Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Brachyterapie prsu pro částečné ozáření prsu

Aneta Zavoralová

Bakalářská práce
2017

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: **2015/2016**

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení:	**Aneta Zavoralová**
Osobní číslo:	**Z14149**
Studijní program:	**B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor:	**Radiologický asistent**
Název tématu:	**Brachyterapie prsu pro částečné ozáření prsu**
Zadávající katedra:	**Katedra informatiky, managementu a radiologie**

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 grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. ADAM, Zdeněk, Zdeněk KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. Obecná onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.
3. HLADÍKOVÁ, Zuzana. Diagnostika a léčba onemocnění prsu. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8.
4. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, Nakladatelství Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.**
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **9. května 2017**

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.

Věra Záhorová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2017

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 24. 4. 2017

Aneta Zavoralová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce panu Prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D. za rady, pomoc a odborné vedení bakalářské práce, a také panu MUDr. Igoru Sirákovi za cennou zkušenost a možnost sledovat brachyterapeutickou metodu na operačním sále.

ANOTACE

Tato bakalářská práce seznamuje s jednou z možností léčby karcinomu prsu. Jedná se o částečné zrychlené ozáření prsu. V teoretické části jsou popsány obecné informace o anatomii prsu, karcinomu, různé možnosti léčby a samotná metoda částečného zrychleného ozáření prsu. Ve výzkumné části jsou vyhodnoceny kontrolní listy po léčbě časného karcinomu prsu metodou APBI.

KLÍČOVÁ SLOVA

Prs, karcinom, radioterapie, brachyterapie, APBI, kosmetický efekt

TITTLE

Breast brachytherapy for partial breast irradiation

ANNOTATION

This bachelor informed about an option for the treatment of breast cancer. This option is accelerated partial breast irradiation. The theoretical part describes general information about the breast anatomy, breast cancer, various treatment options and the actual method of accelerated partial breast irradiation. In the research part are evaluated checklists after treatment of early breast cancer by APBI.

KEY WORDS

Breast, cancer, radiotherapy, brachytherapy, APBI, cosmetic effect

OBSAH

ÚVOD 11

CÍLE 12

1 Anatomie prsu 13

1.1 Kožní plášť 14

1.2 Tukový plášť 14

1.3 Vlastní mléčná žláza 14

2 Karcinom 15

2.1 Maligní tumory 15

2.2 Benigní tumory 15

2.3 Klasifikace nádorů 15

2.3.1 TNM systém 16

2.3.2 Klinická klasifikace (cTNM) 16

2.3.3 Patologická klasifikace (pTNM) 17

2.3.4 Grading 17

2.4 Klinická stadia 17

3 Karcinom prsu 21

3.1 Incidence 21

3.2 Etiologie 21

3.3 Rizikové faktory 22

3.4 Příznaky 22

3.5 Patologie 22

3.5.1 Duktální karcinom 22

3.5.2 Lobulární karcinom 22

3.5.3 Pagetův karcinom prsní bradavky 23

3.5.4 Cystosarcoma phylloides 23

3.6 Prevence 23

3.6.1 Primární prevence 23
3.6.2 Sekundární prevence 23
3.6.3 Terciární prevence 24
3.6.4 Dispenzarizace po léčbě 24
4 Léčba karcinomu prsu 25
4.1 Chirurgická léčba 25
4.2 Chemoterapie 25
4.3 Hormonální léčba 25
4.4 Biologická léčba 26
4.5 Brachyterapie 26
4.6 Radioterapie 26
4.6.1 Historie radioterapie 26
4.6.2 Dělení radioterapie 27
4.6.3 Frakcionace radioterapie 27
4.6.4 Klinická aplikace radioterapie 27
5 Hodnocení toxicity onkologické léčby 30
5.1 Toxicita radioterapie 30
5.2 Ovlivnění toxicity radioterapie 30
6 Brachyterapie 32
6.1 Indikace brachyterapie 32
6.2 Kontraindikace brachyterapie 32
6.3 Zdroje záření pro brachyterapii 32
6.4 Formy aplikace dle umístění zdroje 33
6.4.1 Afterloading 34
6.5 Rozdělení brachyterapie dle dávkového příkonu 35
6.5.1 Rozdíl mezi HDR a LDR 35
6.6 Boost 35

6.7 Postup plánování a provádění brachyterapie....36
7 Accelerated Partial Breast Irradiation- APBI....37
7.1 Kritéria a provedení APBI....38
7.2 Techniky APBI....39
7.2.1 Multikatetrová intersticiální brachyterapie....39
7.2.2 Balónková brachyterapie (Mammosite)....39
7.2.3 Externí paprsek trojrozměrné konformní radioterapie (3D- CRT)....40
7.3 Kosmetický efekt po APBI....41
8 Metodika výzkumu....42
8.1 Charakteristika souboru....42
8.2 Aplikovaná léčba....43
8.3 Vyhodnocení výsledků....44
9 DISKUZE....48
ZÁVĚR....52
SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ....53

SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK, GRAFŮ A PŘÍLOH

Seznam obrázků

Obrázek 1 Řez prsem 13
Obrázek 2 Prsní kvadranty 13
Obrázek 3 Incidence nádorů prsu u žen 21
Obrázek 4 Princip afterloadingového přístroje 34
Obrázek 5 Brachyterapie karcinomu prsu 37

Seznam tabulek

Tabulka 1 Kritéria APBI podle ASTRO, GEC-ESTRO, ABS/ASBS 38
Tabulka 2 Charakteristika pacientek a informace o tumorech 42
Tabulka 3 Hodnocení symetrie prsů, jizvičky po katetrech, kožní teleangiektázie, hyperpigmentace 45
Tabulka 4 Hodnocení kožní a podkožní atrofie nebo fibrózy dle RTOG/EORTC 46
Tabulka 5 Kosmetický efekt 47
Tabulka 6 Hodnocení toxicity 50

Seznam grafů

Graf 1 Zobrazení počtu pacientek u vyhodnocení kosmetického efektu po APBI 49

Seznam příloh

Příloha 1 APBI Check list 55

ÚVOD

V dnešní době mezi nejčastější příčiny úmrtí patří zhoubná onemocnění. U žen je na prvním místě ve výskytu zhoubných nádorů karcinom prsu. Podle statistik stoupá jeho incidence, ale nikoliv mortalita, díky moderním léčebným metodám a diagnostice v časnějších stádiích onemocnění. Hlavní roli pro včasnou diagnostiku hraje preventivní samovyšetřování prsu, které by si měla každá žena provádět pravidelně alespoň jednou za měsíc, a také mamografický screening u žen nad 45 let. Není to jen onemocnění vyskytující se u žen, ale v určitém procentu se může objevit i u mužů.

K léčbě rakoviny prsu se v současné době využívají čím dál více moderní radioterapeutické metody. Jednou z možností je intersticiální multikatetrová brachyterapie metody akcelerovaného ozáření části prsu - Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI). Tato metoda spočívá v ozařování části prsu po chirurgickém odstranění nádorového ložiska (lumpektomie). APBI se provádí tak, že se vloží speciální katetry k výkonu určené do lůžka již odstraněného tumoru a do nich se zavádí zdroj záření.

Akcelerovaná parciální radioterapie karcinomu prsu (APBI) je metoda, která u vybraných pacientek s časným karcinomem prsu nahrazuje po prs šetřících chirurgických výkonech ozáření celého prsu (WBI) ozářením lůžka tumoru s bezpečnostním lemem. Výhodou oproti WBI je zkrácená celková doba léčby a menší objem ozařovaných zdravých tkání. Pro APBI byla použita řada technik: konformní zevní radioterapie (3D - CRT), radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), intraoperační zevní radioterapie elektronovým svazkem, intrabeam, balónková brachyterapie, intersticiální brachyterapie. Pooperační intersticiální multikatetrová brachyterapie (MIB) udává k dispozici nejzralejší data. Perioperační aplikace MIB hlavně zkracuje celkovou dobu léčby, šetří pacientky od opakovaných anestezií a umožňuje precizní zavádění brachyterapeutických katetrů pod přímou vizuální kontrolou. Zásadní podmínkou pro provedení APBI je dodržet mezinárodní indikační kritéria léčby, které udávají různé světové společnosti.

