

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Marie Štaffová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Dávky na rizikové struktury při brachyterapii prsu

Marie Štaffová

Bakalářská práce

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Marie Štaffová**
Osobní číslo: **Z17072**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Dávky na rizikové struktury při brachyterapii prsu**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

ABRAHÁMOVÁ, Jitka a kol. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. 2. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2019, 176 s. ISBN 978-80-271-2055-0.
HLADÍKOVÁ, Zuzana a kol. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009, 105 s. ISBN 978-80-244-2268.
PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody: Brachyterapie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 1998, 33 s. ISBN 80-7013-266-3.
POHANKOVÁ, Denisa a kol. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy? A feasibility study. *Brachytherapy*, 2018, 17.6: 949-955. DOI 10.1016/j.brachy.2018.08.012.
SOUMAROVÁ, Renata a Luboš HOMOLA. *Intersticiální brachyterapie*. Brno: Masarykova univerzita, 2006, 151 s. ISBN 80-210-4107-2.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Ondřej Pleskot**
Katedra klinických oborů

Školitel specialista bakalářské práce: **Ing. Jakub Grepl**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. května 2020**

L.S.

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D.
děkanka

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 5. března 2020

PROHLÁŠENÍ AUTORA

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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 11. 6. 2020

Marie Štaffová

PODĚKOVÁNÍ

Mé velké poděkování patří panu Ing. Jakubu Greplovi za čas, který mi věnoval, a za mnoho cenných rad, podnětů, které ke vzniku práce přispěly. Také bych chtěla poděkovat Mgr. Ondřeji Pleskotovi, který tuto práci jako vedoucí zaštil. Poděkování patří i oddělení radioterapie FNHK, kde jsem mohla výzkum provádět. Ráda bych také poděkovala rodičům a snoubenci, kteří mě během celého studia podporovali.

ANOTACE

Práce se zabývá dávkami na rizikové struktury u karcinomu prsu při ozařování pomocí metody akcelerovaného ozáření s využitím multikatetrové intersticiální brachyterapie. Teoretická část popisuje problematiku karcinomu prsu a metodu akcelerovaného ozáření části prsu. Praktická část zaznamenává parametry pro hodnocení ozáření rizikových struktur a jejich vyhodnocení na souboru pacientek, které tuto léčby podstoupily ve FNHK.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prsu, brachyterapie, APBI, rizikové struktury

TITLE

Doses on risk structures in breast brachytherapy

ANNOTATION

The thesis deals with doses on risk structures in accelerated partial breast irradiation with multicatheter interstitial brachytherapy. The theoretical part describes the issue of breast cancer and the accelerated partial breast irradiation technique. The practical part includes the parameters for evaluation of irradiation risk structures and their evaluation on a group of patients who were treated in FNHK.

KEYWORDS

breast cancer, brachytherapy, APBI, risk structures

OBSAH

Úvod	12
1 Cíl práce	13
1.1 Cíl teoretické části práce	13
1.2 Cíl praktické části práce	13
2 Teoretická část.....	14
2.1 Anatomie prsu.....	14
2.2 Orgány zkoumané oblasti	15
2.2.1 Srdce (Cor)	15
2.2.2 Plíce (Pulmones).....	17
2.3 Karcinom prsu.....	17
2.3.1 Epidemiologie karcinomu prsu.....	17
2.3.2 Histologie karcinomu prsu.....	18
2.3.3 Rozsah onemocnění	19
2.3.4 Diagnostika karcinomu prsu	20
2.3.5 Léčba	21
2.3.6 Brachyterapie	26
2.3.7 Intersticiální brachyterapie	29
2.3.8 Akcelerované ozáření části prsu	30
3 praktická část.....	31
3.1 Cíl praktické části práce	31
3.2 Výzkumné otázky.....	31
3.3 Metodika.....	31
3.3.1 Dozimetrické veličiny	31
3.4 Zkoumaný soubor dat.....	32
3.4.1 APBI ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.....	32
3.5 Sběr dat.....	35

3.6	Výsledky.....	37
3.6.1	Střední dávka na plíce	37
3.6.2	Parametr V20 Lung.....	38
3.6.3	Střední dávka na srdce.....	38
3.6.4	Maximální dávka na srdce.....	39
3.6.5	Shrnutí výsledků	40
4	Diskuze	43
4.1	Střední dávka na plíce	43
4.2	Parametr V20 Lung	43
4.3	Střední dávka na srdce.....	43
5	Závěr	45
6	Použitá literatura.....	46

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Anatomie prsu (MammaHelp, z.s.).....	15
Obrázek 2 - Anatomie srdce (Pech, 2016).....	16
Obrázek 3– Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prsu v České republice (Dušek a kol, 2005).....	18
Obrázek 4- Lineární urychlovač, na ozařovacím stole „řídítka“ a klín připravené pro ozařování prsu.....	23
Obrázek 5- Ozařovaná oblast při RT karcinomu prsu při klasickém ozařování - srdce zasahuje do ozařovaného objemu.....	25
Obrázek 6- Ozařovaná oblast při RT karcinomu prsu za použití techniky DIBH - hlubokým nádechem dochází k oddálení hrudní stěny od srdce a to se pak nachází zcela mimo ozařovaný objem.....	26
Obrázek 7- Izodózy ¹³⁶ Cs zdroje (Petera, 1998, s. 15).....	27
Obrázek 8– Afterloading.....	28
Obrázek 9 - 3D zobrazení ozařované oblasti.....	34
Obrázek 10- Katetry napojené na afterloading.....	35
Obrázek 11- Transverzální řez.....	36
Obrázek 12 - Koronární řez.....	36
Obrázek 13- Střední dávky na plíce (D_{meanLung}) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot).....	37
Obrázek 14- Histogram středních dávek na plíce (D_{meanLung}) v souboru pacientek.....	38
Obrázek 15 - Střední dávky na srdce ($D_{\text{meanHeart}}$) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot).....	39
Obrázek 16 - Histogram středních dávek na srdce ($D_{\text{meanHeart}}$) v souboru pacientek.....	39
Obrázek 17 - Maximální dávky na srdce (D_{maxHeart}) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot).....	40
Obrázek 18- Histogram maximálních dávek na srdce (D_{maxHeart}) v souboru pacientek.....	40
Obrázek 19- Rozložení dávky při brachyterapii prsu.....	41
Obrázek 20 - Dávkově objemový histogram: růžová - srdce, modrá - plíce, zeleně - ATBV (aproximated tumor bedvolume – předpokládané místo lůžka nádoru) a oranžová - CTV (klinický cílový objem).....	42

Tabulka 1 - Stadia onemocnění (Hynková a kol., 2012, s. 155).....	20
Tabulka 2- Charakteristika pacientek a tumorů (Pohanková a kol., 2018)	33
Tabulka 3 - Charakteristika brachyterapie (Pohanková a kol., 2018).....	33
Tabulka 4- Souhrn vypočtených dat.....	41

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

APBI	akcelerované ozáření části prsu (accelerated partial breast irradiation)
ATBV	předpokládané místo lůžka nádoru (approximated tumor bedvolume)
CCB	punkční biopsie (corecut biopsie)
CT	počítačová tomografie (computer tomography)
CTV	klinický cílový objem (clinical target volume)
DHI	dávkový homogenní index (dose homogeneity index)
DIBH	ozáření v hlubokém nádechu (deep inspiration breath-hold)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
ICHS	ischemická choroba srdeční
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity-modulated radiotherapy)
WBI	ozáření celého prsu (whole breast irradiation)

ÚVOD

Nejčastější zhoubné onemocnění, které postihuje ženy, je karcinom prsu. Navíc četnost nádorů prsu neustále stoupá. Podle statistik za posledních dvacet let vzrostl počet žen v České republice, které onemocněly karcinomem prsu, téměř o 60 procent. Pozitivní však je, že úmrtnost na toto onemocnění i přes vysoký nárůst výskytu zůstává stejná a v poslední době i mírně klesá. Pokles mortality lze považovat za výsledek efektivnější léčby a včasné diagnostiky, která nám pomůže objevit nádory v raných stádiích. Včasná diagnostika je možná díky preventivnímu screeningu. Ženy jsou informovány o možnosti samovyšetření a od podzimu 2012 mají ženy od 45 let u nás možnost každé dva roky navštívit bezplatně screeningové mamografické vyšetření. (Abrahámová a kol., 2019, s. 30, 50, 56)

Léčebný postup tohoto onemocnění je komplexní a může zahrnovat systémovou léčbu, chirurgický zákrok i radioterapii. Jednou z metod radioterapie je akcelerované ozáření části prsu (APBI) pomocí intersticiální multikatetrové brachyterapie. Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FHHK) používají perioperativní metodu, kdy při jedné operaci dojde k odstranění nádoru a sentinelové uzliny. Ihned poté se zavedou intersticiální katetry přes duté jehly. APBI je zahájena šest dní po operaci. (Pohanková a kol., 2018)

Největší výhodou brachyterapie je snížení ozáření kritických struktur oproti externí radioterapii. V případě radioterapie prsu jsou kritickými orgány především srdce a plíce. Poslední dobou se klade čím dál větší důraz na snižování dávek na tyto zdravé tkáně, což souvisí i se snižujícím se věkem patientek.

Teoretická část této práce se věnuje anatomii zkoumané oblasti a radiosenzitivitě orgánů v okolí mléčné žlázy. Dále se zaměřuje na karcinom prsu – incidenci, epidemiologii, diagnostiku a léčbu. Další část se věnuje brachyterapii, hlavně však technice akcelerovaného ozáření části prsu perioperativní metodou.

V praktické části jsou vyhodnocena dozimetrická data související s ozářením rizikových struktur, tedy srdce a plíce, při APBI. Data byla naměřena v plánovacím systému na souboru patientek s nádorem prsu, které byly léčeny ve FNHK technikou perioperační APBI a léčbu dokončily.

1 CÍL PRÁCE

1.1 Cíl teoretické části práce

Cílem teoretické části práce je popsat incidenci, epidemiologii, diagnostiku a léčbu karcinomu prsu. Dále popsat techniku akcelerovaného ozáření části prsu, která je používána ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

1.2 Cíl praktické části práce

Cílem praktické části práce je vyhodnotit vhodné dozimetrické veličiny ke kvantifikaci ozáření srdce a plic při APBI na souboru pacientek léčených ve FNHK. Dalším cílem je provést porovnání výsledků s již publikovanými daty a připravit podklady k dalšímu výzkumu.

2 TEORETICKÁ ČÁST

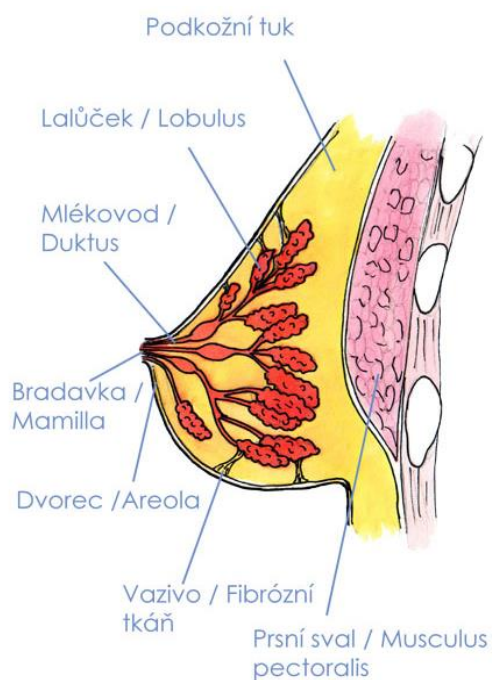
2.1 Anatomie prsu

Prsy (mamma) se nachází na přední straně hrudníku. Jejich základna se rozprostírá od 2. žebra po 6. Jedná se o největší kožní žlázu. Pro lepší orientaci je možné je rozdělit do čtyř kvadrantů. (Hladíková a kol., 2009, s. 12; Naňka, Elišková, 2009, s. 331)

Ženský prs je tvořen třemi částmi, jak je vidět na obrázku 1. Na povrchu je kožní plášť (cutis derma), jehož úkolem je držet tvar prsu. Na povrchu jsou póry, kde ústí potní a mazové žlázy. Tloušťka kůže je v různých částech odlišná a pohybuje se v rozmezí 0,5–2 cm. Na špičce prsu se nachází prsní dvorec (areola mammae), který se vyznačuje silnější pigmentací a jeho průměr činí 3–5 cm. Jeho centrem je prsní bradavka (papilla mammae), místo, kde ústí vývody mléčné žlázy (ductus lactiferi). (Hladíková a kol., 2009, s. 13)

Pod kožním pláštěm se skrývá plášť tukový. Obsah tuku určuje, jaký tvar prs bude mít. Tukový plášť se dělí na premamární, který slouží k vyrovnávání jamek mezi žlázovými lalůčky, a retromamární plášť. (Hladíková a kol., 2009, s. 13; Naňka, Elišková, 2009, s. 331)

Třetí částí je mléčná žláza, která je členěna na 15–20 samostatných laloků. Prostor mezi jednotlivými laloky je vyplněn tukem a vazivem. Všechny laloky obsahují sekreční lalůčky, které mají svůj vývod. Veškeré vývody se spojí v jeden společný vývod – mléčný vývod (ductus lactifer), který ústí na bradavce. (Hladíková a kol., 2009, s. 14; Naňka, Elišková, 2009, s. 332)



Obrázek 1 - Anatomie prsu (MammaHelp, z.s.)

