průběhu několika hodin po ozáření je u těchto tkání významnější než např. u kmenových buněk krvetvorby. Denekamp (1986) stanovila poločas $T_{1/2}$ (doba, za kterou se zreparuje polovina poškození) v pokusech in vitro pro buňky pomalu odpovídajících tkání 45 - 90 minut. Počítáme-li, že k reparaci 95 % poškození potřebujeme čtyři poločasy, potom za 3 - 6 hodin bude 95 % subletálního poškození

Tabulka 1

Vliv frakcionace dávky gama záření na přežívání ke 180. dni po ozáření oblasti hrudníku u myši

Skupina	Dávka záření v Gy	Počet uhynulých %	Letální dávky záření v Gy			DRF
			LD ₅ /180	LD ₅₀ /180	LD ₉₅ /180	
J	50	100	13,8	18,7 meze nejsou určeny	25,2	1
	25	100				
	23	100				
	22	83				
	20	50				
	18	50				
F ₄	40	100	17,9 (7,9-21,7)	26,2 (21,4-30,0)	38,3 (32,4-73,7)	1,44 (1,19-1,83)
	30	83				
	27	67				
	25	33				
	20	0				

Symbole viz obr. 1

zpreparováno a takovéto buňky se k dalšímu ozáření chovají tak, jako by nikdy nebyly ozářeny. Z práce Travis a spol. (1983) vyplývá, že reparace subletálního poškození u plic je ukončena za 4 - 6 hodin.

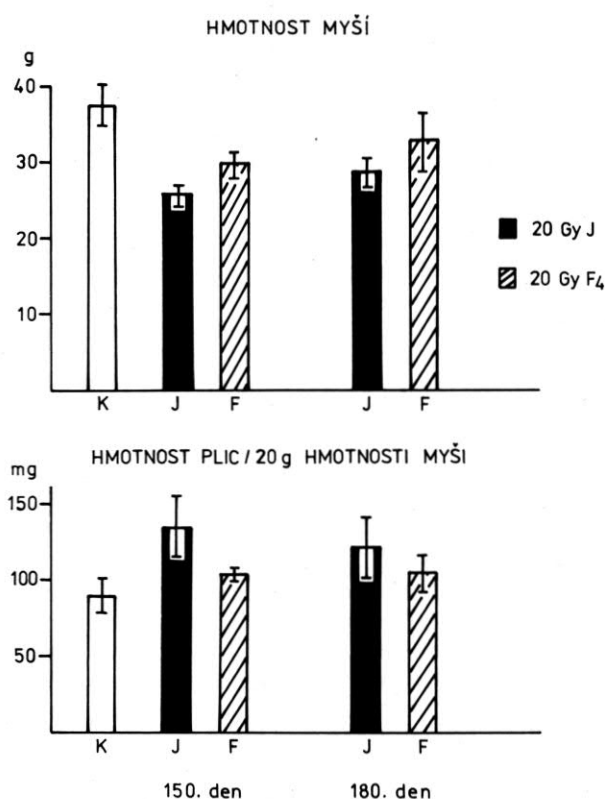
Příznivý efekt nitrobuněčné reparace v průběhu čtyř hodin mezi dvěma dávkami záření se projevil na úrovni letality do 180. dne po ozáření. Prokázali jsme šetřící efekt krátkodobé frakcionace dávky gama záření: hodnota LD 50/180 stoupla u myši s ozářenou oblastí hrudníku z 18,7 Gy na 26 Gy, byla-li dávka záření rozdělena na 2 frakce s intervalem 4 hodiny mezi frakcemi (DFR = 1,44). Prodloužením intervalu 6 hodin na 100 hodin mezi frakcemi záření hodnota LD 50/180 stoupla pouze o 1,5 Gy, což potvrzuje, že maximum reparace bylo ukončeno během šesti hodin (Field, 1977). V případě neutronového ozáření plic šetřící efekt frakcionace (rozdělení dávky záření na dvě frakce s intervalem 1 - 1000 hodin mezi frakcemi) nebyl patrný (Field, 1977).

Snížení dávkového příkonu gama záření má také velký šetřící efekt na plíce (Down a spol., 1986). Autoři srovnávali vliv dávkového příkonu 100 cGy a 2 cGy na hodnotu LD 50/180 u myši. Při dávkovém příkonu 100 cGy byla LD 50/180 stanovena 14,2 Gy a pro 2 cGy 36 Gy. Také Lehner a Rybka (1985) potvrdili vliv dávkového příkonu na letalitu myši. Po ozáření oblasti plic stanovili minimální letální dávku LD 50/180 při dávkovém příkonu 1 Gy.min⁻¹ 14 Gy, při 0,25 Gy.min⁻¹ 19 Gy a při nejnižším příkonu 0,06 Gy.min⁻¹ 25 Gy.