CÍLE

Hlavním cílem mé bakalářské práce je zhodnocení výsledků kosmetického efektu a pozdní toxicity u metody multikatetrové intersticiální brachyterapie prsu pro zrychlené částečné ozáření prsu (APBI) ze souboru 20 pacientek s nádory prsu léčených na Klinice onkologie a radioterapie ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Dále výsledky kosmetického efektu a pozdní toxicity budou porovnány se studiemi od autorů C. Polgára et al. a V. Strnada et al.

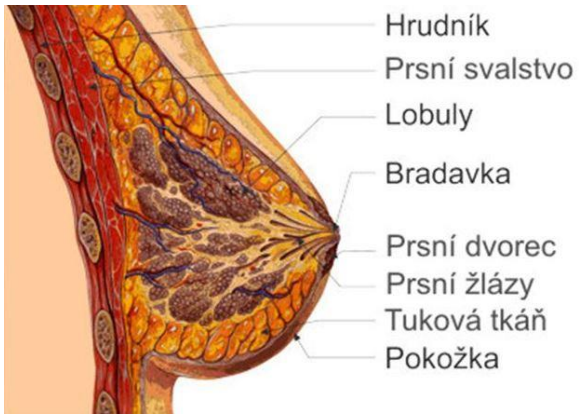
Teoretická část

1 Anatomie prsu

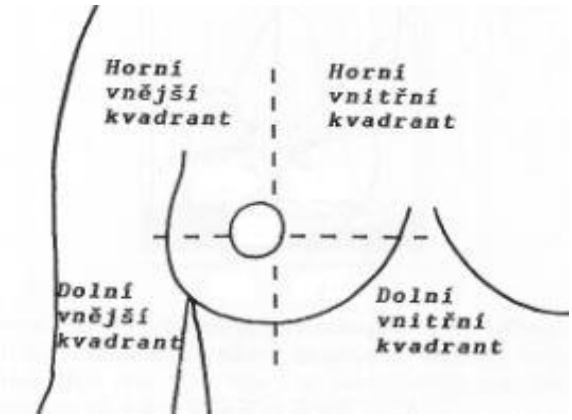
Největším párovým orgánem na lidském těle jsou prsy (mammae). Jsou hlavním znakem ženství, kdy se během života různě mění kvůli hormonálním změnám především díky estrogenům. Nejviditelnější změny přicházejí v pubertě, po narození dítěte v průběhu kojení nebo také v přechodu. Hmotnost, tvar i objem se mění s věkem (Abrahámová, 2009).

Prs se skládá z kožního pláště (cutis), tukového pláště, vlastní mléčné žlázy a rozděluje se na čtyři kvadranty: horní vnější kvadrant, horní vnitřní kvadrant, dolní vnější kvadrant a dolní vnitřní kvadrant. Uložení prsou je na přední straně hrudníku a probíhají ve výši 2. a 6. žebra. (Hladíková a kol., 2009).

Pro každý orgán je důležité krevní zásobení, stejně je tomu také u prsu. Hlavní je lymfatické zásobení, ve kterém protéká míza lymfatickými cévami plnící funkci filtru. Uzliny axilární, mezižeberní a nadklíčkové se musejí uvést jako první při průkazu na karcinom, zdali jsou nebo nejsou postiženy (Abrahámová, 2009).



Obrázek 1 Řez prsem
(zdroj: http://www.superprsa.cz/super-prsa/vyvoj-poprsi/)



Obrázek 2 Prsní kvadranty
(zdroj:http://klub.zap.sweb.cz/images/samovysetrovani/samovy9.gif)

1.1 Kožní plášť

Každý prs má svojí vlastní kostru, která je vytvořena z vazivových pruhů a stará se o pevnost a tvar vlastního prsu. Nejedná se tedy o tkáň kostěnou, ale vazivovou. Tloušťka kožní vrstvy se pohybuje od 0,5 do 2 cm. V dolní části je vrstva kůže prsu nejsilnější. Na povrchu se často objevují podkožní žíly, jelikož povrchová kůže prsu je tenká a světlá. Výrazná je také citlivost. Prsní dvorec (areola mammae), který je pigmentovaný a má na sobě hrbolky, se nachází na vrcholku vlastního prsu. Velikost se mění v závislosti na stavu ženy, jestli je těhotná nebo nikoliv. V těhotenství se zvětšuje až do 7 cm, jinak normální velikost prsního dvorce se pohybuje mezi 3 - 5 cm. Uprostřed prsního dvorce je prsní bradavka (papilla mammae) pokryta zvrásnělou silnou kůží. Pokud se nachází v klidu, tak nevyčnívá, ale v chladu vystupuje nad povrch. Prsní bradavka obsahuje 15 - 20 mlékovodů ústících do mammily, které se rozšiřují při laktaci (Hladíková a kol., 2009).

1.2 Tukový plášť

Pod prsním dvorcem se tukový plášť neobjevuje. Jinde však žlázu obaluje pramammárním a retromammárním tukem.

„Premammární: tuk vyrovnává jamky mezi žlázovými lalůčky a zakulacuje tím povrch prsu“.
„Retromammární: tuk tvoří vrstvu 0,5 - 1 cm silnou, v němž mohou vznikat při zánětech prsu skrytě uložené retromammární abscesy.“ (Hladíková a kol., 2009)

1.3 Vlastní mléčná žláza

Uvnitř prsu je vlastní mléčná žláza, což je největší kožní žláza na těle. Mléčná žláza se objevuje již v embryonální fázi jako mléčná lišta, která se line od axily po tříselné ohbí. Uvnitř mléčné lišty se na konkrétním místě postupem času vyvine mléčná žláza ze žláz apokrinních (Hladiková a kol., 2009).

Samotná žláza každé dospělé ženy má 15 - 20 laloků a dukty (vývody) jednotlivých laloků ústí do mamily v mléčný vývod (ductus lactifer). Každý lalok obsahuje sekreční lalůček, je oddělen vazivovým septem, ve kterém jsou cévy, nervy a tuk. Laloky mají důležitou funkci pro tvorbu mléka (Naňka, 2009).

2 Karcinom

Karcinom, tentýž název pro nádor, tumor nebo novotvar, je vysvětlován jako útvar patologicky vytvořený ve tkáních mnohobuněčného organismu a při dělení buněk se jeho růst vymkl kontrole regulačních mechanismů. Celý proces od vzniku po vývoj tumoru se nazývá kancerogeneze. Hlavní příčinou smrti v lidské populaci je ve většině případů nádorové onemocnění (Binarová, 2010).

V kapitolách 2.1 a 2.2 bude uvedeno rozdělení národů, které jsou členěny dle biologické povahy na dva typy: benigní a maligní

2.1 Maligní tumory

Charakteristické pro maligní nádory je rychlý růst. Jsou neohraničené, rozrůstají se do okolních tkání bez ohledu na masu nádoru. Chirurgické odstranění nebývá jednoduché kvůli metastázám. Hlavním rizikem je opakovaná recidiva i po provedeném odstranění nádoru z důvodu šíření nádorových buněk do okolí, metastazování lymfatickými nebo krevní cestou do orgánu v lidském těle (Hladíková a kol., 2009).

Úmrtí v lidské populaci na maligní nádorové onemocnění mají na svědomí metastázy z 90 % (Binarová, 2010).

2.2 Benigní tumory

Benigní tumory jsou charakteristické svým ohraničením a pomalým růstem. Jejich objem se zvětšuje, tím okolní tkáně a buňky utlačují. Neprorůstají do okolí, nemetastazují, takže jejich odstranění nebývá pro pacienta náročné a neohrožuje jedince na životě. Ve většině případů jde o cysty, hypertrofie nebo hyperplazie (Hladíková a kol., 2009).

2.3 Klasifikace nádorů

Stanovený mezinárodní TNM systém se užívá pro klasifikaci karcinomů a je sjednocen u mužů i u žen. Nádorové onemocnění musí být prověřeno laboratorním vyšetřením a souběžně s tím se určí také anatomické umístění tumoru, zdali se jedná o bradavku, centrální část, kvadranty nebo o axilární výběžek (Sobin et al., 2011).