Z hlediska onkologie je u prsu důležitý lymfatický systém, který může být jednou z cest, kudy se mohou šířit nádorové buňky. „*Lymfatický systém začíná jako pletěň v oblasti dvorce a lymfa je odtud odváděna několika směry. Obecně se dá říci, že odtéká do axilárních uzlin.*“ (Naňka, Elišková, 2009, s. 332, Abrahámová a kol., 2019, s. 70)

2.2 Orgány zkoumané oblasti

Pro tuto práci jsou důležité i orgány, které se nachází v blízkosti prsu. Jedná se o srdce a plíce. Je na ně třeba brát ohled při plánování radioterapie, protože jejich ozáření se nedá zcela vyhnout a je spojeno s rizikem nežádoucích vedlejších účinků.

2.2.1 Srdce (Cor)

2.2.1.1 Anatomie

„*Srdce je dutý svalový orgán kuželovitého tvaru, uložený ve střední části hrudníku ve vazivovém vaku, osrdečníku, pericardium.*“ Tento orgán zajišťuje oběh krve tělem, a tím i přenos dýchacích plynů, živin, odpadních látek a další funkce. (Naňka, Elišková, 2009, s. 91)

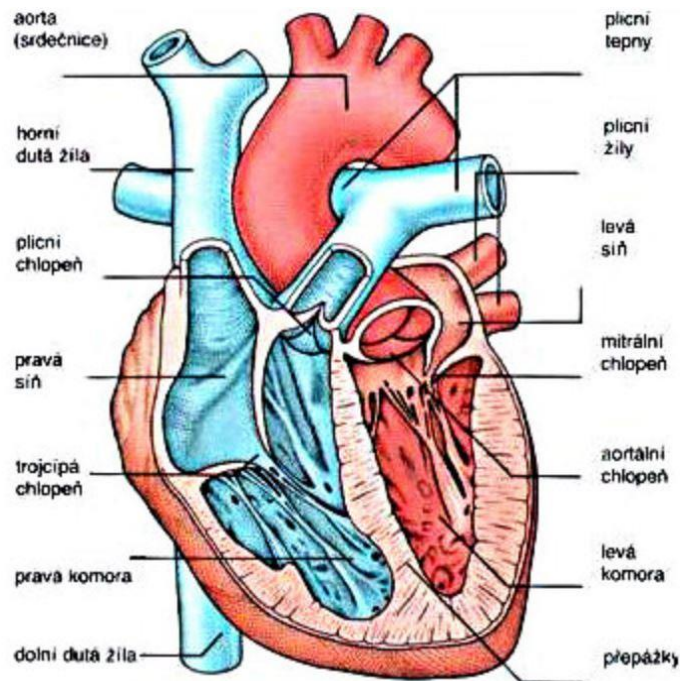
Po stranách sousedí s plícemi, mezi nimi se nachází pohrudnice, která je odděluje. Horní část srdce se označuje jako basis cordis, je to místo, odkud odstupují hlavní cévy vedoucí ze srdce. Spodní část – hrot je apex cordis. (Naňka, Elišková, 2009, s. 91)

Srdce obsahuje dvě síně – atrium dextrum et sinistrum a dvě komory – ventriculus dexter et sinister viz obrázek 2. Komory i síně jsou od sebe odděleny přepážkami – septum

interatriale, které odděluje síně, a septum interventriculare oddělující komory. Mezi pravou síní a pravou komorou je trojcípá chlopeň – valva tricuspidalis a mezi levou síní a levou komorou je dvojcípá chlopeň – valva bicuspidalis (mitralis). (Naňka, Elišková, 2009, s. 91, 93)

Z levé komory odstupuje aorta, na jejím začátku je poloměsíčitá chlopeň valva aortae. Z pravé komory odchází plicnice, která se větví na pravou a levou plicní tepnu. Místo větvení se nazývá truncus pulmonalis. V místě odstupu plicnice je valva trunci pulmonalis. (Hudák, Kachlík, 2017, s. 269, 271)

Srdce je vyživováno pomocí věnčitých tepen, které odstupují z aorty. Z aorty odstupují dvě tepny, a to arteria coronaria dextra a arteria coronaria sinistra. Obě tepny se dále dělí a dokážou tak zajistit výživu celého srdce. (Naňka, Elišková, 2009, s. 99)



Obrázek 2 - Anatomie srdce (Pech, 2016)

2.2.1.2 Vliv záření na srdeční tkáň

Akutní reakce bývají vzácné. Nejčastěji bývá poškozen perikard. S několikaletým odstupem se mohou projevit pozdní změny. Ozáření srdce se může podílet na vzniku aterosklerózy a ischemické choroby srdeční (ICHS). Důležitým faktorem je velikost ozářené tkáně a dávka záření. (Hynková a kol., 2012, s. 73)

Studie od Sarah C. Darby (2013, s. 987-998) tvrdí, že u srdce vystaveného ionizujícímu záření během radioterapie prsu je zvýšený výskyt ICHS. Výskyt je přímo úměrný střední dávce na srdce. Problémy se mohou vyskytnout už pár let po vystavení záření a riziko pokračuje dalších 20 let. U žen, které mají i jiné rizikové faktory pro ISCH, je pravděpodobnost jejího výskytu po ozařování větší.

2.2.2 Plíce (Pulmones)

2.2.2.1 Anatomie

„*Plíce jsou párovým orgánem, mají tvar komolého kužele.*“ Uloženy jsou v hrudníku. Na povrchu jsou pokryty poplicnicí – pleura visceralis, což je tenká průhledná blána. V plicním hilu pak přechází v pohrudnici – pleura parietalis, která je u hrudní stěny. Mezi poplicnicí a pohrudnicí se nachází pohrudniční dutina. (Naňka, Eliášová, 2009, s. 182)

Místo, kde vstupuje hlavní bronchus do plíce, se nazývá plicní hilus. Špička plic je apex pulmonis a dolní základna je basis pulmonis. Každá plíce se skládá z laloků, pravá má tři a levá dva. Každý lalok je dělen na segmenty. (Naňka, Elišková, 2009, s. 182)

2.2.2.2 Vliv záření na plicní tkáň

Vlivem záření se u plic mohou objevit akutní i chronické změny. Rozsah těchto změn se odvíjí od velikosti dávky, kterou plíce obdržely. (Hynková a kol., 2012, s. 73)

Projevem akutních změn je plicní pneumonitida, která se zpravidla objeví 1–3 měsíce po ukončení ozařování. „*Klinicky se projevuje teplotami, suchým kašlem, dušností, korelátém na Rtg či CT snímcích.*“ (Hynková a kol., 2012, s. 73)

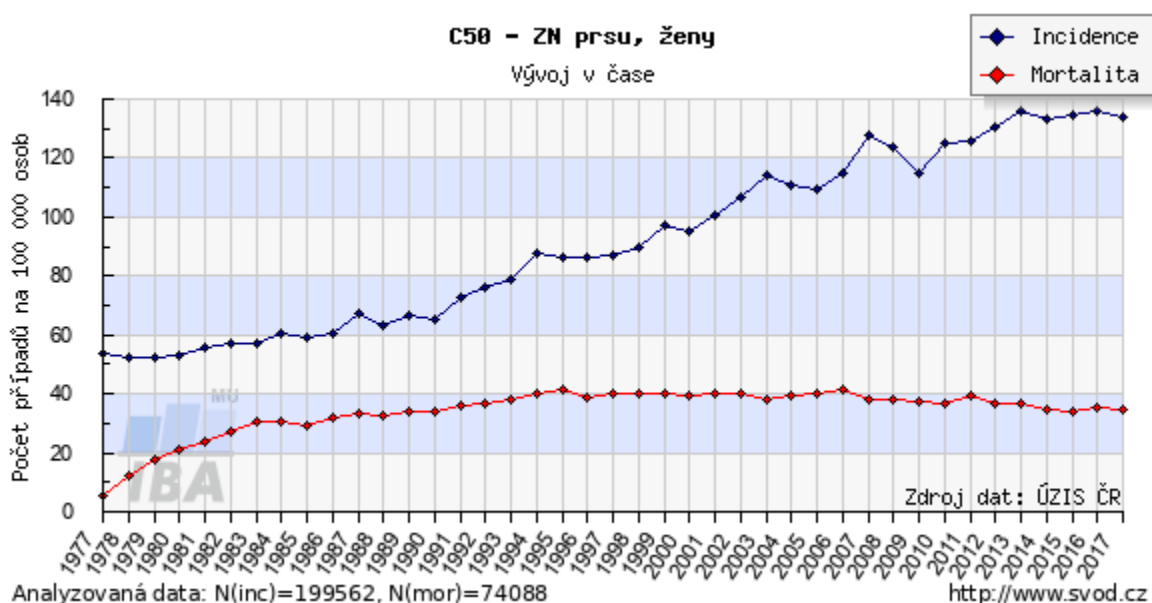
Pozdní změny se projeví jako fibróza. Ta může vzniknout jako následek akutní radiační pneumonitidy nebo se vyvine i bez předešlých akutních změn. Podle rozsahu postižení se vyskytují odlišné projevy. Pokud je rozsah postižení malý, nemusí být zaznamenány žádné symptomatické projevy. Postižení je vidět jen pomocí zobrazovacích metod. Projevem většího rozsahu postižení jsou dýchací obtíže. (Hynková a kol., 2012, s. 73)

2.3 Karcinom prsu

2.3.1 Epidemiologie karcinomu prsu

Karcinom prsu je nejčastější zhoubné onemocnění postihující ženy. Může se však vyskytovat i u mužů. Navíc četnost nádorů prsu neustále stoupá. Podle statistik za posledních dvacet let vzrostl počet žen v České republice, které onemocněly karcinomem prsu, téměř o 60 procent, viz graf na obrázku 3. Graf ukazuje počet výskytu nově vzniklých případů karcinomu prsu

(incidence) na 100 000 obyvatel v jednotlivých letech, což je vyznačeno modře. Druhá část grafu (vyznačená červeně) popisuje počet žen na 100 000 obyvatel, které nemoci v daném roce podlely (mortalita). Pozitivní však je, že úmrtnost na toto onemocnění i přes vysoký nárůst výskytu zůstává stejná a v poslední době i mírně klesá. Pokles mortality lze považovat za výsledek efektivnější léčby a včasné diagnostiky, která pomáhá objevit nádory v raných stádiích. Včasná diagnostika je možná díky preventivnímu screeningu. Ženy jsou informovány o možnosti samovyšetření a od podzimu 2012 mají ženy od 45 let u nás možnost každé dva roky navštívit bezplatně screeningové mamografické vyšetření. (Abrahámová a kol., 2019, s. 30, 50, 56)



Obrázek 3– Časový vývoj incidence a mortality karcinomu prsu v České republice (Dušek a kol, 2005)

2.3.2 Histologie karcinomu prsu

Onemocnění prsu může být benigní nebo maligní. Za benigní se považují premaligní změny, kam patří duktální hyperplazie a lobulární atypická hyperplazie. Maligní změny mohou být neinvazivní, nebo invazivní. Neinvazivními nádory jsou duktální karcinom in situ a lobulární karcinom in situ. K invazivním nádorům patří duktální, lobulární, inflamatorní a další typy. (Šlampa a kol., 2011, s. 123)

Znakem maligního onemocnění je nekontrolovatelný růst buněk, který kontrolní mechanismy organismu už nezvládají kontrolovat. Buňky rostou rychle a tvoří nádor. Nádor svým růstem může ničit okolní tkáň či orgány. (Abrahámová a kol., 2019, s. 21)

Jsou-li nádory neinvazivní, označené jako in situ, rostou pomalu a nádor se nachází pouze na jednom místě. Pokud však dojde k jejich pronikání do okolí, jedná se už o nádory

invazivní. Nejčastější cestou šíření nádorových buněk jsou mizní cesty, kudy se nádorové buňky dostanou do mizních uzlin, kde se mohou usadit a tvořit lymfatické metastázy. Další možností šíření je krevní řečiště. Tudy se mohou dostat do pacientových orgánů a tvořit tam hematogenní metastázy. (Abrahámová a kol., 2019, s. 21)

2.3.3 Rozsah onemocnění

Onemocnění je podle svého rozsahu členěno do stádií I–IV. Stadium podává informaci o velikosti nádoru, postižení lymfatických cest a přítomnosti metastáz. Ke klasifikaci pomáhá TNM systém. (Abrahámová a kol., 2019, s. 70)

2.3.3.1 TNM systém

TNM klasifikace má tři kategorie. První z nich je kategorie T, která popisuje velikost tumoru. Zkoumá, zda tumor prorůstá do kůže nebo svalů hrudní stěny. Další je kategorie N. Ta se zabývá postižením lymfatických uzlin. Poslední je kategorie M, která podává informaci o přítomnosti vzdálených metastáz. (Abrahámová a kol., 2019, s. 75,76)

Tis značí karcinom in situ. (Šlampa a kol., 2011, s. 120) Tedy nádor, který je přítomen v jednom místě a nevykazuje známky invaze. „Šíří se intraepiteliálně, nenarušuje bazální membránu.“ (Klener, 2002, s. 75) „Karcinom prsu stadia T1 je nádor 2 cm nebo méně v nejmenším rozměru, stadium T2 je nádor větší než 2 cm, ne však více jak 5 cm v největším rozměru, T3 – nádor větší jak 5 cm v největším rozměru, T4 nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže.“ (Hynková a kol., 2012, s. 154)

„Klasifikace N1 – znamená průkaz metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mizní uzlině (uzlinách); N2 – metastázy ve stejnostranné axilární mizní uzlině, které jsou fixovány navzájem nebo k jiným strukturám; N3 – metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních či supraklavikulárních mizních uzlinách (uzlině).“ (Hynková a kol., 2012, s. 154)