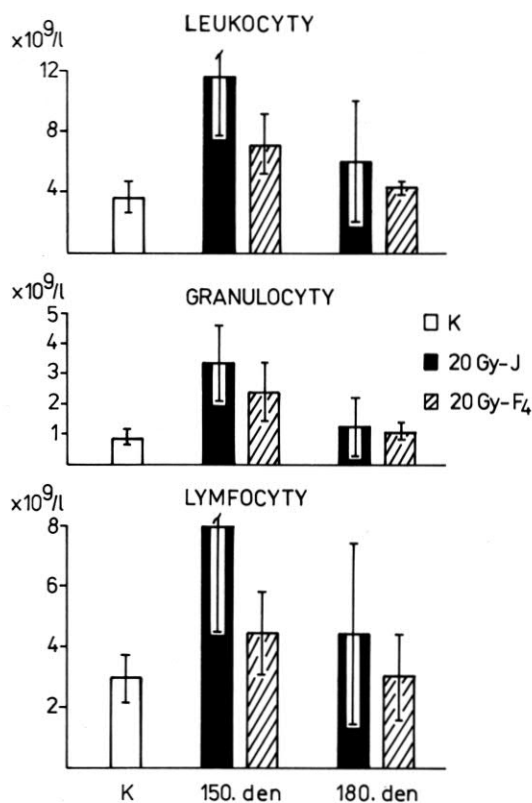
Rozvoj radiační pneumonitidy bývá často sledován podle zvýšení dechové frekvence zvířat, protože hlavní histologické léze charakterizující akutní fázi pneumonitidy jsou zánět a edém zmenšující dýchací prostor. Travis a spol. (1981) popsali u myši po ozáření hrudníku RTG zářením jednorázovou dávkou 14 Gy (LD 50/180) dva vrcholy zvýšené dechové frekvence. První vzestup 4 měsíce po ozáření je v souladu s rozvojem radiační pneumonitidy. U zvířat, která přežila akutní fázi onemocnění, byl druhý vrchol patrný 9. měsíc po ozáření; v této době také pozorovali zvýšený obsah kolagenových vláken v plicích. V případě rozdělení dávky záření na dvě frakce s intervalem 24 hodin mezi frakcemi byl vzestup dechové frekvence patrný až po ozáření myši vyšší dávkou - 19 Gy (Travis a Down, 1981).

V našich pokusech ozáření plic myši -F₁ hybridů gama zářením dávkou 20 Gy vedlo k poklesu hmotnosti myši 150. i 180. den po ozáření, naopak relativní hmotnost plic stoupala. Frakcionace dávky (2 frakce, 4 h mezi frakcemi) 20 Gy zmenšila pokles hmotnosti myši i vzestup relativní hmotnosti plic v obou sledovaných intervalech (obr. 2). Také Sharplin a Franco (1982) popsali vzestup relativní hmotnosti plic u ozářených Balb/c myši. Vzestup byl patrný již 6 týdnů po ozáření dávkami 2 - 13 Gy s maximem 4,5 měsíců po ozáření.

Pro rozvoj zánětlivé fáze radiační pneumonitidy po ozáření myši dávkou 20 Gy svědčí vzestup absolutního počtu leukocytů, a to jak granulocytů, tak lymfocytů v periferní krvi myši 150. den po ozáření (obr. 3). Po jednorázovém ozáření myši touto dávkou mezi 150. - 180. dnem uhynulo 50 % zvířat, u přežívajících se počty granulocytů 180. den prakticky normalizovaly. U myši ozářených frakcionovaně 20 Gy (2 frakce, 4 h mezi frakcemi) byl vzestup leukocytů 150. den po ozáření mnohem méně výrazný než u myši ozářených jednorázově (obr. 3).