Účelem systému je pomoc při výzkumu maligních nádorů, plánování dané léčby, dále při výzkumu zhoubných nádorů. Umožňuje odhadnout další vývoj onemocnění a také ulehčuje pracovištím snazší předávání informací o výsledcích a způsobech celkové léčby (Vorlíček, 2012).

Existují dvě klasifikace pro každé umístění nádoru, patologická (pTNM) a klinická (cTNM). Klinická klasifikace se získá z nálezů před léčbou z klinických vyšetření a zobrazovacích metod jako jsou např. výpočetní tomografie (CT) nebo endoskopie. U patologické klasifikace se jedná o pooperační histopatologickou klasifikaci, která se stanovuje po odebrání vzorku s možným odstraněním postižených uzlin nebo po odstranění nádoru. Určuje se přesný grading a staging, tkáňový původ nádoru, jeho tvorba metastáz a prorůstání do okolních tkání (Binarová, 2010).

2.3.1 TNM systém

Tumor - T - rozsah primárního nádoru

Nodus - N - stav regionálních mízních uzlin

Metastázy - M - přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz

2.3.2 Klinická klasifikace (cTNM)

T - primární karcinom

TX - hodnocení u primárního karcinomu nelze zhodnotit

T0 - primární nádor se neobjevuje

T1 - 4 - přítomnost primárního nádoru, podle stoupajícího čísla se zvyšuje riziko

Tis - nádor in situ

N - regionální mízní uzliny

NX - hodnocení regionálních mízních uzlin nelze zhodnotit (byly již odstraněné)

N0 - karcinom je bez metastáz regionálních mízních uzlin

N1 - N3 - přítomnost postižených lymfatických uzlin

M - vzdálené metastázy

MX - hodnocení u vzdálených metastáz nelze zhodnotit

M0 - vzdálené metastázy se nevyskytují

M1 - výskyt vzdálených metastáz

2.3.3 Patologická klasifikace (pTNM)

G - grading - histopatologický stupeň

G1, G2, G3 - vysoký, střední a nízký stupeň diferenciace

Gx - nelze určit stupeň diferenciace

L - vniknutí do lymfatických cév

L0 - bez invaze do lymfatických cév

L1, L2 - vniknutí do povrchových nebo hlubokých lymfatických cév

LX - nelze určit invazi do lymfatických cév

V - venózní invaze

V0 - žíly bez nádorového postižení

V1, V2 - eferentní nebo distální cévy jsou postiženy nádorem

VX - je nemožné určit venózní postižení nádorem (Binarová, 2010).

2.3.4 Grading

K určení histologického gradingu se dle Hladíkové a kol. (2009) užívá tří kritérií. Patří mezi ně tvoření tubulárních struktur a k tomu příslušný stupeň, jestli došlo k přeměně ve velikosti jater a viditelné množství mitóz.

G1 - tvorba tubulárních struktur zůstala nezměněna, velikost jater ve stejné velikosti a nastává absence mitóz či místy ojedinělé

G2 - rozmezí mezi prvním a třetím stupněm gradingu

G3 - chybějící tubulární struktury, dochází k anaplazii, játra jsou viditelně změněna a velká četnost mitóz

2.3.5 Klinická stádia

Stupeň progresivnosti nádoru se hodnotí podle tzv. klinického stádia onemocnění. Je to jeden ze základních faktorů, od jehož základu ošetřující lékař rozhoduje o následujícím způsobu potřebné léčby. V dnešní době je k dispozici nemalá řada účinných metod, které nádor prsu dokážou odstranit, či alespoň dostat pod kontrolu a následně viditelně zlepšit kvalitu života bez značných problémů.

K určení klinického stádia onemocnění je nutné provádět mnoho vyšetření. Mezi ně patří diagnostické prostředky typu krevních testů, rentgenové vyšetření, scintigrafie skeletu, ultrazvukové vyšetření břicha (UZ), výpočetní tomografie (CT), magnetická resonance (MR) a také pozitronová emisní tomografie (PET).

- **Krevní testy**

Výsledky krevního obrazu a biochemického vyšetření krevního séra značně ovlivňuje zvolení léčebného postupu. Někdy se doplňuje stanovení nádorových markerů (znaky, které potvrdí přítomné nádorové buňky v těle, ale nebývají vždy jasným průkazem).

- **Rentgenové vyšetření**

Provádí se z důvodu prokázání metastáz v těle nemocné. Mezi snímkované části patří nejčastěji lebka, páteř, žebra, plíce a končetiny. Při tomto vyšetření není třeba se obávat dávky záření, protože i při opakovaných expozicích je dávka zanedbatelná.

- **Scintigrafie skeletu**

Tento typ vyšetření patří pod zobrazovací radioizotopovou metodu. Aplikuje se malé množství látky, která je označená radioaktivním izotopem a dostává se krevní cestou do těla, kde se sleduje stav kostí. Scintigrafie skeletu odhaluje metastázy v kostech, kdy je ještě nelze odhalit na rentgenovém vyšetření. Scintigrafické vyšetření se srovnává s jedním rentgenovým snímkem páteře či plic.

- **Ultrazvukové vyšetření břicha**

Při ultrazvukovém vyšetření břicha se odhalují ložiskové změny u břišních orgánů, a také je možné zjistit i minimální množství tekutiny v dutině břišní. Pacientka není absolutně ničím zatěžována.

- **Výpočetní tomografie**

CT vyšetření využívá rentgenového záření. Pacientka je snímkována postupně v různých směrech těla po celém obvodu. Ve výsledném obrazu se zobrazí tenké vrstvy vyšetřovaných oblastí a velmi detailní rozpoznání daných orgánů. Výpočetní tomografie potvrzuje charakter a rozsah, které byly zobrazeny na rentgenovém vyšetření nebo na ultrazvukovém vyšetření. Hlavní výhodou je odhalování metastáz v mozku.

- **Magnetická resonance**

Pokud dojde k nejednoznačnému nálezu, je nutné využít metody magnetické resonance. Používá se k vyšetřování páteře a zadní jámy lební. Pacientky nejsou vystavovány žádnému záření, jelikož tato metoda pracuje na principu magnetického pole. Nevýhodou je, že do magnetické resonance nesmí pacientky s jakýmkoliv magnetickým materiálem v těle (šrouby, dlahy, kardiostimulátor, svorky). Podobně jako u výpočetní tomografie jsou výsledným obrazem řezy vyšetřované části těla.

- **Pozitronová emisní tomografie (PET)**

PET má schopnost vyhodnotit metabolické aktivity buněk. Zachycuje funkční změny orgánů (nádory nebo zánětlivá ložiska) s nadměrnou přesností.

Ze základních informací, kam spadá anamnéza, fyzikální vyšetření (poslech, pohmat, pohled, krevní tlak, srdeční tep), histopatologický rozbor krve, následně indikující lékař určí klinické stadium onemocnění. Stadia se značí podle zhoršujícího se onemocnění od čísla 0 do IV. Poté se jednotlivá stadia dále rozdělují do podskupin dle typu postižení.

Stádium 0

Jedná se o nádor in situ, také nazývaný neinvazivní nádor.

Stádium I

Nádor nemetastazuje, nerozšiřuje se mimo postižený prs. Lymfatické uzliny taktéž nejsou postiženy a karcinom má průměr méně než 2 cm.

Stádium II

Skupina II A

Jsou možné 3 varianty. Lymfatické uzliny v podpaží jsou postiženy, ale bez prokazatelného tumoru v prsu. Velikost karcinomu je menší než 2 cm a postiženými 1 - 3 lymfatickými uzlinami. Tumor je bez postižení lymfatických uzlin s velikostí 2 - 5 cm.

Skupina II B

Zde jsou 2 možnosti. Tumor o velikosti 2 - 5 cm a jsou zasaženy 1 - 3 lymfatické uzliny nebo karcinom má velikost větší než 5 cm, ale lymfatické uzliny v podpaží nejsou zasaženy.