Stadium M0 popisuje stav, kdy nejsou přítomny žádné vzdálené metastázy. Pokud vzdálené metastázy jsou přítomny, jedná se o stadium M1. V případě, kdy nejde vzdálené metastázy hodnotit, je stádium označeno MX. (Šlampa a kol., 2011, s. 121)

2.3.3.2 Stadia onemocnění

Podle TNM lze dělit onemocnění na jednotlivá stadia viz tabulka 1. Nejpriznivější je stadium 0, které svědčí pouze o přítomnosti karcinomu in situ, který není invazivní. (Abrahámová a kol., 2019, s. 77)

Stadium I svědčí o časném stadiu invazivního onemocnění, které nezasáhlo lymfatické uzliny a nerozšířilo se mimo prs. Prognóza je zde dobrá. Statistiky udávají, že celkové pětileté přežití u léčených osob se pohybuje kolem 90–95 %. (Abrahámová a kol., 2019, s. 77)

S vyšším stupněm onemocnění přibývá i jeho rozsah a snižuje se procento pacientek s celkovým pětiletým přežitím. U stadia II to je 86–91 % a u stadia III 54–67 %. Při stadiu IV, jehož hlavním aspektem je přítomnost vzdálených metastáz, je to pouze 20 %. (Abrahámová a kol., 2019, s. 78)

Tabulka 1 - Stadia onemocnění (Hynková a kol., 2012, s. 155)

Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	NO	M0	Stadium IIIA	T0	N2	M0
Stadium I	T1	NO	M0		T1,2	N2	M0
Stadium IIA	T0,1	N1	M0		T3	N1,2	M0
	T2	NO	M0	Stadium IIIB	T4	NO,1	M0
Stadium IIB	T2	NO	M0	Stadium IIIC	T0-4	N3	M0
	T3	NO	M0	Stadium IV	T0-4	NO-3	M1

2.3.4 Diagnostika karcinomu prsu

2.3.4.1 Příznaky

V počátcích svého růstu se zhoubný nádor nijak neprojevuje. Není bolestivý ani pacienti nepocítují žádné obtíže. Zde hraje velkou roli mamografický screening, který ho dokáže odhalit. (Abrahámová a kol., 2019, s. 61)

Pokud nádor doroste do větších rozměrů, je možné ho nahmatat jako bulku v prsu. U pokročilého nádoru se navíc mohou objevit i příznaky, které pacienta upozorní, že něco není v pořádku. Mezi takové příznaky patří: „*změna konfigurace prsu, jeho zvětšení nebo zmenšení, popř. zvýraznění žilní pleteně. Mohou být přítomny povrchové změny na bradavce. Nejčastějším příznakem choroby je více či méně nápadný infiltrát tuhé konzistence v kterékoli oblasti prsu či oploštění bradavky nebo její vpáčení.*“ Pokud je onemocnění v pokročilejším stadiu, může se vyskytovat výtok z bradavky. (Hladíková a kol., 2009, s. 35)

2.3.4.2 Základní vyšetření

V situaci, kdy se objeví podezření na nádor, je prvním krokem mamografické vyšetření. To se doplní ultrasonografickým vyšetřením. (Abrahámová a kol., 2019, s. 67)

Když předešlá vyšetření ukážou výskyt podezřelé tkáně, která by potenciálně mohla být zhoubným nádorem, je nutná její histologická analýza. Jednou z možností je cytologické

vyšetření. To je určeno pro punkce tekutinových útvarů, jako jsou cysty nebo abscesy, a provádí se pomocí tenké jehly. Jehla se vsune do místa léze a provede se aspirace. Získaný vzorek se pošle na rozbor. Tenkojehlová biopsie je však hlavně využívána pro úlevovou punkci cyst nebo, pokud se nedá odlišit cysta od solidní léze. (Hladíková a kol., 2009, s. 52)

V případě solidních lézí se volí corecut biopsie (CCB). „*Místo vpichu je znecitlivěno a provede se krátké naříznutí kůže. Jehla je vedena pod kontrolou ultrazvuku nebo mamografické stereotaxe do místa odběru.*“ Používá se tzv. bioptické dělo, které dokáže z nádoru vykrojit váleček tkáně. Z místa léze se zpravidla odebírají 2 až 3 vzorky. Odběr se provádí ambulantně. Histologický rozbor lékaři poskytne důležité informace o nádoru, které použije pro následné plánování léčby. (Hladíková a kol., 2009, s. 53)

2.3.4.3 Určení rozsahu onemocnění

Po histologickém rozboru se provádí jako základ rentgenové vyšetření. Provede se snímek hrudníku, který zobrazí struktury hrudníku a rozsah nádoru. Dále na něm mohou být zobrazeny plicní metastázy. Snímek bývá doplněn CT vyšetřením (počítačová tomografie), které poskytne lepší zobrazení sledované oblasti. (Abrahámová a kol., 2019, s. 72)

Pro vyloučení metastáz, které by se tvořily, slouží celotělová scintigrafie s ^{99m}Tc . Scintigrafie dokáže odhalit metastatický kostní proces i v případě, že metastázy na běžných radiodiagnostických snímcích nejsou vidět. (Abrahámová a kol., 2019, s. 73)

2.3.5 Léčba

Když je určen rozsah onemocnění, tzv. staging, může být naplánována léčba. Existují tři základní možnosti léčby – chirurgická, radioterapie a systémová léčba. Tyto způsoby se zpravidla kombinují. (Abrahámová a kol., 2019, s. 101)

2.3.5.1 Chirurgická léčba

Základem je léčba chirurgická, která je uplatněna ve většině případů. Rozdílný je však její rozsah. Léčba může být radikální, tedy totální mastektomie prsu, kdy je odstraněn celý prs, nebo částečná – parciální mastektomie. Tento způsob je volen u velkých nádorů, kdy by byl problém provést kosmetickou operaci. Operace je navíc doplněna o vynětí tkáně z podpaží - excentraci axily nebo odstranění sentinelové lymfatické uzliny. (Abrahámová a kol., 2019, s. 84, 85)

Druhou možností je parciální mastektomie, v jejímž případě zůstává prs zachován. Odstraní se nádor s ochranným okolním lemem. V tomto případě je nutná adjuvantní léčba, kterou

bývá radioterapie. Výhodou je dobrý kosmetický vzhled, ale i psychologický aspekt pro pacientku. (Abrahámová a kol., 2019, s. 86)

2.3.5.2 Systémová léčba

Jedná se o léčbu, která ovlivní celý organismus. Principem je distribuce krevním oběhem. Systémovou léčbu lze dále rozdělit na chemoterapii, hormonální léčbu a biologickou léčbu. (Abrahámová a kol., 2019, s. 100)

Při chemoterapii jsou používány chemické látky – cytostatika, které se vyznačují protinádorovým účinkem. Principem jejich fungování je poškození nukleových kyselin, které jsou nutné pro existenci buňky. Buňky se poté nemohou dělit, což znamená jejich smrt. Účinnost cytostatik se pohybuje v rozmezí 20 až 65 %, ale pokud jsou kombinována, jejich účinnost se zvýší. (Abrahámová a kol., 2019, s. 105, 107)

Pokud jsou přítomny hormonální receptory, může být zvolena léčba hormonální. Existují tři druhy. Ablační hormonální léčba, jejímž úkolem je odstranit hormony, které stimulují karcinom prsu. Jedná se hlavně o blokaci funkce vaječnicků. (Abrahámová a kol., 2019, s. 107) Druhou možností je kompetitivní hormonální léčba, kdy se používají antiestrogeny. Ty mají za úkol obsadit estrogenové receptory, a zamezit tak vazbě estrogenu. (Hladíková a kol., 2009, s. 85) Poslední možností je hormonální inhibiční léčba. Principem jejího fungování je inhibice syntézy estrogenů v periferních tkáních. Ta probíhá v nadledvinkách u pacientek, které jsou po menopauze. (Abrahámová a kol., 2019, s. 108)

„Biologická léčba znamená podávání látek, které ovlivňují řetězce dějů určitých receptorů nezbytných pro přežívání, množení a růst buněk.“ Převážně se používají látky, které blokují receptor HER-2. V důsledku jeho blokace dochází k smrti buňky. Podmínkou však je, že v nádorových buňkách musí být zvýšený počet HER-2 receptorů. (Abrahámová a kol., 2019, s. 108)

2.3.5.3 Radioterapie

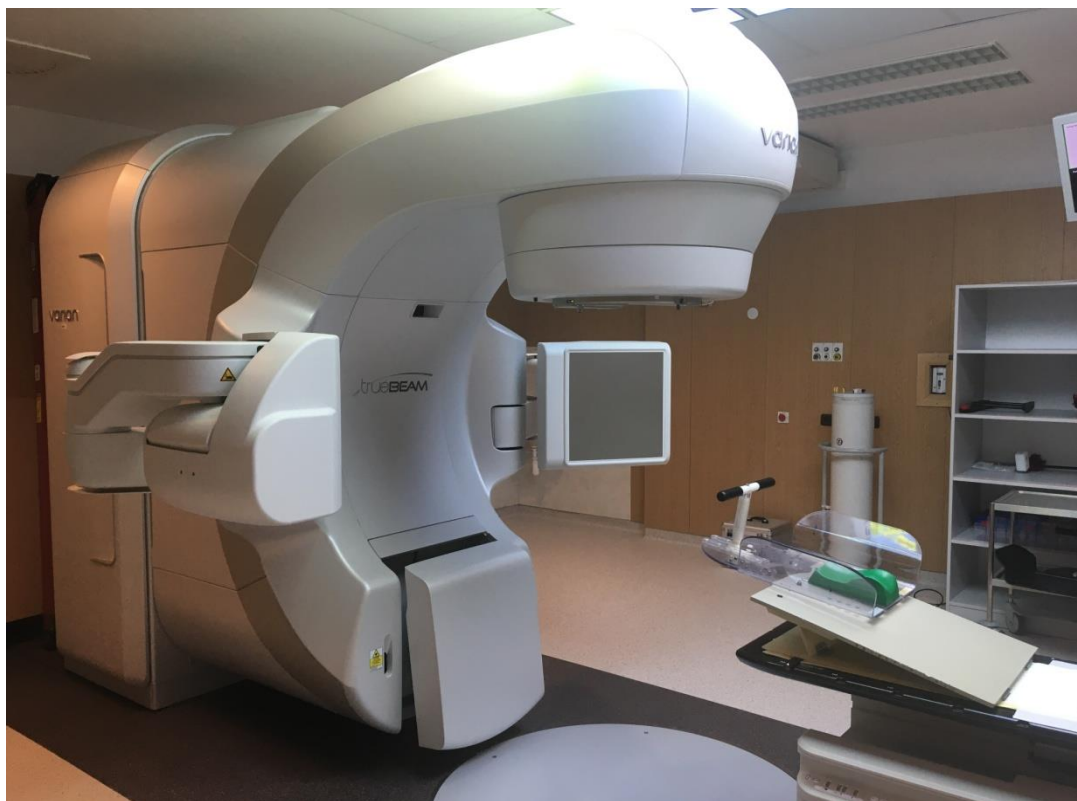
Jedná se o léčbu využívající ionizující záření. (Hladíková a kol., 2009, s. 68) Největší vliv má ionizující záření na DNA (deoxyribonukleová kyselina), kterou poškozuje. Poškozením vznikají zlomy na jejím řetězci, které mohou vést až k zániku buňky. (Klener, 2002, s. 124)

Každý druh nádoru reaguje na ionizující záření odlišně, což je důležitý faktor pro volbu léčby. Cílem radioterapie je dodat do nádoru letální dávku s ohledem na okolní zdravou tkáň a kritické orgány. (Klener, 2012, s. 129)

Radioterapie se dělí na zevní radioterapii (teleterapii) a brachyterapii, které je věnována samostatná kapitola. Odlišují se umístěním zdroje záření, kdy při teleterapii je zdroj umístěn mimo tělo pacientky. Na rozdíl při brachyterapii je zdroj přímo v ozařovaném místě. (Adam a kol., 2010, s. 114)

Pro léčebnou externí radioterapii se používají lineární urychlovače. Lineární urychlovač od firmy Varian je zachycen na obrázku 4. V levé části je gantry s hlavicí a na pravé straně je ozařovací stůl, kde je připraven klín a tzv. řídítka s podhlavníkem pro ozařování prsu.