Obr. 2 Hmotnost myši a plic po ozáření oblasti hrudníku gama zářením dávkou 20 Gy jednorázově a frakcionovaně



Obr. 3 Změny absolutního počtu leukocytů v periferní krvi myši s ozářenou oblastí hrudníku gama zářením dávkou 20 Gy

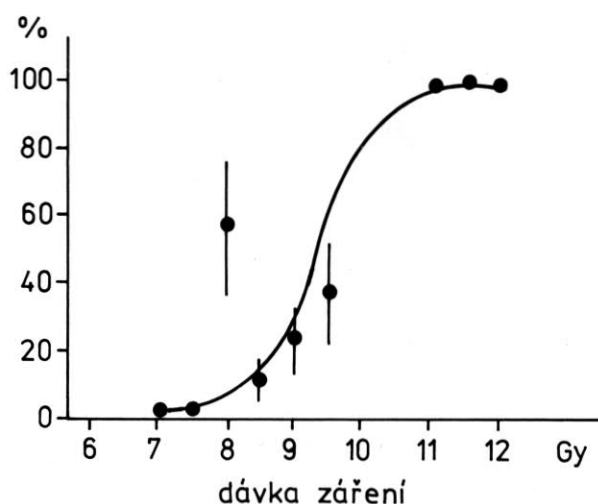
Všechna frakcionovaně ozářená zvířata přežila do 180. dne po ozáření. Z výsledku je zřejmé, že 4 h frakcionace dávky záření zajistí reparaci subletálního poškození plic v době mezi prvním a druhým ozářením a má ochranný efekt na rozvoj radiační pneumonitidy.

b) Klinická pozorování u lidí po radioterapii a alogenní transplantaci kostní dřeně

Jednou z dávkou limitujících komplikací při radioterapii je radiační pneumonitida. Plíce jsou zvláště citlivé při ozáření celého orgánu jednorázovou dávkou vyšší než 8 Gy (Fryer a spol., 1978; Van Dyk a spol., 1981). Z literárních údajů vyplývá, že čas nástupu histologických a funkčních změn v plicích je velmi podobný u lidí i u experimentálních zvířat. Dávky záření, po kterých se poškození plic projevuje, jsou u myši o 40 % vyšší než u lidí (Coggle a spol., 1986).

U pacientů se akutní pneumonitida obvykle objevuje za 3 - 4 měsíce po ozáření, s rychlým nástupem symptomů, jako jsou neproduktivní kašel, horečka a respirační tíseň. Phillips (1980) pozoroval tyto symptomy u 10 pacientů po ozáření 1/3 až 1/2 plicního křídla standardní frakcionační terapií 40 Gy během čtyř až šesti týdnů. Van Dyk a spol. (1980) matematicky zpracovali vztah mezi jednorázovým ozářením plic RTG zářením a výskytem radiační pneumonitidy (obr. 4). Z výsledků vyplynulo, že jednorázová dávka 8,2 Gy vede ke vzniku pneumonitidy v 5 %, dávka 9,3 Gy v 50 % a po 10 Gy vzniká toto onemocnění u 95 procent ozářených.

VÝSKYT RADIAČNÍ PNEUMONITIDY U LIDÍ



Obr. 4 Křivka závislosti vzniku radiační pneumonitidy na dávce záření u lidí

Podobný syndrom idiopatické intersticiální pneumonitidy byl popsán u pacientů s leukémií léčených vysokými dávkami jednorázového celotělového gama nebo RTG záření jako součást přípravy před transplantací alogenní kostní dřeně (Sloane a spol., 1983; Thomas a spol., 1977). Před transplantací alogenní kostní dřeně se

pacienti podrobují nutné terapii zahrnující buď celotělové ozáření, nebo ozáření lymfoidních tkání, často v kombinaci s cytostatiky. Tato terapie musí jednak potlačit příjemcovu imunitu tak, aby se předešlo rejekci transplantátu, a musí také kompletně eradikovat neoplastické buňky. Statistické údaje v "Mezinárodním seznamu transplantací kostní dřeně" uvádějí, že od r. 1978 do r. 1985 se intersticiální pneumonitida objevila u 728 pacientů ze 3 312 příjemců alogenní kostní dřeně, tedy 22 procentní výskyt. Onemocnění bylo častější u pacientů s leukémií než u pacientů s aplastickou anémií. Také úmrtí v důsledku rozvoje pneumonitidy bylo častější u pacientů s leukémií (84 %) než s aplastickou anémií (64 %).

Vedle ozáření plic jsou ještě další faktory ovlivňující rozvoj pneumonitidy. Ukazuje se, že výskyt je častější u starších pacientů. Významným rizikovým faktorem je intenzita akutního onemocnění vyvolaného reakcí štetu proti hostiteli a použití metotrexátu v léčbě tohoto onemocnění: lepší výsledky byly získány s použitím cyklosporinu A (Werner, 1987). V případě celotělového jednorázového ozáření se ukázal významný dávkový příkon; je-li větší než 4 cGy/min významně stoupá riziko radiační pneumonitidy. Menší výskyt onemocnění byl pozorován v případě, že se jako předtransplantační příprava u nemocných s aplastickými anémiemi použilo místo celotělového ozáření ozáření lymfoidních tkání.