Stádium III

Skupina III A

U této skupiny jsou 4 možné varianty. Karcinom je menší než 2 cm s postiženými lymfatickými uzlinami v podpaží či zasaženy uzliny vedle hrudní kosti. Lymfatické uzliny v podpaží, které jsou od sebe neoddělitelné nebo uzliny postižené u hrudní kosti, a to bez prokázaného nádoru v prsu. Dále tumor velký 2 - 5 cm s postiženými lymfatickými uzlinami v podpaží nebo zasažené uzliny vedle hrudní kosti. A poslední je karcinom o velikosti více než 5 cm s postiženými lymfatickými uzlinami v podpaží nebo zasažené uzliny u hrudní kosti.

Skupina III B

Velikost karcinomu má jakoukoliv velikost a metastazuje do kůže nebo do hrudní stěny. Může jít také o tumor, který metastazuje lymfatickými cévami v kůži postiženého prsu, je zánětlivý, dochází k otoku a zarudnutí (vzhled pomerančové kůry).

Skupina III C

V této skupině je postiženo více než 10 podpažních lymfatických uzlin nebo postižení podklíčkových a nadklíčkových uzlin. Tumor je jakékoliv velikosti.

Stádium IV

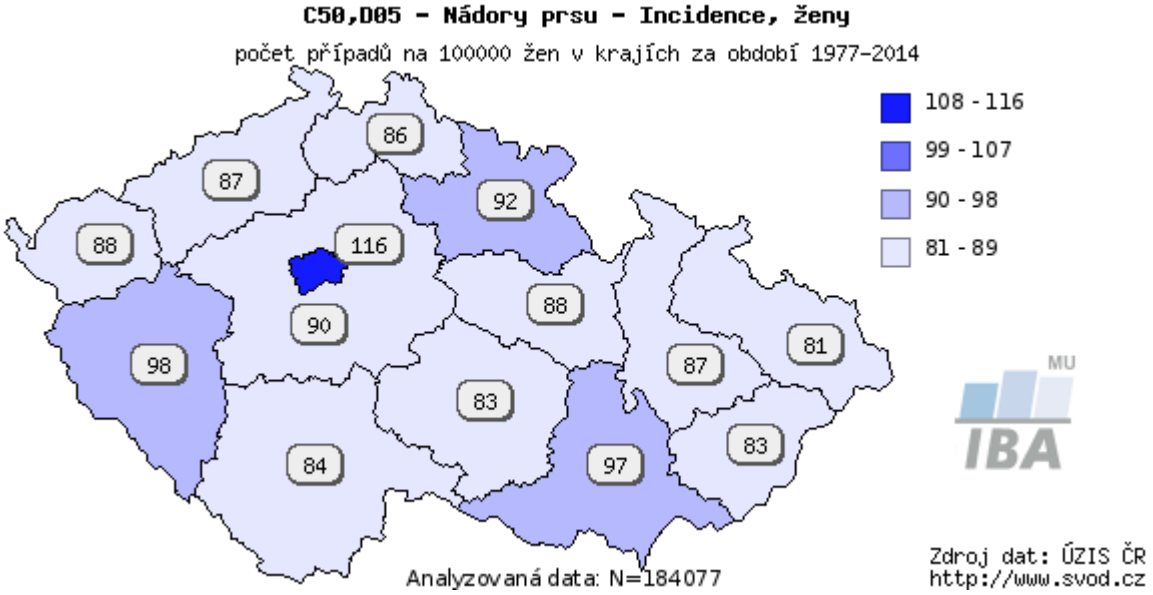
Jde o nejhorší stadium. Vyskytují se metastázy v kostech, mozku, plicích nebo v játrech.

U karcinomu in situ (stadium 0) je možné spoléhat na úplné vyléčení. Kdežto u nádorů vyšších stadií je nutné v jisté míře počítat s navrácením se nemoci zpět (Rakovina prsu, 2015).

3 Karcinom prsu

3.1 Incidence

Nejvyskytovanější a nejčastější zhoubné nádorové onemocnění u žen je karcinom prsu. Jeho výskyt se každý rok stále zvyšuje až o 2 %. Nejrizikovější období je po 50 roku věku ženy, méně častější je výskyt kolem 20 let. Incidence karcinomu prsu u mužů je menší než 1 % ze všech maligních onemocnění. Se zvýšeným výskytem stoupá také úmrtnost, ale včasná diagnóza poukazuje ve většině případů na úspěšnější léčbu (Šlampa a kol., 2007).



Obrázek 3 Incidence nádorů prsu u žen (zdroj: www.svod.cz)

3.2 Etiologie

Dosud není známa příčina karcinomu prsu. Jistý podíl mají estrogeny, které zvyšují hojné bujení buněk, stimulují aktivní proteolytické enzymy a expresi receptorů. „*Odhaduje se, že asi 10 % až 15 % karcinomů prsu má genetický podklad, z nichž asi jedna třetina je vázána na přítomnost mutací genů BRCA1, BRCA2 a p53. U žen s pozitivní rodinnou anamnézou, u nichž se karcinom prsu objevil před 45. rokem, je incidence BRCA1 mutace zvýšena na 7,2 %. Důležitá je hlavně přímá linie babička, matka, dcera.*“ (Hladíková a kol., 2009, str. 30)

3.3 Rizikové faktory

Ženy, které za celý život neporodily žádné dítě, měli časnou menarche nebo pozdní menopauzu až po 50 roku věku, se řadí mezi nejrizikovější skupiny pro karcinom prsu. To vše závisí na hormonálních účincích estrogenů. Jako další rizikové faktory se řadí účinky ionizujícího záření, nedostatek fyzické aktivity, nadbytečný příjem tuků, a tím způsobená obezita. V opačném případě, kdy se rizikové faktory snižují, je nepravidelnost menstruačního cyklu a gravidita žen (Hladíková a kol., 2009).

3.4 Příznaky

K nejčastějším místním klinickým příznakům patří přibližně z 60 % nález hmatné bulky v prsu. 20 % pacientek uvádí pocity napětí, bolesti prsu a tlak v něm. Typický vzhled prsu bývá obraz pomerančové kůry, může docházet k sekreci z prsu a vtažení bradavky. Jako kontraindikace k operačnímu výkonu je příznak zarudnutí kůže (Kubecová, 2011).

3.5 Patologie

Karcinomy se rozdělují většinou dle místa, z kterého vycházejí. Nejvyskytovanější jsou z vývodů mléčné žlázy nebo terminálních lalůčků - epiteliální karcinomy. Mezenchymální nádory (sarkomy) se objevují méně až vzácně. V horním vnějším kvadrantu prsu je největší část prsní žlázy, proto je zde největší výskyt většiny nádoru (Hladíková a kol., 2009).

3.5.1 Duktální karcinom

V duktálním systému mléčné žlázy se vytváří duktální karcinom in situ (DCIS), kde dochází k chorobnému růstu tkáně transformovaných epitelových buněk. Má různé histologické formy a na mamografii tvoří mikrokalcifikace (Hladíková a kol., 2009).

Nejvíce vzniká u žen po menopauze a často se vrací. Jsou různé histologické varianty: forma diferencovaná (solidní a papilární) nebo málo diferencovaná (komedo, komedonový karcinom), invazivní DCIS se šíří do jater, plic a kostí a výskyt je až v 75 % všech nádorů prsu, inflamatorní karcinom jde špatně rozpoznat, šíří se lymfatickými cévami do celého prsu i do kůže, medulární karcinom u mladších žen v 5 - 10 % (Šlampa, Petera a kol., 2007).

3.5.2 Lobulární karcinom

Vzniká v prsních lalůčcích a vychází z jejich epitelových buněk. Špatná identifikace na mamografickém screeningu, brzké metastazování a prorůstání do okolí je pro tento karcinom charakteristické.

Při diagnóze lobulární karcinom již zasahuje do regionálních lymfatických uzlin až v 40 % a metastázy jsou potvrzené v 8 %. Asi polovina těchto nádoru se objevuje ve vnějších horních kvadrantech prsu, zbylá procenta postihují ostatní kvadranty (Hladíková a kol., 2009).

3.5.3 Pagetův karcinom prsní bradavky

Zvláštní formou duktálního karcinomu in situ je Pagetův karcinom prsní bradavky. Vzniká tak, že se z vývodů mléčné žlázy nádorové buňky šíří do pokožky prsního dvorce (areola mammae). Klasifikace se provádí dle velikosti nádorů - klasifikace TNM (Šlampa, Petera a kol., 2007).