V urychlovačích vzniká vysokoenergetické fotonové záření. (Coufal a kol., 2011, s. 316) Pro toto záření je charakteristické, že je pronikavé a jeho intenzita ubývá se čtvercem vzdálenosti. „Svazek záření má tvar kužele a výstupní dávka je nižší než vstupní, ale pole výstupní je větší než vstupní.“ (Abrahámová a kol., 2019, s. 89) Záření vzniká dopadem urychlených elektronů na terčik. V hlavicí je svazek záření pomocí kolimátoru tvarován do požadovaného tvaru. U většiny lineárních urychlovačů je možné zvolit z více energií fotonů. Čím vyšší energie fotonů je, tím se dostanou do větší hloubky. (Hynková a kol., 2012, s. 103)



Obrázek 4- Lineární urychlovač, na ozařovacím stole „řídítka“ a klín připravené pro ozařování prsu

Radioterapie může být aplikována před operací nebo po chirurgickém zákroku. Pokud byl pacientce nádor odstraněn, záření zabraňuje vzniku recidivy. V případě pokročilých či metastazujících nádorů záření způsobuje zmenšení nádoru. (Hladíková a kol., 2009, s. 68)

V případě, kdy pacientka podstoupí zachovnou operaci a není zasažena sentinelová lymfatická uzlina, ozařuje se oblast mammy. Následně se cílí na lůžko nádoru, což je označováno jako boost. Ozařuje se 5× týdně, dávkou 2 Gy do celkové dávky 46–50 Gy. V některých případech se používá akcelerovaný režim, kdy je celková dávka dodána pouze v 16 frakcích. Boost se provádí fotonovým nebo elektronovým svazkem stejnou frakcionací, ale do celkové dávky 10–20 Gy. Pokud by však byla zasažena sentinelová lymfatická uzlina, při operaci by byla provedena i disekce axily a kromě mammy by byla ozařována i axila a oblast nadklíčkových a podklíčkových uzlin. V případě uzlin je opět stejná frakcionace, ale do celkové dávky 50 Gy. (Šlampa a kol., 2011, s. 126, 127)

Zevní radioterapie využívá více technik dodání dávky. Dnes se používá 3D konformní radioterapie. Cílový objem má tak trojrozměrný tvar, což pomáhá k lepšímu ozáření nádoru a hlavně k lepší ochraně okolních struktur. (Coufal a kol. 2011, s. 316)

Řada pracovišť používá techniku dvou protilehlých tangenciálních polí (mediální a laterální pole). K homogenizaci dávky se používají buď pevné či dynamické klíny nebo technika field-in-field. Klíny mají za úkol zlepšit rozložení záření, a dosáhnout tak homogenního rozložení dávky v ozařovaném místě. (Binarová, 2010, s. 47)

Některá centra k dodání dávky do cílového objemu používají techniky s modulovanou intenzitou svazku, a to jak se statickými poli (Intensity-modulated radiotherapy- IMRT), nebo i během kyvu (Volumetric Modulated Arc Therapy).

Podmínkou pro IMRT je mnoholamelový kolimátor (multileaf collimator), který je umístěn na hlavici lineárního urychlovače. Jeho funkcí je vyclonit požadovaný objem záření. Je tvořen lamelami, které do sebe navzájem zapadají. Pohybem lamel je vycloněn požadovaný objem. (Binarová, 2010, s. 32)

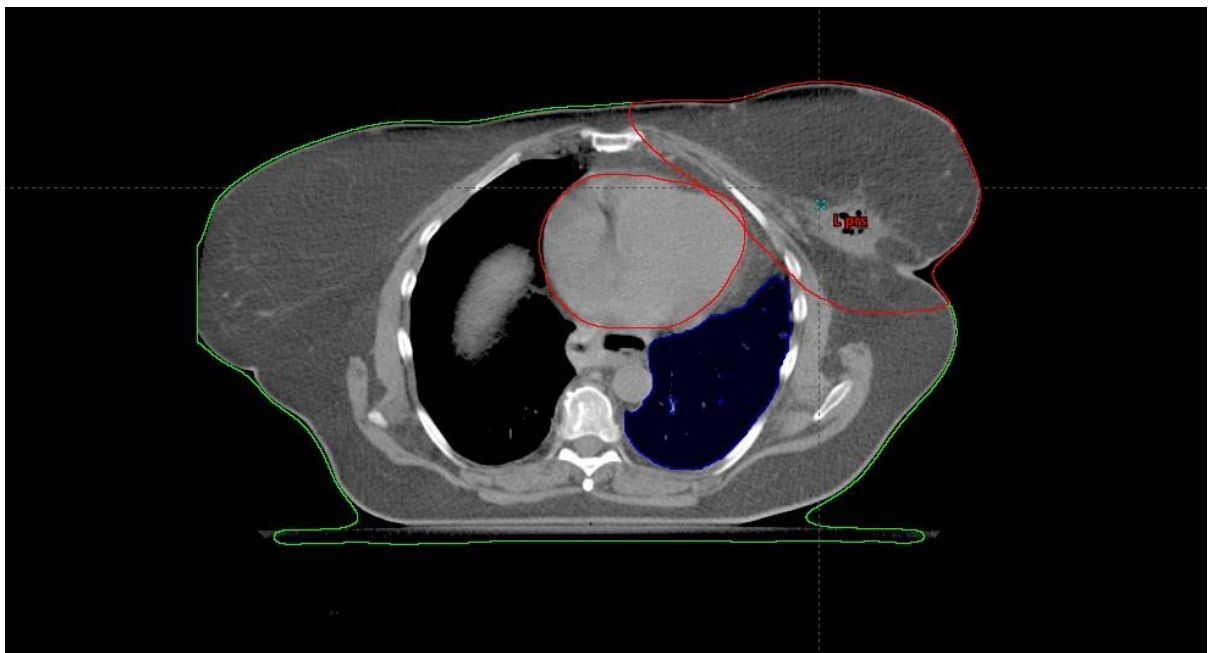
V určitých případech se používá 4D konformní radioterapie, která zohledňuje kromě objemu ozařované oblasti i to, jak se ozařovaný objem v čase mění. Při ozařování prsu je brán v potaz pohyb hrudníku, který je způsoben dýcháním. (Adam a kol., 2010, s. 114)

Jednou z 4D konformních ozařovacích technik je ozařování v hlubokém nádechu (DIBH – deepinspirationbreath-hold). Využívá výhodnější polohy srdce při hlubokém nádechu

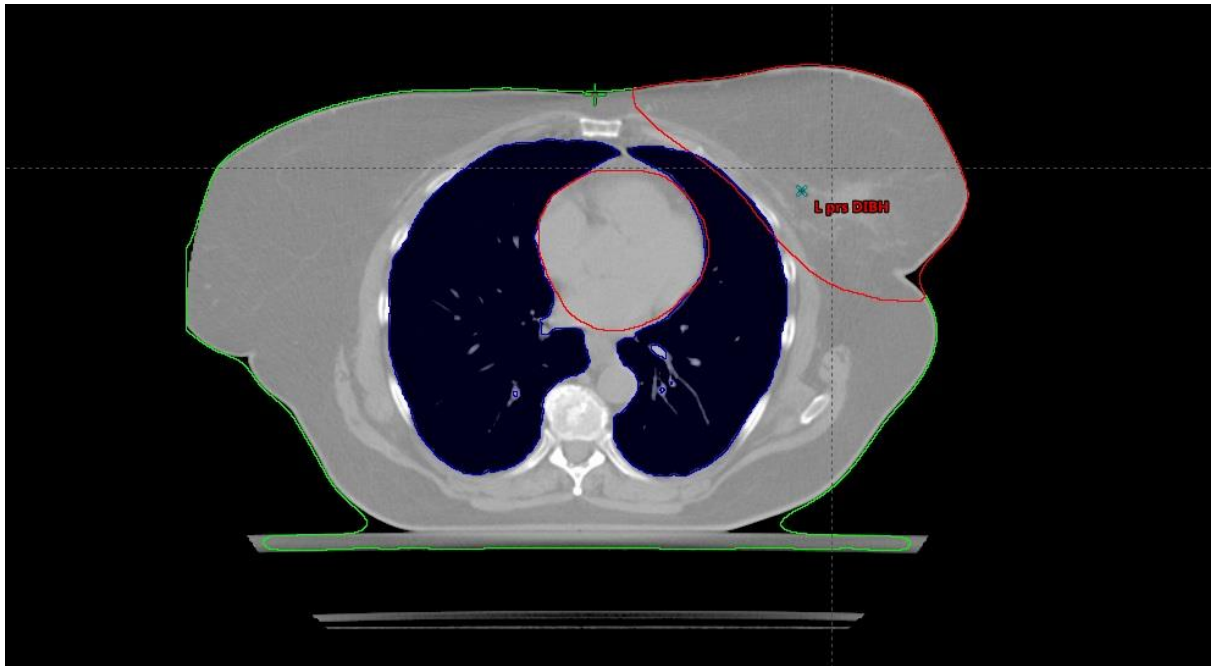
a pomáhá snížit dávky, které srdce při ozařování obdrží. (Bergom a kol., 2018) Rozdíl v použití techniky DIBH při ozařování levého prsu a klasického ozařování zachycují obrázky 5 a 6. Na obrázku 5 je vidět ozařovaná oblast při klasickém ozařování, která zasahuje i do oblasti srdce. Obrázek 6 ukazuje ozařovanou oblast za použití DIBH, které šetří srdce.

V praxi se používá technika DIBH spolu s kontrolou hloubky nádechu pro zajištění její reprodukovatelnosti. Jednou z možností je použít zařízení zvané aktivní kontrola dýchání (ABC – aktive breathing control). Přístroj obsahuje spirometr, který monitoruje průtok vzduchu vstupujícího do plic pacientky a zastaví ho na předem daném objemu. Výhodou této metody je její reprodukovatelnost, neboť nadechovaný objem je vždy stejný, a tak zůstávají stejné podmínky pro ozařování. (Bergom a kol., 2018)

Druhou možností aplikování DIBH při ozařování je monitorování dýchacích pohybů. Za tímto účelem se používá marker, který se umístí pacientce na hrudník, a pomocí kamery se snímají jeho pohyby. Pacientka pak zadrží dech v určitých fázích dýchacího cyklu. V tomto případě je nutná aktivní účast ozařované osoby. Správné dýchání musí být s pacientkou při simulaci nacvičeno. (Bergom a kol., 2018)



Obrázek 5- Ozařovaná oblast při RT karcinomu prsu při klasickém ozařování - srdce zasahuje do ozařovaného objemu



Obrázek 6- Ozařovaná oblast při RT karcinomu prsu za použití techniky DIBH - hlubokým nádechem dochází k oddálení hrudní stěny od srdce a to se pak nachází zcela mimo ozařovaný objem

2.3.6 Brachyterapie

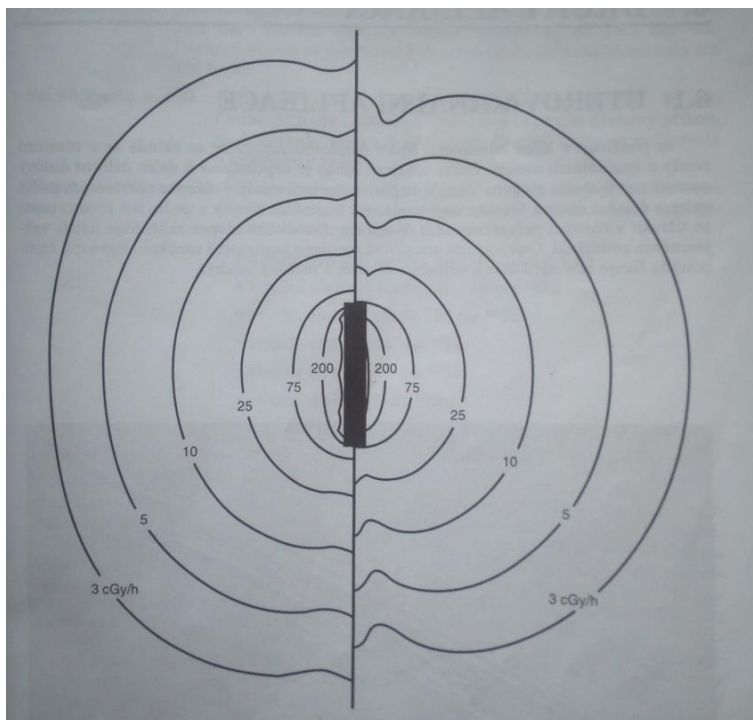
Další možností doručení radioterapeutické dávky záření je brachyterapie. Princip spočívá v zavádění zdroje záření přímo do cílového objemu. Může být kombinována i se zevním ozářením.