Také frakcionace dávky záření vede ke snížení rizika výskytu pneumonitidy (Thomas a spol., 1982). Výsledky transplantační skupiny z New Yorku (Shank a spol., 1981) ukázaly, že jednorázové ozáření pacientů 10 MeV fotony při dávkovém příkonu 10 - 19 cGy/min dávkou 10 Gy vedlo v 70 % k rozvoji pneumonitidy, která byla v 50 % smrtelná. Hyperfrakcionace dávky záření, 3 frakce 1,2 Gy denně s pětihodinovým intervalem mezi frakcemi po dobu čtyř dní do celkové dávky 13,2 Gy snížila výskyt pneumonitidy na 33 % a úmrtí na 23 %.

Pozdní efekty záření na plíce

Plicní fibróza a vznik nádorů v ozářené oblasti jsou hlavními pozdními následky ozáření plic. Rozvoj plicní fibrózy nelze zcela oddělit od poškození vyvolaného radiační pneumonitidou. Vznik nádorů v oblasti plic je samostatný fenomén a k jejich indukci může dojít i po nižších dávkách záření.

Radiační pneumonitida může kolem 6. měsíce po ozáření přecházet v chronickou fibrózu plic. Termín fibróza morfologicky znamená zvýšení podpůrných tkáňových vláken, tzn. zvýšení tkáně s vysokým obsahem kolagenu. Vzestup obsahu kolagenu v plicích po ozáření byl dokázán biochemicky (Dubrawsky a spol., 1981). Byl pozorován vzestup hmotnosti plic, což může také souviset s obsahem kolagenu v plicích. Travis a spol. (1985) srovnávali funkční změny (dechovou frekvenci) a obsah kolagenu v plicích za 9 měsíců po ozáření. Ukázalo se však, že tyto dva parametry nejsou v souladu a že tkáňová fibróza není hlavní důvod pozdních funkčních změn po ozáření hrudníku u myši. Otázka hlavní příčiny smrti v pozdním období zůstává zatím nedořešena. Je možné, že na úhynu myši v pozdním období se podílí ozáření jiného orgánu, který je v ozařované oblasti, např. srdce.

Ačkoli fibrotické změny jsou častým důsledkem radio-terapie, klinické symptomy jsou obvykle minimální a autoři popisují pouze mírné zhoršení plicních funkcí (Gross, 1977). Hlavní důsledek fibrotických změn je redukce plicního objemu a dochází k ní především lokálním ozářením plic vysokými dávkami s velkým dávkovým příkonem. Při celotělovém ozáření s nízkým dávkovým příkonem, dávkami 7,5 - 12 Gy, užívaných v předtransplantační přípravě, jsou pozdní fibrotické změny méně časté.

Vývoj tumorů respiračního traktu u zvířat exponovaných lokální radiační expozicí je veliký a stoupá se zvyšující se dávkou záření. Po ozáření rychlými neutrony je vznik tumorů častější i po nižších dávkách záření. Snížení dávkového příkonu gama záření nechrání před vznikem nádorů. Některé studie zaznamenaly zvýšený výskyt nádorů při ozařování nízkým dávkovým příkonem 0,083 Gy/den oproti 0,45 Gy/min (Ullrich a Storer, 1979).

Závěr

Jednorázové ozáření oblasti hrudníku dávkami většími než 8 Gy vede u lidí i u zvířat k poškození plic. Kritická poškození plic vyvolaná ozářením, vedoucí k narušení difúzní kapacity plic, jsou nejen ve vztahu k dávce záření, ale také k objemu ozářených plic a frakcionaci dávky záření. Odpověď plic k ozáření může být rozdělena do dvou syndromů:

- 1) radiační pneumonitida, rozvíjející se nejčastěji mezi 4. - 6. měsícem po ozáření, často s fatálními následky,
- 2) pozdní změny, mezi které patří plicní fibróza a carcinogeneze.

Plice mají velkou schopnost reparovat subletální poškození vyvolané zářením. Znamená to, že snížení dávkového příkonu v průběhu jednorázového ozáření má velký šetřící efekt na plíce. Ukázalo se, že reparace subletálního poškození je u plicní tkáně ukončena za 4 - 6 hodin po ozáření, proto frakcionace dávky záření s intervalem 4 - 6 hodin mezi dávkami má velký šetřící efekt, především z hlediska rozvoje radiační pneumonitidy. Vliv frakcionace dávky záření na rozvoj pozdních změn je méně patrný.