3.5.4 Cystosarcoma phylloides

Ve většině případů se jedná o nezhoubný nádor. Ohraničený a velký nádor se může nečekaně zvrhnout z pomalého růstu na rychlý a tím se změní jeho objem na zvětšený. Náhlá maligní změna bývá důvodem vzdálených metastáz a častých navrácení onemocnění (Šlampa, Petera a kol., 2007).

3.6 Prevence

Prevence členíme na primární, sekundární a terciární, které jsou uvedeny níže.

3.6.1 Primární prevence

Mezi primární prevenci spadá nejčastěji odstranění rizikových faktorů, jako jsou obecné zásady při dodržování zdravého životního stylu, nepožívat alkohol, nekouřit, mít fyzickou aktivitu a stravovat se zdravě. Určitou roli hraje také chemoprevence, kdy mohou přípravky typu tamoxifen a raloxifen vyloučit pravděpodobný rozvoj karcinomu prsu přibližně na 1/2 u rizikových pacientek (Coufal, Fait, 2011).

3.6.2 Sekundární prevence

Obecně nejvýznamnější prevencí v běžné populaci je sekundární prevence, do které patří mammografický screening, kdy žena, která dovršila 45 let, navštěvuje mammologické pracoviště v pravidelných dvouletých intervalech. Rizikové pacientky mají kratší intervaly nebo se využívají jiné vyšetřovací metody (magnetická resonance (MR), ultrazvuk (UZ)). Hlavním cílem mammárního screeningu je snížit úmrtnost a diagnostikovat nádory prsu v časnějších stádiích (Coufal, Fait, 2011).

Detekce karcinomu prsu pomocí vyšetřovacího tripletu znamená kombinace mamografie, klinického vyšetření, samovyšetření prsu a vše se doplní ultrazvukovým vyšetřením (UZ). Díky vyšetřovacímu tripletu a samovyšetření prsu se dají najít nálezy, které mohou ujít při detekci na mamografu (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

3.6.3 Terciární prevence

Úkolem terciární prevence je kontrolovat pacientky po celkové léčbě karcinomu prsu a případně odhalení navrácení se onemocnění (Coufal, Fait, 2011).

3.6.4 Dispenzarizace po léčbě

Karcinom prsu patří mezi chronická onemocnění se schopností se opakovaně navracet (recidiva), takže ukončení léčby neznamená i konec docházení na onkologii, ale naopak je nutné stále pravidelných kontrol z důvodu již zmíněných recidiv. V pravidelných intervalech žena dochází k lékaři na klinické vyšetření. Vždy je součástí klinického vyšetření, i bez udávání potíží, rentgenový snímek plic, scintigrafie skeletu, mamografie a výsledky odběrů krve a moče. Po léčbě se mohou vyskytnout problémy typu ztráty chuti k jídlu, nepravidelné vyprazdňování, bolesti, kachexie, změněný menstruační cyklus, kašel nebo špatné dýchání. Všechny výše uvedené příznaky by měla žena ihned nahlásit svému lékaři pro následné odhalení jejich původu a zahájení potřebné léčby (Vorlíček a kol., 2012).

4 Léčba karcinomu prsu

Při léčbě karcinomu prsu je potřeba spolupráce více vědních oborů. Po zhodnocení nálezu odborníci volí a kombinují potřebné metody k léčbě určené. K léčebným metodám patří radioterapie, chemoterapie, chirurgická, hormonální a biologická léčba. Konečný verdikt k léčbě se stanovuje po chirurgickém odstranění nádorové tkáně a histopatologickým výsledkem z laboratoře (Kubecová, 2011).

4.1 Chirurgická léčba

Nástrojem pro chirurgickou léčbu je určení o jaké se jedná stádium (I., II., III., IV.). Jestliže karcinom prsu podléhá stádiím I. a II., tak je proveden chirurgický výkon, tzv. parciální, kde rozhoduje rozsah a umístění nádoru. Dochází k odstranění nádorového ložiska i s částí zdravé tkáně. Parciální chirurgický výkon je doplňován vyšetřením sentinelové uzliny, a pokud je nález pozitivní, tak je třeba vynětí lymfatických uzlin z podpažní jamky. Ve III. stádiu nastává nutnost mastektomie, odstraňuje se celý prs i s lymfatickými uzlinami z podpažní jamky. *„Ve stádiu IV. se individuálně posuzuje přínos chirurgického výkonu.“* (Kubecová, 2011, str. 75)

4.2 Chemoterapie

Léčba cytostatiky v neoadjuvantním podání má za cíl zmenšit primární nádor a dává možnost radikální operaci, v adjuvantním podání je cílem snížit riziko časné diseminace na nejmenší možnou míru a v pokročilých stádiích nemoci se zpomaluje vývoj nádorového šíření. Mezi zástupce cytostatik se řadí docetaxel, epirubicin, metotrexát, doxorubicin, cyklofosfamid, paclitaxel a další. Nevýhodou je, že mohou nastat jistá rizika typu kardiotoxicity nebo neuropatie. Chemoterapie je aplikovaná v předepsaných schématech (př.: AC: adriamycin a cyklofosfamid) (Kubecová, 2011).

4.3 Hormonální léčba

Hlavní podmínkou účinné hormonální léčby je, aby se estrogeny a progesterony (hormonální receptory) vyskytovaly na povrchu nádorových buněk. Léčí se metastazující nebo místně pokročilé onemocnění za pomocí léku tamoxifenu (antiestrogen). Pokud tento lék tělo netoleruje či nenastávají účinky léčby tamoxifenem, přejde se na inhibitory aromatáz (letrozol, anastrozol) (Kubecová, 2011).

4.4 Biologická léčba

Biologická léčba je v klinické praxi prováděna prostřednictvím monoklonálních protilátek (Herceptin). Jde o protilátky proti receptorům na povrchu buněk. Vyšetření určuje rozsah exprese receptorů pro HER-2/neu za pomoci imunohistochemického vyšetření, kde se používá Hercept test kit. Jakmile v testu vyjde zvýšená exprese receptorů pro HER-2/neu, znamená to, že dochází k většímu nádorovému bujení (Kubecová, 2011).

4.5 Brachyterapie

Brachyterapie spadá do techniky radioterapie. Zdroj ionizujícího záření se umísťuje do velmi těsné blízkosti nádoru, někdy až do nádoru. V této metodě dochází k tomu, že se aplikuje vysoká dávka v krátkém čase, na rozdíl od zevní radioterapie, a tím se při ozařování velmi šetří zdravé tkáně v blízkém okolí s nádorovým ložiskem. Čím více se zvětšuje vzdálenost od zdroje, tím více klesá dávka záření (Kubecová, 2011).

4.6 Radioterapie

Pro léčbu nádorových onemocnění a určitých nenádorových stavů se radioterapie řadí mezi základní léčebnou metodu. Zhruba 50 - 70 % pacientů s onkologickým onemocněním je zařazeno do radioterapeutického programu a jsou nuceni podstoupit ozařovací plány, pokud nelze vybrat adekvátnější způsob léčby. Vše se odvíjí od provedení základních vyšetření a rozsahu závažnosti onemocnění dle výsledků. Při radioterapii je nejčastěji využíváno elektromagnetického záření (gama záření, X - záření) nebo korpuskulární záření (záření elektronů) (Kubecová, 2011).

4.6.1 Historie radioterapie

Za jeden z nejmladších medicínských oborů se považuje radioterapie. Využívá biologické účinky ionizujícího záření, které jsou potřebné pro léčbu ve většině onkologických onemocnění, ale také pro zánětlivá a degenerativní onemocnění v malém poměru. V roce 1895 byly objeveny paprsky X německým fyzikem jménem Wilhelm Conrad Röntgen. Vše bylo prokázáno na pokusech katodové trubice. Ruka i s prstenem jeho ženy byl historicky první rentgenový snímek. Za tento snímek W. K. Röntgen získal Nobelovu cenu v roce 1901. Zanedlouho bylo zjištěno, že lze využít k léčebným účelům záření X. V radioterapii byly prováděny první pokusy u léčby karcinomu prsu a nádoru kůže. Rok 1896 byl významný pro Henriho Becquerela, který objevil radioaktivitu.