„Název pochází z řečtiny (brachys = krátký) a znamená ozařování na krátké vzdálenosti.“ Zdroj záření se zavádí přímo do místa, které je třeba ozařovat. K ozařování se používají různé radionuklidy. Zářič je možné umístit do tělních dutin (např. pochva, rektum, bronchus), to by se jednalo o intrakavitární brachyterapii. Další možností je intersticiální brachyterapie, kdy je zářič vložen do léčeného nádoru pomocí jehel. Poslední možností je technika muláží, kdy jsou zářiče umísťovány na povrch těla. (Petera, 1998, s. 4–5)

Radionuklidy produkují záření gama. To vzniká jako následek radionuklidové přeměny atomových jader radioaktivních prvků. (Binarová, 2010, s. 25)

Pokud bychom srovnali brachyterapii se zevním ozařováním, najdeme pár výrazných odlišností. V místě, kde je aplikován zdroj záření, je dávka největší. Do okolních struktur se dostává dávka mnohem menší, tím je můžeme šetřit. Je tak možné do cílového objemu aplikovat mnohem větší dávku, než by bylo možné při teleterapii. Díky vyšší dávce je možné účinnou dávku dodat v kratším čase. Rozdíl bychom objevili i v homogenitě dávky, ta je nehomogenní a maximum se nachází v okolí zdrojů, viz obrázek 7, který ukazuje rozložení

dávky u cesiového zdroje pomocí izodóz. (Petera, 1998, s. 4) Izodózy jsou křivky, které spojují místa se stejnou hodnotou dávky. Graficky ukážou rozložení dávky. (Binarová, 2010, s. 21)



Obrázek 7- Izodózy ^{136}Cs zdroje (Petera, 1998, s. 15)

2.3.6.1 Indikace pro brachyterapii

Jednou z indikací je primární radikální léčba. Ta „je vhodná pro malé, dobře lokalizované nádory s minimálním rizikem šíření do regionálních lymfatických oblastí“. Druhou možností je použití jako boost k teleterapii. S tím bychom se mohli setkat u rozsáhlejších nádorů, kde by hrozilo riziko šíření lymfatickými cestami. Nejprve probíhá teleterapie, která má za úkol zničit mikrometastázy a zmenšit primární nádor. Brachyterapie dosytí nádor vyššími dávkami, kterých při teleterapii nelze dosáhnout. Další indikací je paliativní léčba. Brachyterapie dokáže rychle a efektivně zmírnit obtíže, které například souvisejí s maligními stenózami jícnu nebo bronchů. Poslední indikací je opakované ozáření u recidiv. Jedná se především o recidivy v oblasti hlavy a krku. (Petera, 1998, s. 5)

2.3.6.2 Nevýhody a kontraindikace brachyterapie

Hlavní nevýhodou je invazivní způsob léčby, kdy je potřeba, aby na oddělení byl malý sál, a často je nutná i anestezie. Navíc z finančního hlediska je tato možnost poměrně nákladná. (Petera, 1998, s. 6)

Ne vždy však lze brachyterapii provést. Mezi její kontraindikace patří: „*rozsáhlé tumory, tumory s vysokou tendencí k regionálnímu metastazování, nádory s obtížně zhodnotitelnými hranicemi, nádory postihující kost nebo nacházející se v jejím těsném sousedství, nádory obtížně přístupné*“. (Petera, 1998, s. 6)

2.3.6.3 Afterloading

Pro ochranu personálu před zářením se používá afterloadingový systém, viz obrázek 8. Díky němu se personál nedostane do přímého kontaktu se zářičem. V místě, kde chceme ozařovat, je zaveden katétr. Na ten se poté napojí vodič a do něho se zavádí zdroj záření. (Binarová, 2010, s. 141)



Obrázek 8– Afterloading

Afterloading obsahuje zásobní kontejner, ve kterém jsou uloženy zdroje záření. Působí tak jako stínění. Zdroje jsou vysunuty až při ozařování, kdy je personál mimo místnost. Než je však provedeno ozáření, probíhá ještě kontrola funkčnosti, kdy projede každým vodičem maketa zářiče. (Binarová, 2010, s. 141)

Rozložení dávky určí doba, po jakou je vodič v daném místě ponechán. Zářič tak popojíždí a v určených místech je pozastaven. To vše je už předem naplánováno radiologickými fyziky. (Binarová, 2010, s. 141)

2.3.6.4 Rozdělení brachyterapie podle dávkového příkonu

Low dose rate (LDR) je brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem. Příkon zářiče je 0,2–2 Gy/hod. Příkladem takového zdroje je ^{137}Cs . Zde už při ozařování probíhají reparační pochody. Díky tomu jsou šetřeny pozdně reagující tkáně. (Binarová, 2009, s. 142)

Medium dose rate (MDR) je brachyterapie se středním dávkovým příkonem, kdy dávkový příkon je 2–12 Gy/hod. (Binarová, 2009, s. 142)

Nejvyšší dávkový příkon má high dose rate (HDR) brachyterapie. Zde je dávkový příkon vyšší než 12 Gy/hod. Takovým zdrojem je např. ^{192}Ir . Ozáření takovým zdrojem trvá krátkou dobu. Výhodou je vyšší efekt na nádor. Ale bohužel je i větší efekt na pozdně reagující tkáně. (Petera, 1998, s. 31)

2.3.7 Intersticiální brachyterapie

U intersticiální brachyterapie se zavádí zdroj přímo do místa nádoru, tedy do jeho lůžka. Podle doby aplikace můžeme intersticiální brachyterapii rozdělit na permanentní a dočasnou. (Soumarová, Homola, 2006, s. 13)

2.3.7.1 Permanentní aplikace

U permanentní aplikace jsou používány zdroje, které mají krátký poločas rozpadu. Jedná se např. o ^{198}Au , ^{125}I nebo ^{103}Pd . Tyto zdroje jsou po aplikaci v nádoru ponechány. Aplikace je provedena transperineálně. Frakce je jen jedna a pacient bývá hospitalizován 2 dny. Pozice zdroje je kvůli edému méně přesná. Dávka se moduluje pomocí počtu zrn. Radiační zátěž pro okolí je jen malá. (Soumarová, Homola, 2006, s. 13)

Permanentní aplikace se používá např. pro nádory prostaty nebo nádory mozku. (Soumarová, Homola, 2006, s. 15)

2.3.7.2 Dočasná implantace

U dočasné implantace jsou zdroje po ozáření odstraněny. Zde je pak používán afterloading, aby chránil personál před ozářením. Mezi takové zdroje patří ^{192}Ir nebo ^{137}Cs . Doba hospitalizace se odvíjí od počtu frakcí. Pozice zdroje je zde přesnější než u permanentní aplikace. Dávka se moduluje pomocí úpravy pozice zdroje a času, po který je zdroj na daném místě. Okolí pacienta zde není zářením zatíženo. (Soumarová, Homola, 2006, s. 13)

Dočasná implantace se dělí na pooperační a aplikaci bez operačního výkonu. U pooperační aplikace se plastové trubičky zavádějí již během operace, kdy je odstraněn nádor. Výhodou je, že můžeme aplikátory umístit přesně do místa, odkud byl nádor vyoperován. Radioterapie je

pak zahájena až po obdržení výsledků histologického vyšetření. Tato technika se provádí u sarkomů měkkých tkání končetin a retroperitonea, nádorů prsu, pankreatu a mozku. (Soumarová, Homola, 2006, s. 15)

U pooperační implantace jsou katetry pro brachyterapii zaváděny s časovým odstupem po operaci do označené oblasti, do lůžka nádoru. Používá se u nádorů prsu. (Soumarová, Homola, 2006, s. 16)

Poslední možností je intersticiální brachyterapie bez operačního výkonu. U kurativní léčby bývá intersticiální brachyterapie kombinována s teleterapií. S touto léčbou bychom se mohli setkat u lokalizovaných nádorů, kde by však operační výkon pro daný orgán byl zničující. Příkladem takovéto aplikace by byl karcinom prostaty, vulvy, penisu, nádory hlavy a krku (jazyk, tváře, ret). (Soumarová, Homola, 2006, s. 16)

Intersticiální aplikaci bez operačního výkonu lze také použít pro paliativní léčbu u nádorů, které operovat už nelze. Jedná se o recidivující metastázy v krčních uzlinách po zevní radioterapii. (Soumarová, Homola, 2006, s. 16)

2.3.8 Akcelerované ozáření části prsu

Akcelerované ozáření části prsu (APBI – accelerated partial breast irradiation) je jednou z možností radiační léčby. Lze ji využít u pacientek s časným karcinomem po prs šetřících chirurgických výkonech. Její hlavní cíl je ozářit pouze oblast lůžka nádoru s bezpečnostním lemem. Nahradí tak ozáření celého prsu (WBI – whole breast irradiation). Kladem APBI je zkrácení celkové doby léčby a snížení objemu ozářených zdravých tkání. (Petera a kol., 2006, s. 147–151)

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Cíl praktické části práce

Cílem praktické části práce je vyhodnotit vhodné dozimetrické veličiny ke kvantifikaci ozáření srdce a plic při APBI na souboru pacientek léčených ve FNHK. Dalším cílem je provést porovnání výsledků s již publikovanými daty a připravit podklady k dalšímu výzkumu.

3.2 Výzkumné otázky

Praktická část práce se snaží odpovědět na dvě výzkumné otázky. První otázka je jak vyhodnotit ozáření plic při APBI. Druhá výzkumná otázka se ptá, jak vyhodnotit ozáření srdce při APBI.

3.3 Metodika

Vyhodnocení dávek na rizikové struktury při APBI brachyterapii bylo provedeno retrospektivní analýzou patientských dat získaných z plánovacího systému Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Data byla následně podrobena statistickému vyhodnocení. Data byla získána se souhlasem Fakultní nemocnice Hradec Králové.

3.3.1 Dozimetrické veličiny

Nejvhodnější veličinou pro kvantifikaci ozáření srdce je střední dávka (Darby a kol., 2013; Stranzl a Zurl., 2008). Dále je možné vyhodnotit maximální dávku na srdce. Ozáření plic lze kvantifikovat střední dávkou a objemem plic, který je ozářen dávkou větší než 20 Gy (Taylor a kol., 2017; Vikström a kol., 2011).

Pro zhodnocení ozáření rizikových struktur při APBI brachyterapií našeho souboru pacientek byly tedy vybrány následující parametry:

- D_{meanLung} – střední dávka na plíci
- $V_{20 \text{ Lung}}$ – objem plic, který byl ozářen dávkou 20 Gy a vyšší
- $D_{\text{meanHeart}}$ – střední dávka na srdce
- D_{maxHeart} – maximální dávka na srdce

3.4 Zkoumaný soubor dat

Zkoumaným souborem bylo 113 pacientek shodných se studií Pohankové a kol. (2018), které byly léčeny ve FNHK s nádorem prsu technikou perioperativní APBI s využitím plastových katetrů, jak je uvedeno dále.

3.4.1 APBI ve Fakultní nemocnici Hradec Králové

Jak bylo popsáno v teoretické části práce, jednou z možností léčby karcinomu prsu je i brachyterapie. Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové se používá metoda akcelerovaného ozáření části prsu s pooperační multikatetrovou brachyterapií.

Tato metoda zde byla zavedena v roce 2012. Intersticiální katetry se vkládají perioperativně přes duté jehly ihned během chirurgické operace a provede se biopsie sentinelové uzliny. APBI pak začne šestý den po operaci. Předepsaná dávka je 34 Gy, která je rozdělena na 10 frakcí, na jednu frakci je tak 3,4 Gy. K brachyterapii je indikována i hormonální léčba. (Pohanková a kol., 2018)

Od června 2012 do prosince 2017 absolvovalo ve FNHK APBI 125 pacientek, které jsou charakterizovány v tabulce 2, zároveň je v této tabulce i charakteristika nádorů. 12 pacientek APBI nemohlo podstoupit kvůli špatným výsledkům konečné biopsie sentinelové uzliny. Předběžné výsledky studie ukazují, že perioperativní multikatetrová intersticiální HDR brachyterapie je proveditelná u pacientek s časnými nádory prsu. Tento léčebný plán zkracuje dobu léčby, šetří pacientky před opakovanou anestezií a umožňuje přesnou aplikaci afterloadingových katetrů pod přímou zrakovou kontrolou. (Pohanková a kol., 2018)

Tabulka 2- Charakteristika pacientek a tumorů (Pohanková a kol., 2018)

Charakteristika	n (rozsah)
Průměrný věk [roky]	67 ± 5,8 (54–83)
Průměrný průměr nádoru [mm]	10,0 ± 4,9 (2,0–35,0)
Stupeň diference - grading [%]	
G1	58
G2	61
G3	6
Umístění	
Pravý prs	57
Levý prs	68
Horní vnější kvadrant	72
Horní vnitřní kvadrant	24
Spodní vnější kvadrant	7
Spodní vnitřní kvadrant	11
Centrální	11

Kritériem pro zařazení pacientky k APBI byl věk od 55 let, diagnóza duktálního nebo lobulárního karcinomu in situ, jehož průměr nepřesahoval 3 cm. Další podmínka byla, že nádor nesměl postihovat lymfatické uzliny ani metastazovat do okolí. Musel být čistý resekcí okraj a nebyl přítomen receptor HER 2 a gen *BRCA*. (Pohanková a kol., 2018)

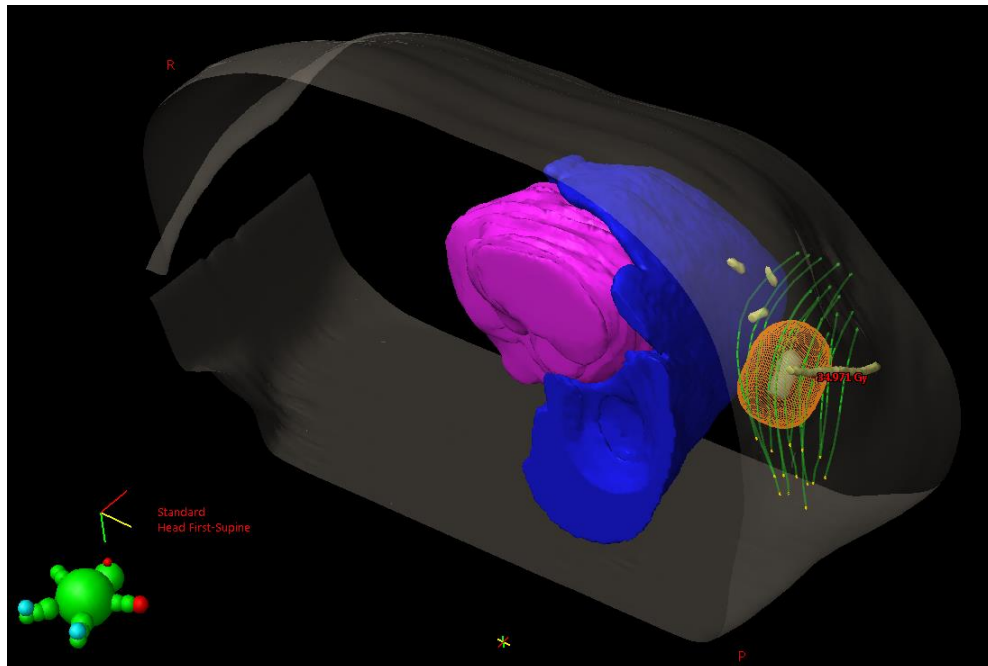
Na radioterapeutické oddělení se pacientka dostane 5. den po operaci. Sestry očistí katetry a s fyzikem je zakrátí na požadovanou délku. Poté katetry sterilně překryjí a čeká se na výsledky histologického vyšetření. Následně lékař s fyzikem připraví ozařovací plán. Celkovou charakteristiku prováděné brachyterapie zachycuje tabulka 3.