Souhrn

Poškození plic vznikající v důsledku ozáření je vážným limitujícím faktorem v radioterapii. Mezi 4. - 6. měsícem po ozáření dávkami vyššími než 8 Gy může dojít k rozvoji onemocnění označovaného jako radiační pneumonitida, často s fatálním koncem. Frakcionace dávky záření s intervalem 4 - 6 hodin mezi frakcemi, vzhledem k reparační schopnosti plicní tkáně, může předcházet vzniku tohoto onemocnění.

Literatura

1. AHIER, R. - ANDERSON, R. L. - COULTAS, P.: Response of mouse lung to irradiation. *J. Europ. Soc. Therap. Radiol. Oncol.*, 3, 1984, s. 61-68.
2. COGGLE, J. E. - LAMBERT, B. E. - MOORES, S. R.: Radiation effects in the lung. *Environmental Health Perspectives*, 70, 1986, s. 261-291.
3. DENEKAMP, J.: Cell kinetics and radiation biology. *Int. J. Radiat. Biol.*, 49, 1986, č. 2, s. 357-380.
4. DOWN, J. D. - EASTON, D. F. - STEEL, G. G.: Repair in mouse lung during low dose-rate irradiation. *Radiother. Oncol.*, 6, 1986, s. 29-42.
5. DOWN, J. D. - STEEL, G. G.: The expression of early and late damage after thoracic irradiation: a comparison between CBA and C57B1 mice. *Radiat. Res.*, 96, 1983, s. 603-610.
6. DUBRAWSKY, C. - DUBRAWSKY, N. B. - JAMPOLIS, S.: Long term effects of pulmonary damage in mice on lung weight, compliance, hydroxyproline content and formation of metastases. *Brit. J. Radiol.*, 54, 1981, s. 1075-1080.
7. FIELD, S. B.: Early and late normal tissue damage after fast neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 3, 1977, s. 203-210.
8. FIELD, S. B. - HORNSEY, S.: Damage to mouse lung with neutrons and X-rays. *Eur. J. Cancer*, 10, 1974, s. 621-627.
9. FRYER, C. H. et al.: Radiation pneumonitis experience following a large single dose of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4, 1978, s. 931-936.
10. GROSS, N. J.: Alveolar macrophage number: an index of the effect of radiation on the lungs. *Radiat. Res.*, 72, 1977, s. 325-332.
11. LEHNER, S. - RYBKA, W. B.: Dose rate dependence of response of mouse lung to irradiation. *Brit. J. Radiol.*, 58, 1985, s. 745-749.
12. PHILLIPS, T. L. - WYATT, J. R.: Radiation fibrosis. In: *Pulmonary Diseases and disorders*, Vol. 1, ed. Fishman, A. P., McGraw-Hill, New York, 1980, s. 658-675.
13. SHANK, B. et al.: Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation: I. Early results in leukemia patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7, 1981, s. 1109-1115.
14. SHARPLIN, J. - FRANKO, A. J.: Irradiation of mouse lungs causes a dose-dependent increase in lung weight. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 1982, s. 1065-1069.
15. SLOANE, J. P. et al.: Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J. Clin. Pathol.*, 36, 1983, s. 546-552.
16. THOMAS, E. D. et al.: One hundred patients with acute leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 49, 1977, s. 511-533.
17. THOMAS, E. D. et al.: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8, 1982, s. 817-825.
18. TRAVIS, E. L. - DOWN, J. D.: Repair in mouse lung after split doses of X-rays. *Radiat. Res.*, 87, 1981, s. 166-174.
19. TRAVIS, E. L. et al.: Radiation pneumonitis and fibrosis in mouse lung assayed by respiratory frequency and histology. *Radiat. Res.*, 84, 1980, s. 133-143.
20. TRAVIS, E. L. - MEISTRICH, M. - FINSCH-NEIMEYER, M. V.: Late functional and biochemical changes in mouse lung after irradiation. Differential effects of WR - 2721. *Radiat. Res.*, 103, 1985, s. 219-231.
21. TRAVIS, E. L. et al.: Repair in mouse lung between multiple small doses X-rays. *Radiat. Res.*, 94, 1983, s. 326-339.
22. VAN DYK, J. et al.: Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7, 1981, s. 461-467.
23. WEINER, R. S.: Interstitial pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 1987, Alan R. Liss, Inc., s. 507-523.

Klíčová slova: Ionizující záření; Plíce; Radiační pneumonitida.