Další důležité jméno je Marie Curie-Sklodowská. V roce 1898 objevila radioaktivní prvky polonium a rádium. Radioterapie se stala samostatným lékařským oborem od roku 1922 (Kubecová, 2011).

4.6.2 Dělení radioterapie

Podle polohy, kde se vyskytuje zdroj záření, se radioterapie rozděluje na zevní radioterapii (teleterapii, TRT) a brachyradioterapii (brachyterapii, BRT). Pokud se jedná o zevní radioterapii, tak je zdroj záření vzdálený od těla ozařovaného pacienta 80 - 100 cm. U brachyterapie se zdroj záření zavádí buďto přímo do nádorové tkáně nebo orgánu, nebo co nejblíže ložisku. Tyto dvě rozdílné metody ozařování se aplikují většinou samostatně, méně často se kombinují společně (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.3 Frakcionace radioterapie

Veškerá dávka radioterapie se rozděluje na frakce. Frakcionační režimy zahrnují normofrakcionaci, hyperfrakcionace a hypofrakcionaci. U normofrakcionace se ozařuje dávkou 1,8 - 2 Gy 5x týdně po dobu 5 - 6 týdnů. V tomto režimu se uvádí méně nežádoucích účinků, ale v jistých případech je normofrakcionace považována za nedostatečnou a musí se přejít na hyperfrakcionaci. Doba ozařování u hyperfrakcionace zůstává 5 - 6 týdnů. Změněny jsou frakce, které jsou rozděleny na 2x denně 1,15 Gy, takže denní dávka se navýší na 2,30 Gy. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem a paliativní léčba užívá hypofrakcionaci. Jde o zkrácenou dobu ozařování i menší počet frakcí. Důležité je zmenšit ozařovací objem na nejmenší míru nebo snížit celkovou dávku kvůli možnému riziku pozdní morbidity. Hypofrakcionačním režimem se ozařuje buď obden, nebo pouze 1x týdně (Feltl, Cvek, 2008).

4.6.4 Klinická aplikace radioterapie

Dle účelu v léčbě se radioterapie rozděluje na kurativní, primární, adjuvantní, neoadjuvantní, paliativní a nenádorovou radioterapii.

4.6.4.1 Primární radioterapie (samostatná)

Cílem samostatné radioterapie je eliminovat makroskopické nádory, které postihly uzliny a eventuální mikroskopické onemocnění. Využívá se u nádorů, jako jsou lymfomy, karcinomy hrtanu, prostaty a děložního čípku (Kubecová, 2011).

4.6.4.2 Kurativní radioterapie (radikální)

Kurativní neboli radikální radioterapie má za cíl zničit nádorové buňky a vyléčit pacienta. U karcinomů děložního hrdla, prostaty, kožních nádorů nebo u celulárních karcinomů anu se volí jako primární léčba. Aplikuje se maximální dávka záření, což je 60 - 80 Gy po dobu 6 - 8 týdnů. Míra závažných komplikací je v zásadě přijatelná, asi 5 %. Standardní frakcionace 2 Gy 1x denně a 5x týdně. U radikální léčby se kombinuje brachyterapie se zevní radioterapií, nejčastěji u karcinomu děložního čípku, pochvy (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.4.3 Adjuvantní radioterapie (zajišťovací)

Hlavním úkolem adjuvantní radioterapie je vymýcení zbytku nádorové choroby. Tímto způsobem se zlepší celková doba přežití a sníží se riziko vzniku místního nebo regionálního návratu onemocnění. Nejčastěji se zajišťovací radioterapie indikuje po chirurgických výkonech po resekci rekta a sarkomů měkkých tkání, po extirpaci glioblastomu a spinocelulárního karcinomu, také u parciální nebo totální mastektomii nebo u nádorů hlavy, krku nebo žaludku. Dávky jsou menší než při kurativní radioterapii. Pokud jde o gynekologické nádory, tak se zevní radioterapie kombinuje s brachyterapií (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.4.4 Neoadjuvantní radioterapie

Neoadjuvantní radioterapie se používá společně s chemoterapií, z důvodu, že snižuje rizika vzdáleného šíření chorobných ložisek procesů po těle. Jedná se o formu radioterapie, která má za cíl zmenšit nádor před hlavním léčebným výkonem, jako je operace (radioterapie předoperační). U původně místního rozsáhlého neoperovatelného nádoru se tím získá možnost, která dovolí nádor operovat nebo se alespoň zmenší rozsah operačního výkonu. Tato léčba se užívá ve vybraných klinických indikacích, např. u karcinomu rekta, který je v lokálním pokročení. Hlavní nevýhodou léčby je pouhá znalost klinického stagingu, což může způsobit následky (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.4.5 Paliativní radioterapie

Záměrem paliativní radioterapie je odstranit nebo alespoň ulevit od příznaků nádorových nemocí, popřípadě prodloužit přežití pacienta. Týká se to především zmenšení bolesti, útlaků nebo krvácení u gynekologických nádorů. Paliativně ozařované ložiska se vyskytují nejčastěji v mozku, skeletu a uzlinách. Při dušnosti, útlaku orgánů a krvácení se paliativní léčba také indikuje.

Aplikace je charakteristická v málo frakcích ale ve vyšších dávkách na frakci a jednoduché ozařovací techniky jednoho až dvou polí. Frakcionace je 10 x 3 Gy nebo 5 x 4 Gy. Může se použít i jednorázové ozáření u pacientů s krátkou dobou přežití, které má vysokou dávku 6 - 8 Gy (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.4.6 Nenádorová radioterapie

Nenádorová onemocnění a postižené orgány se zhoršenými funkcemi má za úkol léčit nenádorová radioterapie. Aplikují se nízké dávky záření a je třeba určit rizika radiace, hlavně stochastické účinky ozáření. Je poslední volbou až po vyčerpání všech standardních metod léčby. U žen ve fertilním věku a mladých pacientů se nenádorová léčba nedoporučuje. Nejčastěji se používá u tenisového loktu, patních ostruh, artróz a tyto bolestivá onemocnění patří mezi degenerativní nemoci pohybového aparátu (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

4.6.4.7 Kombinace radioterapie s jinými léčbami

Aby se zvýšil efekt radioterapie, tak se může spojovat i s dalšími léčebnými metodami. Radioterapie se kombinuje s chemoterapií, s paliativní, biologickou, hormonální a imunologickou léčbou a s hypertermií. Při chemoradioterapii se chemoterapie a radioterapie aplikují současně, kdy základem je ozáření a podání cytostatik najednou, avšak se tímto zvyšuje určité riziko nežádoucích účinků léčby. Vše musí probíhat na specializovaných pracovištích a pod kontrolou zkušenými odborníky (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

Radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou se aplikuje u karcinomů prostaty. U pokročilých nádorů, které jsou povrchově uložené, přichází kombinace s hypertermií, dochází k zahřívání nádorové tkáně hypertermickými soupravami (Tomášek a kol., 2015).

5 Hodnocení toxicity onkologické léčby

Každá onkologická léčba s sebou nese jisté nežádoucí účinky. K posuzování a standardizování nežádoucích účinků se používají v praxi a klinických studií hodnocení podle evropské organizace EORTC/RTOG (EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer, RTOG - Radiation Therapy Oncology Group). U ozařovaných pacientů se klasifikuje akutní a pozdní toxicita. Mezi další organizace patří také WHO (World Health Organization) a NCL - CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Hynková, Šlampa a kol., 2012).

5.1 Toxicita radioterapie

Formy radiační toxicity, které se dělí dle nástupu účinku po ozařování, jsou: akutní a chronické.

Akutní radiační toxicita se objevuje na kůži a sliznicích v době, kdy se provádí samotné ozařování. Buňky v organismu reagují na dané ozáření tak, že dochází k poškozování tkání většinou v podobě zánětlivé reakce. U této formy je nahrazení poškozené tkáně velice rychlé, proto většinou dochází u časné toxicity k úplnému navrácení zdravých buněk do 3 měsíců od zahájení léčby.

Po uplynutí měsíců až několika let po ukončení ozařování se může objevit radiační toxicita chronická. Postihuje tkáně, které se pomalu množí. Mezi ně se zahrnují svaly, srdce, plíce, játra, centrální nervový systém, podkoží a ledviny. Charakterizujícím onemocněním může být atrofie, snížení funkce orgánů a chronické zánětlivé reakce (Kubecová, 2011).