Tabulka 3 - Charakteristika brachyterapie (Pohanková a kol., 2018)

Charakteristika	n (rozsah)
Průměrný počet katetrů	13 ± 3 (4–19)
Průměrný počet rovin	3 ± 1 (1–4)
Průměrná hodnota V100 [cm ³]	51,5 ± 29,6 (9,9–153,6)
Průměrná hodnota V150 [cm ³]	12,7 ± 12,6 (2,5–67,2)
Průměrná dávka na kůži [Gy]	29,0 ± 6,6 (9–45)
Průměrná hodnota DNR u 113 ozářených pacientek DNR = V150/V100 (poměr nejednotnosti dávky)	0,23 ± 0,11 (0,15–0,57)

Při tvorbě ozařovacího plánu je nutné dodržet jistá kritéria. Klinický cílový objem (CTV – clinical target volume) představuje kavita, tedy místo po odoperovaném nádoru s přidáním 10 až 20 mm a musí být 5 mm pod kůží. Uložení kritických orgánů, CTV a rozmístění katetrů je

zachyceno na obrázku 9, jedná se o 3D plán z programu (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Modře jsou zobrazeny plíce, růžově je srdce, oranžová struktura představuje CTV a zeleně jsou znázorněny katetry.



Obrázek 9 - 3D zobrazení ozařované oblasti

Celková předepsaná dávka je 34 Gy rozdělených na frakce po 3,4 Gy. Ozařování probíhá dvakrát denně v 5 až 7 dnech a interval mezi jednotlivými frakcemi je minimálně 6 hodin.

Dále je třeba při plánování dodržet, aby 90 % objemu pokrývalo 90 % dávky. Dávkový homogenní index (DHI - dose homogeneity index) musí být roven nebo menší 0,75. Vypočítat se dá ze vztahu:

$$DHI = 1 - \frac{V150}{V100}$$

kde,

V150 je objem, který obdrží 150 % předepsané dávky,

V 100 je objem, který obdrží 100 % předepsané dávky.

Objem V150 musí být menší než 70 cm³ a V200 (objem, který obdrží 200 % předepsané dávky) menší než 20 cm³. Také je třeba vzít v potaz, aby méně než 60 % prsu bylo pokryto dávkou přesahující 50 % plánované dávky. Dávka na kůži nesmí přesáhnout 100 % plánované dávky.

Pokud je histologické vyšetření v pořádku, probíhá brachyterapie o dávce 34 Gy po 10 frakcích, pokud bohužel ne, je brachyterapie použita jako boost k externí radioterapii. Pro ozařování se používá ^{192}Ir .

Samotné doručení léčebné dávky probíhá tak, že pacientka zaujme ozařovací polohu na lůžku s rukou na ozařované straně za hlavou, napojí se katetry na afterloadingový přístroj a olovem se zakryjí místa, kudy probíhají transportní trubice, jak je vidět na Obrázku 10, aby se zredukovala dávka na kůži. Před samotným ozářením radiologický fyzik ve spolupráci se sestrou provedou celkovou kontrolu ozařovacího plánu a očíslování katetrů a jejich napojení na správné kanály afterloadingového přístroje.

Po ozáření je vydezinfikována rána po operaci, zavede se obturátor pro vyztužení katetrů a zamezení vniknutí cizích těles. Nakonec je vše sterilně překryto.



Obrázek 10- Katetry napojené na afterloading

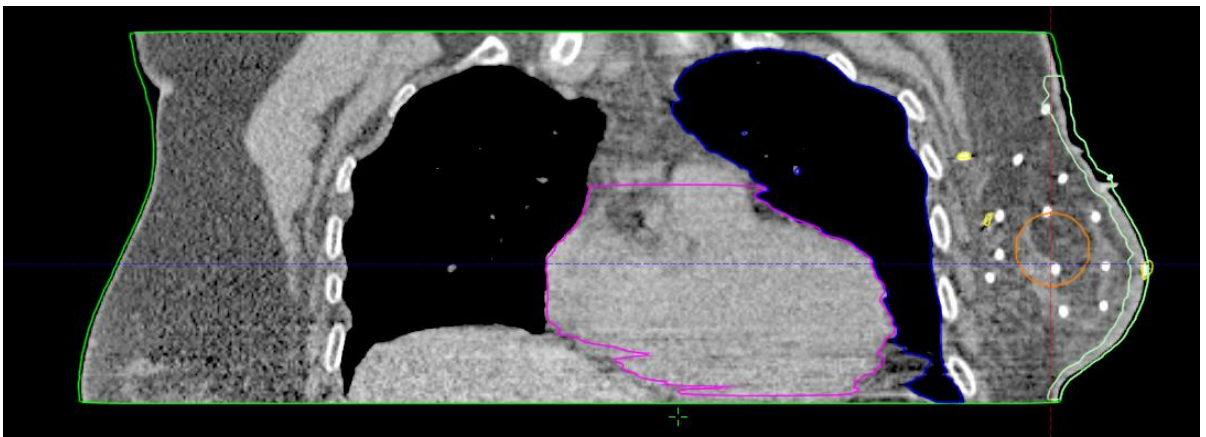
3.5 Sběr dat

V plánovacím systému Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) v prostředí Contouring byla u všech pacientek zakreslena plíce na straně léčeného prsu. Pokud byl ozařován levý prs, bylo zakresleno i srdce, viz obrázek 11 a 12. Růžově je zakresleno srdce,

plíce jsou obtaženy modře a CTV oranžově. Obrázek 11 zachycuje transverzální řez tělem a obrázek 12 koronární řez.



Obrázek 11- Transverzální řez



Obrázek 12 - Koronární řez

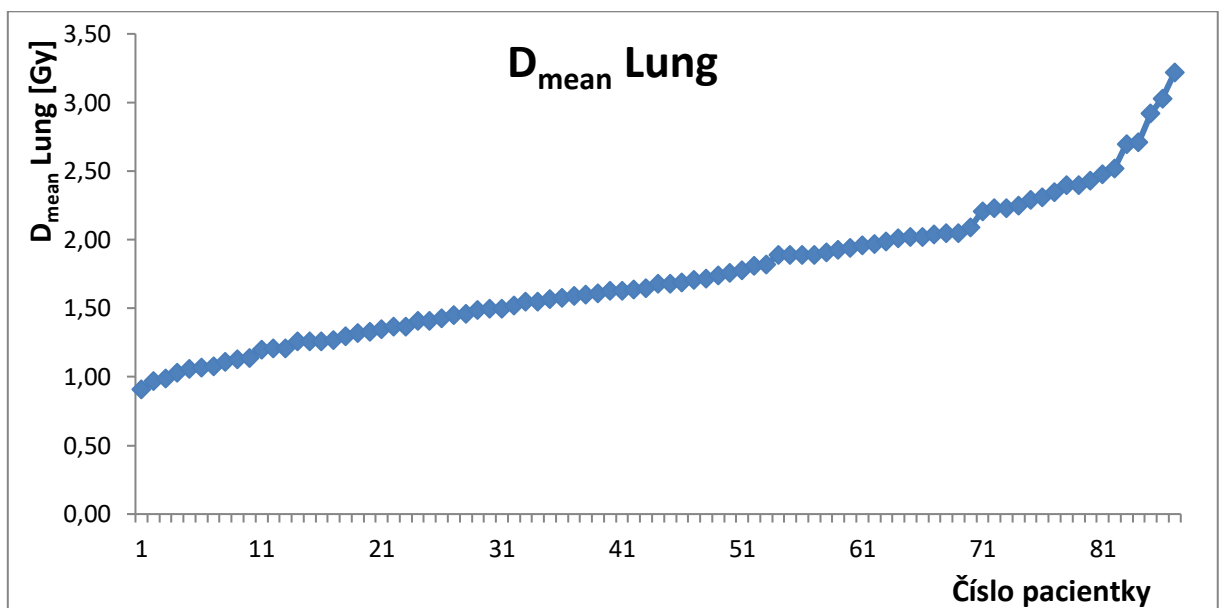
Následně byly v prostředí Brachyterapy Planning vypočteny výše zmíněné parametry: D_{meanLung} , V_{20} , $D_{\text{meanHeart}}$ a D_{maxHeart} . Byla tak získána data od 42 pacientek s karcinomem v pravém prsu a od 45 pacientek s karcinomem levého prsu. Celkově tedy byla vyhodnocena data od 87 pacientek ze 113. U 26 pacientek nebylo možné střední dávku

na rizikové orgány vyhodnotit. Důvodem byly neúplné struktury na plánovacím CT nebo artefakty, které neumožnily přesné zakreslení struktury srdce.

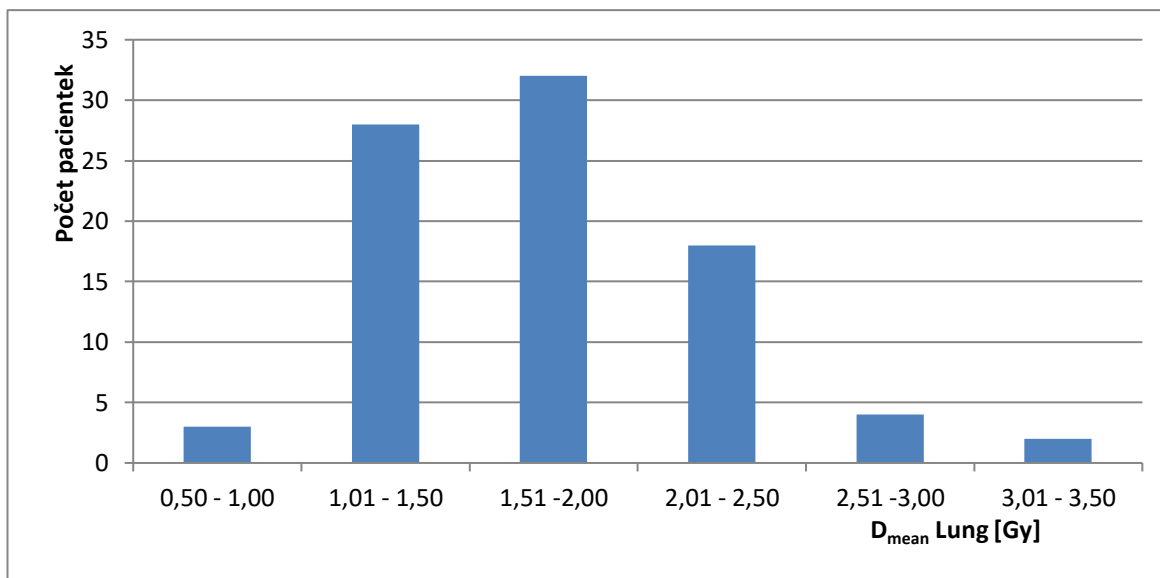
3.6 Výsledky

3.6.1 Střední dávka na plíce

První hodnocený parametr byl střední dávka na plíce (D_{meanLung}). Minimální vypočtená dávka byla 0,91 Gy. Maximální hodnota dosahovala 3,22 Gy. Průměrná hodnota byla vypočtena $1,74 \pm 0,49$ Gy (směrodatná odchylka). Výskyt jednotlivých dávek v souboru pacientek zachycuje graf na obrázku 13. Graf na obrázku 14 zobrazuje počet pacientek, které obdržely dávky v určitých intervalech.