5.2 Ovlivnění toxicity radioterapie

Mezi jedny z možností ovlivňující vznik časných i pozdních reakcí patří celková výše radiační dávky a časový faktor. Celková doba ozařovacího kurzu se projevuje u reakcí časných, ale u tkání, které reagují pozdě, význam nemá, ačkoliv je možné během následujících let k jejich reparaci. Dalším ovlivňujícím faktorem je velikost ozařovaného objemu, který má taktéž vliv na časné a pozdní reakce, a také technika ozáření, kde je nutné dbát na šetření zdravých tkání s následným vykrýváním, konfiguraci a počet polí. Zvýraznění akutních reakcí může z důvodu velkých objemů ovlivnit celou léčbu. Hlavním cílem je sice objem minimalizovat, ale ne natolik, aby došlo k nedostatečnému ozáření. V takovém případě se jedná o kurativní léčbu.

Dále sem patří léčebný režim, celkový stav ozařovaného pacienta a frakcionace. Je důležité, aby pacient pečoval o ozařovanou pokožku ohleduplně tím, že místa bude mýt čistou vodou bez parfémovaných přípravků. Je vhodné nosit bavlněné prádlo a neměl by se vystavovat přímému slunci. Při frakcionaci menší dávka aplikovaná mnohokrát (hyperfrakcionace) akutní reakce zhoršuje, oproti větší dávce aplikované méně často (hypofrakcionaci), která akutní reakce zmenšuje. U hypofrakcionace dochází k většímu počtu chronických reakcí (Kubecová, 2011).

6 Brachyterapie

Slovo brachyterapie pochází z řeckého slova brachys, což znamená krátký a je metodou lokální radioterapie. Brachyterapie, nebo také ozařování na krátkou vzdálenost, se používá při ozařování menších objemů cílové tkáně, kdy zdroj záření je v těsném kontaktu s ložiskem nádoru. Při ozařování musí být zdroj záření co nejblíže k nádorovému ložisku, jelikož intenzita záření stoupá a klesá se vzdáleností od nádorového ložiska. U brachyterapie nedochází ke značnému poškozování okolních zdravých tkání a orgánů jako u samotné radioterapie díky koncentraci dávky záření přímo na nádorové ložisko.

V brachyterapii se rozlišují 2 typy zářičů, a to uzavřené a otevřené. U uzavřených zářičů nenastává volný únik látek z vlastního obalu zářiče. Charakteristické pro tento zářič je jeho zapouzdření a hlavní využití mají při afterloadingové metodě. Otevřené zářiče nejsou zapouzdřené a neodpovídají hodnocení uzavřených zářičů (Binarová, 2010).

6.1 Indikace brachyterapie

Brachyterapie má určitá kritéria pro provedení. Indikuje se u malých nádorů, které se nešíří do okolí, anebo pokud není možné provést chirurgické odstranění (pacient nesouhlasí s výkonem nebo se jedná o obtížný chirurgický výkon). Dále se používá jako pooperační brachyterapie a u gynekologických malignit, ale v kombinaci s teleterapií. (Binarová, 2010).

6.2 Kontraindikace brachyterapie

„Kontraindikací brachyterapie jsou rozsáhlé nádory s vysokou tendencí k lokoregionálnímu šíření, nádory s obtížně zhodnotitelným ohraničením, nádory postihující kost nebo se nacházejí v její těsné blízkosti, a nádory obtížně přístupné z technického hlediska.“ (Binarová, 2010, str. 138)

6.3 Zdroje záření pro brachyterapii

Gama zářiče- Radium (^{226}Ra), Cesium (^{137}Cs), Iridium (^{192}Ir), Kobalt (^{60}Co), Tantal (^{182}Ta)
Radioizotopy s krátkým poločasem rozpadu - Zlato (^{198}Au), Jod (^{125}I)
Beta zářiče- Stroncium (^{90}Sr), Ytrium (^{90}Y)
Neutronové zářiče- Kalifornium (Cf) (Binarová, 2010)

^{226}Radium se dříve používalo pro léčebné účely záření γ rozpadových produktů radia. Energie vyzařovaného fotonového záření byla 0,83 MeV. Pouzdra, nazývaná radiofory nebo zářiče, se plnila nerozpustným síranem radnatým.

Uvedené radiofory se ukrývaly do dutého kovového válečku ze slitin platiny (Pt) a iridia (Ir). Tyto zářiče filtrovaly záření α, β, a měkké záření γ. V nynější době se již ^{226}Radium nepoužívá.

^{137}Cesium se využívá u gynekologických aplikací formou jehel a tub, kdy energie záření Cesia je 0,66 MeV a poločas rozpadu 30 let.

^{192}Iridium náleží jako hlavní zdroj pro manuální afterloading. Jsou to drátky o průměru 0,1 - 0,3 mm ze slitiny iridia (25 %) a platiny (75 %), které jsou chráněny pláštěm z čisté platiny s tloušťkou 0,1 mm a vstřebává záření β.

^{60}Kobalt spadá do zdrojů pro automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem. Poločas rozpadu je 5,26 let, má střední energie 1,25 MeV a používá se formě téměř bodového zdroje.

Kalifornium má největší výhodu ve vysokém účinku na hypoxické nádory. Je to umělý izotop a emituje neutrony s vysokým lineárním přenosem energie (LET) (Hladíková, 2009).

6.4 Formy aplikace dle umístění zdroje

Dle umístění radionuklidového zdroje v těle pacienta se brachyterapie rozděluje na intrakavitární, intraluminární, intersticiální a povrchovou.

U intrakavitární formy se aplikátor umísťuje přímo do tělní dutiny, kde se nádor nachází a nejběžnější využití je u léčby gynekologických nádorových onemocnění.

Intersticiální aplikace se provádí během operačního výkonu a zavádějí se aplikátory z plastikových katetrů nebo kovových jehel do oblasti nádorového lůžka nejčastěji po odstranění nádoru nebo mastektomii. Je dodržováno pravidelných odstupů katetrů. Jedná se o nádory prostaty, prsu, mozku a sarkomy.

Při intraluminární aplikaci se zdroje záření a vodiče zavádějí do lumina trubicových orgánů, jako jsou žlučové cesty, jícen, rektum nebo u maligních stenóz z důvodu nádorů plic.

Povrchová brachyterapie využívá speciálních aplikátorů, které se přikládají na povrch postižených sliznic nebo na kožní tumory ve formě muláže (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2011).

6.4.1 Afterloading

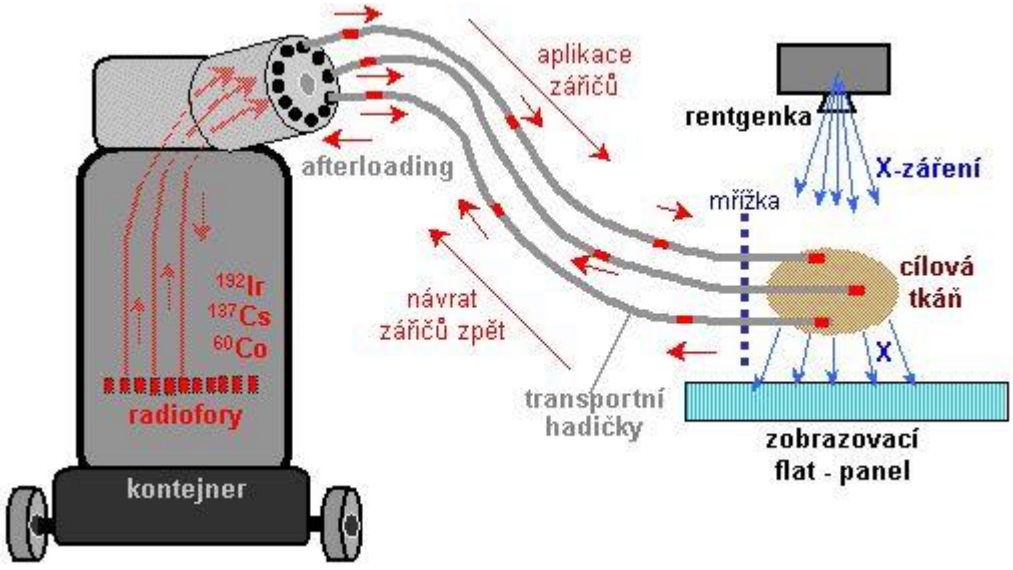
Afterloading v anglickém jazyce znamená dodatečné zavedení nebo zatížení. Pro brachyterapii znamená zdokonalení techniky. Vodič se zavádí do tělesné dutiny a poté se přesně nastaví. Následně se do vodiče vpraví vlastní zářič na předem určitou dobu. Výhodami afterloadingu jsou: riziko ozáření zdravotnického personálu se snižuje, je možné přerušit ozařování a odstranit zdroje záření, při zavádění neaktivních aplikátorů má chirurg více času, užitím HDR zdrojů je ozařovací čas velmi snížen a před zaváděním zdroje záření na brachyterapeutickém pracovišti má operatér možnost úpravy aplikátorů (Binarová, 2010).