Obrázek 13- Střední dávky na plíce (D_{meanLung}) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot)



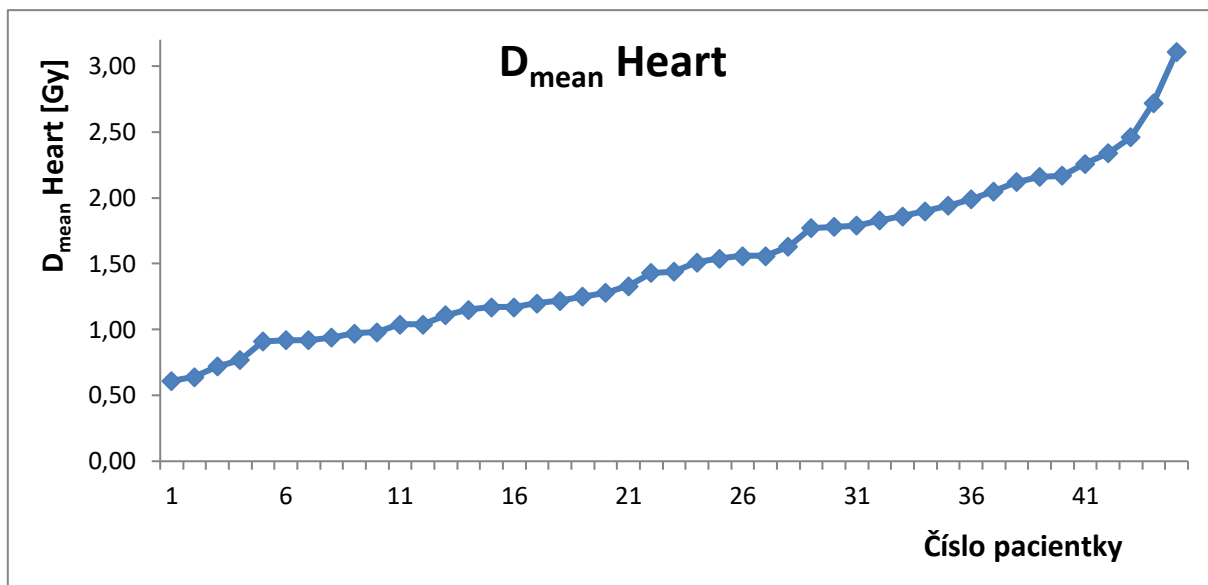
Obrázek 14- Histogram středních dávek na plíce (D_{meanLung}) v souboru pacientek

3.6.2 Parametr V20 Lung

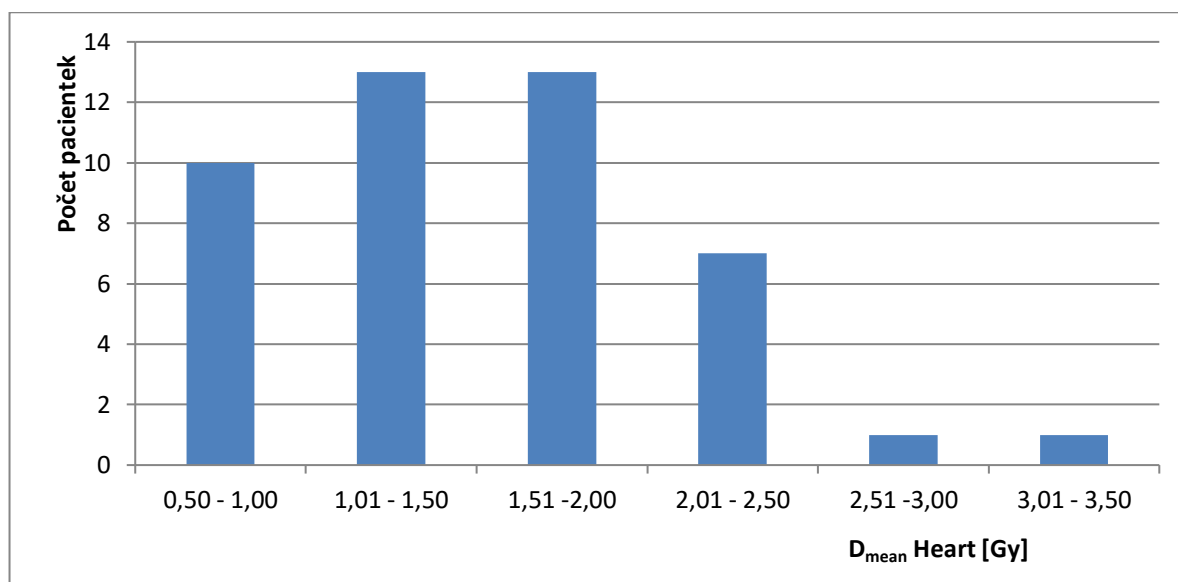
Parametr V20 Lung, tedy objem plic, který byl ozářen dávkou 20 Gy a vyšší, byl pro hodnocení vynechán. Důvodem bylo zjištění, že dávky na plíce ve zkoumaném souboru pacientek, které podstoupily APBI brachyterapii, hodnot 20 Gy nedosahují.

3.6.3 Střední dávka na srdce

Jedním z hodnocených parametrů, který popisuje ozáření srdce, byla střední dávka ($D_{\text{meanHeart}}$). Vypočtené hodnoty byly v rozmezí od 0,61 Gy do 3,11 Gy. Průměrná získaná hodnota byla $1,52 \pm 0,57$ Gy. Střední dávky na srdce, které se v souboru vyskytují, zaznamenává graf na obrázku 15. Rozložení dávek v jednotlivých intervalech je vidět na grafu na obrázku 16.



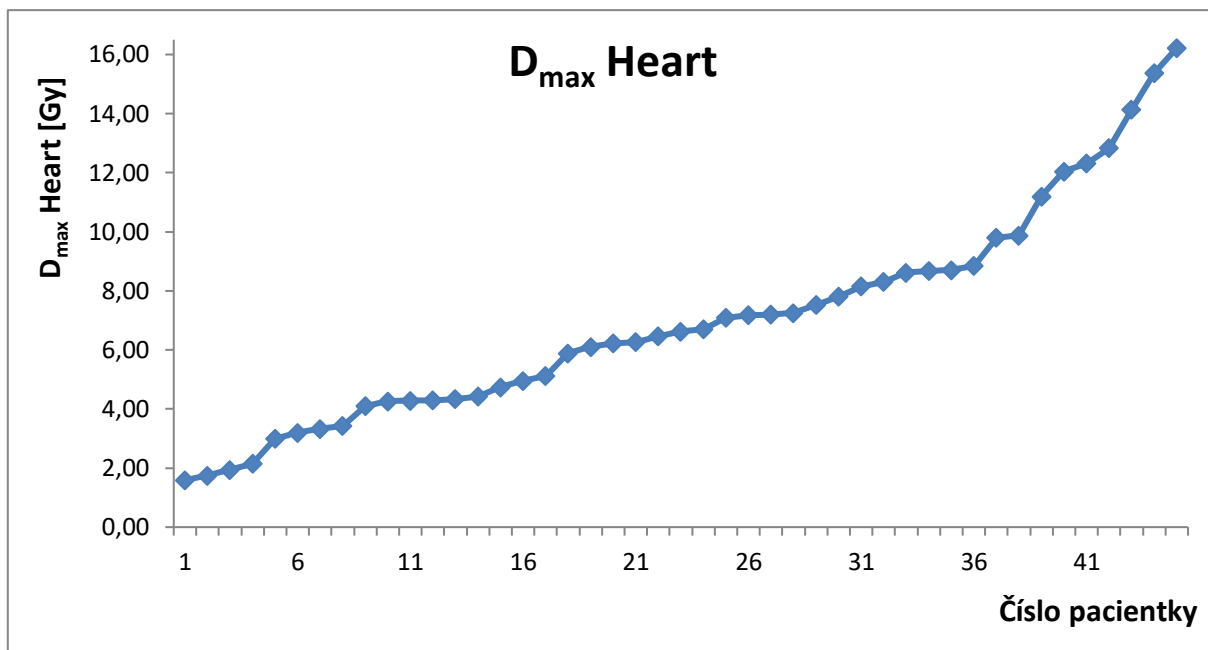
Obrázek 15 - Střední dávky na srdce ($D_{\text{meanHeart}}$) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot)



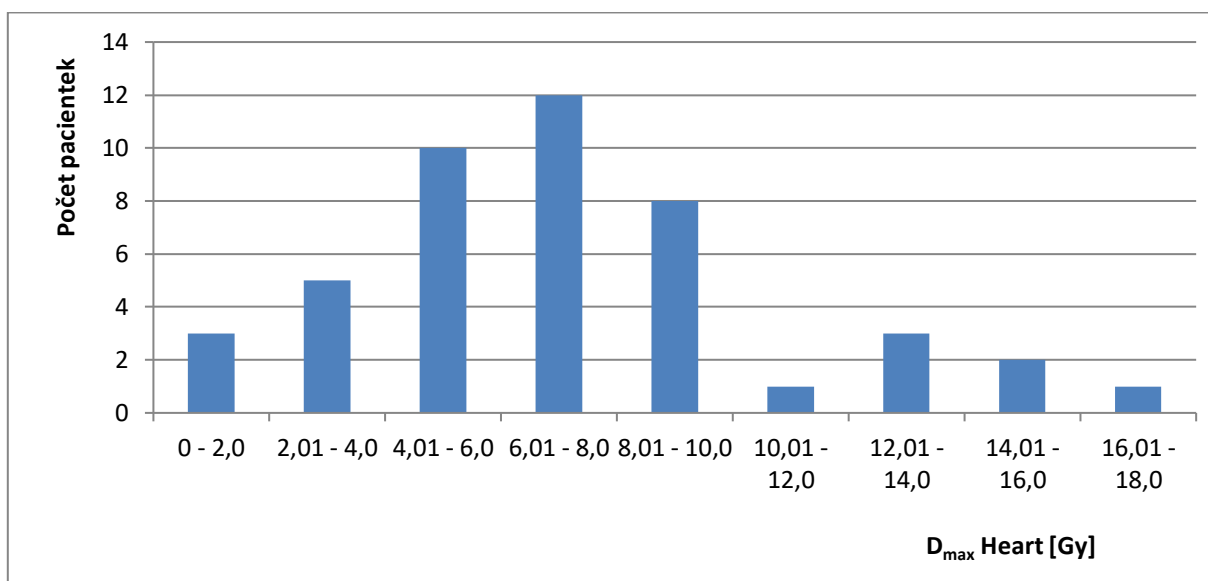
Obrázek 16 - Histogram středních dávek na srdce ($D_{\text{meanHeart}}$) v souboru pacientek

3.6.4 Maximální dávka na srdce

Poslední zkoumaný parametr byla maximální dávka na srdce. Tento parametr, na rozdíl od předešlých, měl poměrně velký rozsah hodnot. Minimální získaná hodnota byla 1,59 Gy a nejvyšší dosahovala 16,22 Gy. Průměrná maximální dávka na srdce byla $6,99 \pm 3,55$ Gy. Hodnoty, které jsou v souboru přítomné, ukazuje graf na obrázku 17. Graf na obrázku 18 podává informaci o počtu pacientek, které obdržely dávky v určitých intervalech.



Obrázek 17 - Maximální dávky na srdce (D_{\max} Heart) v souboru pacientek (seřazeno podle hodnot)



Obrázek 18- Histogram maximálních dávek na srdce (D_{\max} Heart) v souboru pacientek

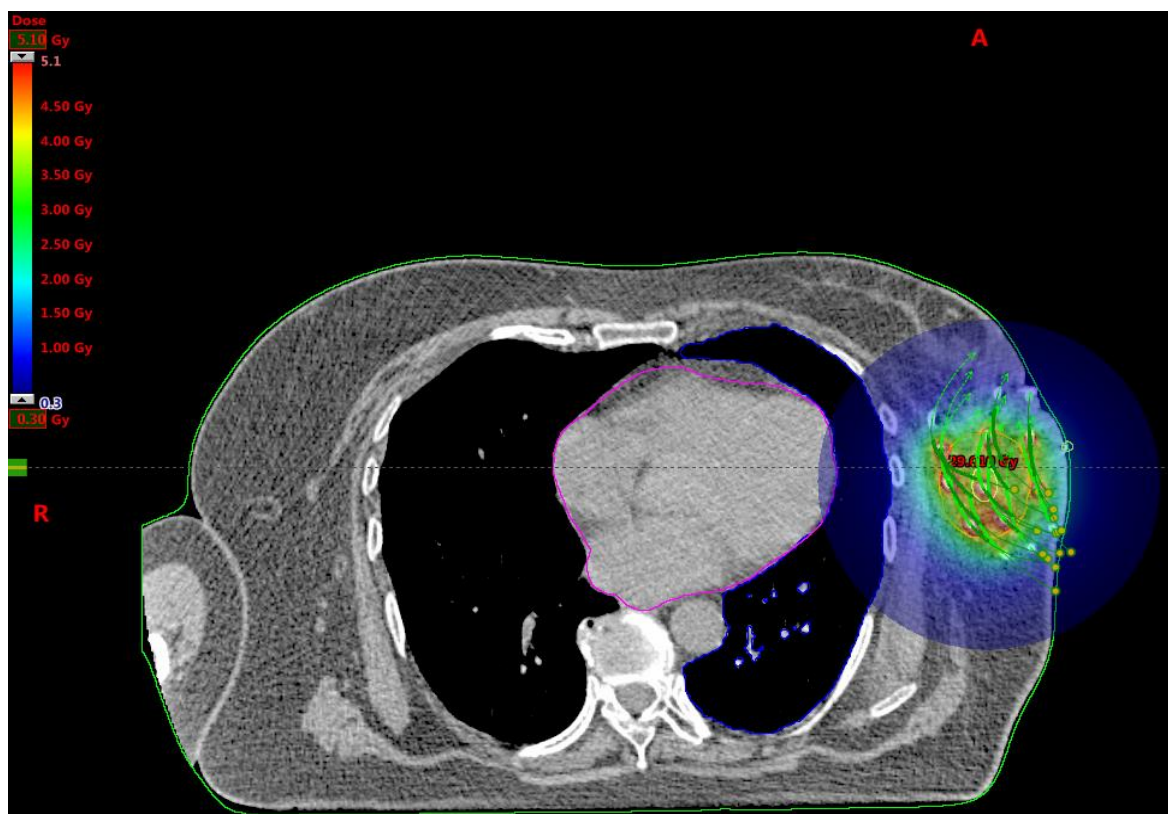
3.6.5 Shrnutí výsledků

Byly získány tři parametry: D_{meanLung} , $D_{\text{meanHeart}}$ a D_{maxHeart} v souboru pacientek, které byly léčeny APBI brachyterapií ve FNHK. Minimální, maximální a střední hodnoty byly shrnuty do tabulky 4.

Dávková distribuce je zachycena na obrázku 19 z programu Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA). Většina dávků je směřována do lůžka nádoru, ale nižší dávky zasahují i srdce a plíce.

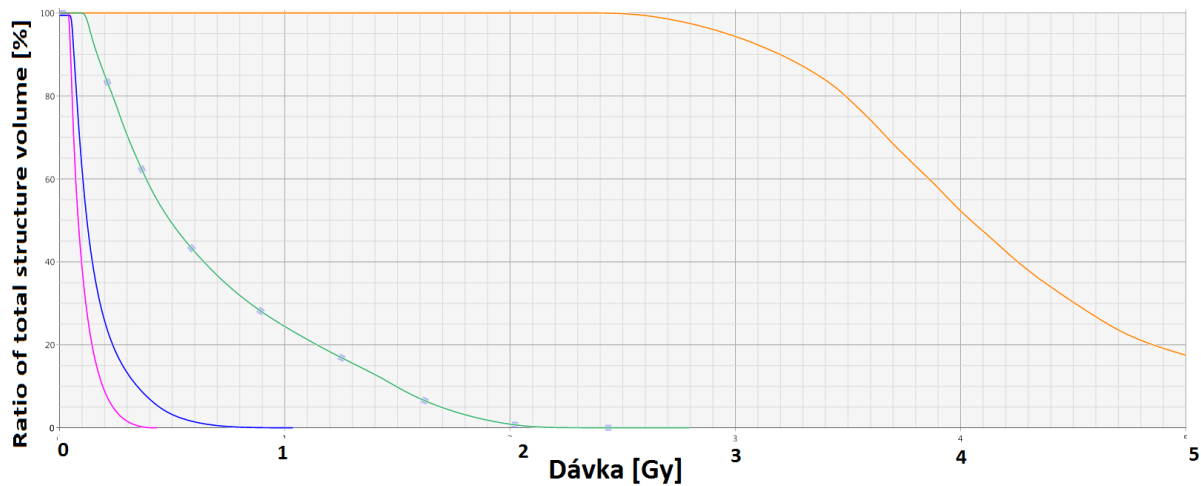
Tabulka 4- Souhrn vypočtených dat

Parametr	Min. hodnota [Gy]	Max. hodnota [Gy]	Střední hodnota [Gy]
D _{mean} Lung	0,91	3,22	1,74 ± 0,49
D _{mean} Heart	0,61	3,11	1,52 ± 0,57
D _{max} Heart	1,59	16,22	6,99 ± 3,55



Obrázek 19- Rozložení dávky při brachyterapii prsu

Graf na obrázku 20 zachycuje dávkově objemový histogram, který zobrazuje, kolik procent objemu dané struktury (ratio of total structure volume) obdrží konkrétní dávku. Růžově je zaznamenáno srdce, modře plíce, zeleně ATBV (aproximated tumor bed volume – předpokládané místo lůžka nádoru) a oranžově CTV (klinický cílový objem).



Obrázek 20 - Dávkově objemový histogram: růžová - srdce, modrá - plíce, zeleně - ATBV (aproximated tumor bedvolume – předpokládané místo lůžka nádoru) a oranžová - CTV (klinický cílový objem)

4 DISKUZE

Brachyterapie umožňuje zavést zdroj záření do lůžka nádoru, kam se dostane maximální dávka. Šetří tak okolní struktury, které by při klasické teleterapii obdržely dávky vyšší.

4.1 Střední dávka na plíce

K problému dávky na plíce při ozařování prsu byly nalezeny pouze studie zabývající se teleterapií. Taylor a kol. (2017) provedli rešerši literatury, která byla publikovaná v letech 2010–2015, a určili podle ní střední dávky na rizikové struktury při radioterapii prsu. Výsledkem byla průměrná dávka 5,7 Gy na celou plíci.

U pacientek popsaných v této práci byla střední dávka na plíce 1,74 Gy. Dávka tak byla o 70 % nižší oproti Taylorově a kol. (2017) studii popisující teleterapii.

4.2 Parametr V20 Lung

Parametr V20 Lung (objem plic, který byl ozářen dávkou 20 Gy a vyšší) ve své studii používá Vikstörma a kol. (2011). Porovnává na skupině 17 pacientek s časným karcinomem prsu rozdíl ve středních dávkách na rizikové orgány při klasickém ozařování pomocí dvou tangenciálních polí a ozařování v hlubokém nádechu (DIBH – deep inspiration breath-hold). U každé pacientky byly pořízeny dva CT snímky. První CT bylo pořízeno za běžného dýchání a druhé v hlubokém nádechu. CT snímky byly použity pro léčebný plán, který byl proveden pro obě varianty CT. Cílem bylo, aby V95 (95 % dávky v plánovaném objemu) bylo větší než 98 %. Porovnáním bylo zjištěno, že V20 za běžného dýchání bylo 12,2 % a DIBH ho zredukovalo na 10 %.

V souboru pacientek zkoumaném v této práci parametr V20 hodnocen nebyl, neboť dávky na plíce při brachyterapii 20 Gy nedosahovaly.

4.3 Střední dávka na srdce

Taylor a kol. (2017) rešerši literatury vypočetli střední dávku na srdce při běžném ozařování na 4,4 Gy.

Další studie popisující střední dávku na srdce a její vliv je od Darby a kol. (2013). Střední dávka na srdce u pacientek v jejich souboru byla 4,9 Gy.

V porovnání Vickstörma a kol. (2011) bylo stanoveno, že střední dávka na srdce za běžného dýchání byla 3,7 Gy a DIBH ji zredukovalo na 1,7 Gy.

Stranzl a Zurl (2008) popisují, jak ovlivní střední dávku na srdce ozařování v hlubokém nádechu. Provedli studii na souboru 22 pacientek s levostranným karcinomem prsu. Byla provedena dvoje pooperační CT - za běžného dýchání a v hlubokém nádechu. Následně bylo v plánovacím programu naplánováno ozařování pomocí dvou tangenciálních polí pro oba snímky. Výsledek ukázal, že DIBH zredukuje dávku o 56 %. Průměrná střední dávka na srdce při klasickém ozařování byla spočítána na 2,3 Gy (v rozmezí 0,6–6,5 Gy), zatímco u DIBH byla průměrná střední dávka 1,3 Gy (v rozmezí 0,5–2,4).

Witt a kol. (2019) se zabývají střední dávkou na srdce u levostranného karcinomu prsu. Studie zahrnuje 22 pacientek, které byly léčeny multikatetrovou APBI brachyterapií v letech 2005–2011. Střední dávka na srdce byla vypočtena na 1,3 Gy se směrodatnou odchylkou $\pm 0,7$ Gy v rozsahu 0,2–2,9.

Střední dávka na srdce v souboru pacientek z FNHK byla stanovena na 1,52 Gy. Výsledky jsou v dobré shodě s prací Witta a kol. (2019), která ovšem shrnuje data od 22 pacientek, kdežto soubor zkoumaný v této práci obsahoval 87 pacientek.

Při srovnání klasické teleterapie a brachyterapie je vidět velký rozdíl v získaných hodnotách středních dávek. Brachyterapie průměrně sníží střední dávku na srdce o 70 %.

U DIBH radioterapie a multikatetrové APBI brachyterapie jsou dávky podobné. Výhoda brachyterapie však spočívá v ochraně kůže, protože největší dávka je v místě nádoru, na rozdíl u DIBH radioterapie, kde největší dávka dopadne na kůži a poté klesá.

5 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývá problematikou karcinomu prsu, který je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. Převážně se věnuje tématu APBI multikatetrové brachyterapie a jejímu vlivu na dávku záření, kterou obdrží rizikové struktury. Toto téma je aktuální, a to nejen z důvodu častého výskytu onemocnění, ale i z hlediska radiační ochrany, jejímž cílem je zamezit ozáření zdravých tkání.

Teoretická část popisuje anatomii prsu a rizikových orgánů, kterými jsou srdce a plíce. U kritických orgánů je popsáno, jaký vliv na ně záření má. Dále se věnuje epidemiologii a histologii karcinomu prsu. Zahrnuta je i kapitola o hodnocení rozsahu onemocnění popisující TNM klasifikaci a jednotlivá stadia onemocnění. Součástí teoretické části jsou i možnosti léčby karcinomu prsu – chirurgická léčba, systémová léčba a radioterapie.

Samostatná teoretická kapitola se věnuje brachyterapii. Nejprve je brachyterapie popsána obecně – její specifikace, možnosti a uplatnění. Podrobněji se práce zabývá intersticiální brachyterapií, která se používá jako jedna z metod APBI.

Praktická část je věnována akcelerovanému ozáření prsu pooperační multikatetrovou brachyterapií, která se provádí ve FNHK. V úvodu jsou popsány cíle praktické části a použitá metodika a další kapitoly jsou věnovány provedení této léčby ve FNHK a kritéria pro pacientky podstupující tuto léčbu.

Pro vyhodnocení ozáření kritických struktur byly vybrány vhodné dozimetrické veličiny, a to: D_{meanLung} , V_{20} pro plíce a $D_{\text{meanHeart}}$, D_{maxHeart} pro srdce. Tyto parametry byly vyhodnoceny na skupině pacientek léčených ve FNHK pomocí APBI multikatetrové brachyterapie.

Byla získána data od 42 pacientek s karcinomem v pravém prsu a od 45 pacientek s karcinomem levého prsu. Celkově tedy byla vyhodnocena data od 87 pacientek z celkového počtu 113, které léčbu podstoupily. U 26 pacientek nebylo možné střední dávku na rizikové orgány vyhodnotit. Důvodem byly neúplné struktury na plánovacím CT nebo artefakty, které neumožnily přesné zakreslení struktury srdce.

Hlavním výstupem práce je vyhodnocení dozimetrických veličin pro hodnocení ozáření kritických orgánů při APBI brachyterapii prsu ve FNHK a jejich porovnání s již publikovanými daty.

6 POUŽITÁ LITERATURA

ABRAHÁMOVÁ, Jitka a kol, 2019. *Co byste měli vědět o rakovině prsu. 2.*, aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada, 176 s. ISBN 978-80-271-2055-0.

ADAM, Zdeněk a kol, 2010. *Speciální onkologie: Příznaky, diagnostika a léčba*. Praha: Galén, 395 s. ISBN 978-80-7262-648-9

BERGOM, Carmen a kol, 2018. Deep Inspiration Breat Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Frontiers in Oncology*, 8, 1 – 10. DOI 10.3389/fonc.2018.00087

BINAROVÁ, Andrea, 2010. *Radioterapie*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 251 s. ISBN 978-80-7368-701-4.

COUFAL, Oldřich a kol, 2011. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada, 414 s. ISBN 978-80-247-3641-9.

DARBY, Sarah C. a kol, 2013. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368 (11), 987-998. DOI 10.1056/NEJMoa1209825.

DUŠEK, Ladislav, a kol, 2005. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]*. Brno: Masarykova univerzita, ISSN 1802 – 8861. 0-6-02]. Dostupný z : <http://www.svod.cz>

IBBOTT, Geoffrey S. a kol, 2007. Dose specification and quality assurance RTOG protokol 95-17; a cooperative group study of 192Ir breast implants as sole therapy. *Radiation Oncology biology physics*. 69 (5), 1572-1578. DOI 10.1016/j.ijrobp.2007.08.011.

HLADÍKOVÁ, Zuzana a kol, 2009. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 105 s. ISBN 978-80-244-2268.

HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK, 2017. *Memorix anatomie*. 4. vydání. Praha: Triton, 607 stran. ISBN 978-80-7553-420-0.

HYNKOVÁ, Ludmila a kol, 2012. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6

KLENER, Pavel, 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 686 s. ISBN 80-7262-151-3.

MammaHelp, z.s. [online, cit. 2019-10-29]. Dostupné z: <https://www.mammahelp.cz/rakovina-prsu/vse-o-rakovine-prsu/anatomie-prsu/>

- NAŇKA, Ondřej a Miloslava ELIŠKOVÁ, 2009. *Přehled anatomie*. Druhé, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 416 s. ISBN 978-80-7262-612-0.
- PECH, Přemysl, 2016. *MUDr. Přemysl Pech*. [online, cit. 2019-10-31]. Dostupné z: <http://www.doktor-pech.cz/?p=108>
- PETERA, Jiří, 1998. *Moderní radioterapeutické metody: Brachyterapie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně, 33 s. ISBN 80-7013-266-3.
- PETERA, Jiří a kol, 2017. Akcelerovaná parciální radioterapie prsu. *Postgraduální medicína*. 19 (2), 147-151. ISSN 1212-4184
- POHANKOVÁ, Denisa a kol, 2018. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy — A feasibility study. *Brachytherapy*. 17 (6), 949-955. DOI 10.1016/j.brachy.2018.08.012.
- SOUMAROVÁ, Renata a Luboš HOMOLA, 2006. *Intersticiální brachyterapie*. Brno: Masarykova univerzita, 151 s. ISBN 80-210-4107-2.
- STRANZL, Heidi a Brigitte ZURL, 2008. Postoperative Irradiation of Left-Sided Breast Cancer Patients and Cardiac Toxicity. *Strahlentherapieund Onkologie*. 184 (7), 354-358. DOI 10.1007/s00066-008-1852-0.
- ŠLAMPA, Pavel a kol, 2011. *Radiační onkologie v praxi*. 3. vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 319 s. ISBN 978-80-86793-19-1.
- TAYLOR, Carolyn a kol, 2017. Estimating the Risk of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of clinical oncology*. 35 (15), 1641-1649. DOI 10.1200/JCO.2016.72.0722.
- VIKSTRÖM, Johan a kol, 2017. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncologica*. 50 (1), 42-50. DOI 10.3109/0284186X.2010.512923.
- WITT, Jacob S. a kol, 2019. Low cardiac and left anterior descending coronary artery dose achieved with left-sided multicatheter interstitial-accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy*. 18 (1), 50-56. DOI 10.1016/j.brachy.2018.08.014.