6.4.1.1 Manuální afterloading

Nejvyužívanějším izotopem pro manuální afterloading bylo ^{226}Ra. Tato metoda způsobovala radiační zátěž pracovníků, protože pracovali s radioaktivními jehlami, které se zaváděly ručně do blízkosti nádorů (Kubecová, 2011).

6.4.1.2 Automatický afterloading

Automatický afterloadingový přístroj se skládá z kontejneru, který je zásobní a vytváří stínění pro více zdrojů nebo jen pro jeden. Zvolené zdroje k aplikaci jsou odstraněny ze zásobního kontejneru do polohy pracovní v aplikátoru a až expozice skončí, tak se opět automaticky vrátí do stíněného boxu. Před každým ozařováním se dělá kontrola funkčnosti a pozice zářiče tak, že se do vodiče zasune nejdříve jen maketa zářiče. Jestliže vodičem maketa projde, následně se vysunuje zářič z kontejneru. Tímto způsobem se při brachyterapii sníží radiační zátěž pracovníků a upřesní se terapeutický efekt (Binarová, 2010).



Obrázek 4 Princip afterloadingového přístroje
(zdroj: http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm)

6.5 Rozdělení brachyterapie dle dávkového příkonu

1. LDR (Low dose rate brachyterapie) - přístroje, které jsou s nízkým dávkovým příkonem od 0,4 do 2 Gy/h. Výkon se provádí za hospitalizace nemocného. Nejčastěji se aplikuje jedna frakce po dobu desítek hodin.
2. HDR (High dose rate brachyterapie) - přístroje, které jsou s dávkovým příkonem vyšším než 12 Gy/hod. Jedná se o léčbu, která je výhodná v tom, že je možnost využívat ambulantní docházení, protože jde pouze o minuty (Kubecová, 2011).
3. MDR (Medium dose rate brachyterapie) - přístroje poskytující dávkový příkon od 2 do 12 Gy/ hod. Jako hlavní zdroj se obvykle používá ^{137}Cs (Petera, 1998).
4. PDR (Pulsed dose rate brachyterapie) - pulzní brachyterapie je méně využívaný typ, při kterém se dodává záření v pulsech (frakcionovaně) při jedné aplikaci (Feltl, Cvek, 2008).

6.5.1 Rozdíl mezi HDR a LDR

Hlavní rozdíl brachyterapie s nízkým a vysokým dávkovým příkonem je v radiobiologii. Buněčná reproliferace a reparace nastává při ozáření LDR brachyterapií. Dávky z normofrakcionované zevní radioterapie a brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem je možno sčítat. Naproti tomu, reparace, reoxygenace a repopulace u brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem nastávají mezi frakcemi. Nezbytné je ozařování frakcionovat kvůli nahrazování poškozených tkání zdravými mezi jednotlivými frakcemi. HDR brachyterapie je rozdílná v tom, že biologická dávka s rostoucí vzdáleností od zdroje klesá strměji než u LDR brachyterapie. Dávky zevní radioterapie a dávky brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem není možné sčítat (Petera, 2012).

6.6 Boost

Součástí kombinované léčby se zevní radioterapií je také cílené doozáření nádorového lůžka po dávce ze zevní radioterapie (boost). Jde o intersticiální zavádění jehel přímo do lůžka tumoru. Nejprve se aplikuje dávka záření nejčastěji v jedné frakci v 8 - 12 Gy, a poté následuje zevní ozařování celého prsu. Je možný i obrácený postup. Jako vhodná kritéria pro brachyterapeutický boost jsou pacientky, které mají tumor uložený v hloubce méně než 3 cm pod kůží těla, resekční okraje musí být úzké a je-li přítomnost složek extenzivního intraduktálního karcinomu. Nevhodné jsou nádory v těsné blízkosti kůže a žeber (Petráková a kol., 2008).

6.7 Postup plánování a provádění brachyterapie

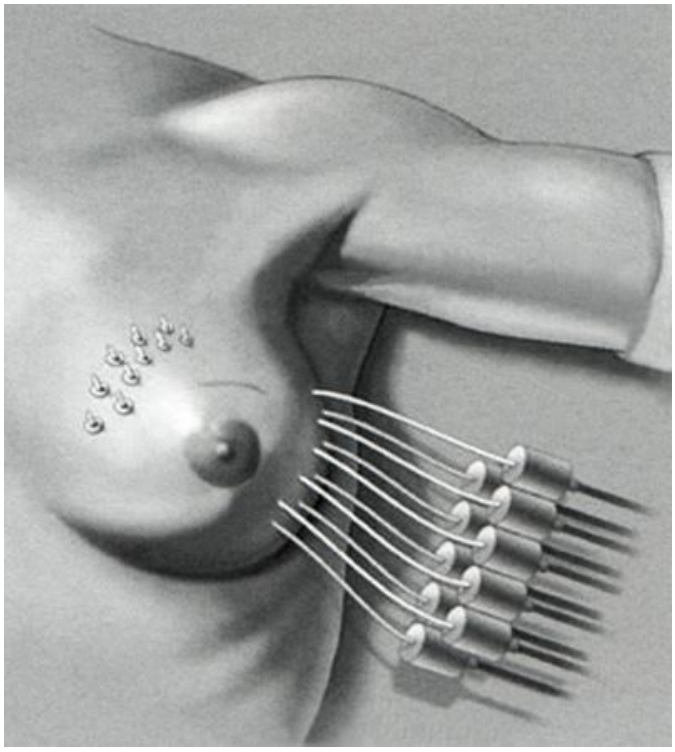
Jakýkoli typ brachyterapie má při aplikaci určitá specifika ovlivňující individuální postupy v plánování i ozařování. Brachyterapeutický sál se využívá jak pro zavedení aplikátorů pro samotnou brachyterapii, tak i jako ozařovna, kde se celá brachyterapie uskutečňuje.

Poloha pacienta a celková nebo lokální anestezie je zvolena podle typu realizované aplikace. Dle lokalizace nádoru se určí umístění a následující vpravení aplikátorů. Zkontroluje se poloha aplikátorů, následně se provede výpočet dávky a teprve poté nastává připojení aplikátorů k afterloadingovému přístroji, který sám automaticky zdroj do aplikátorů zavede. K tomu, aby bylo dovršeno nejlepšímu rozložení dávky, jsou dána pravidla, techniky a metody dozimetrických systémů. Pro zkontrolování a určení správného uložení aplikátorů se provádí rentgenový snímek ve dvou na sebe kolmých rovinách pomocí C ramena či na radioterapeutickém simulátoru. Výpočetní tomografie (CT) nebo magnetická resonance (MR) udává při kontrole preciznější zobrazení, ale u těchto metod je třeba užít speciální kompatibilní aplikátory. Jisté aplikace, vyžadující vyšetření anatomických struktur, jsou těsně před aplikací prováděny na ultrazvukovém vyšetření (UZ).

Plánovací systém využívá data z předem zhotovených snímků. Lékař a radiologický fyzik spolupracují na značení referenčních bodů kvůli definování cílových objemů (GTV, CTV, PTV) a dávky v kritických orgánech, nebo také na stanovování souřadnic určujících pozice aplikátorů. V plánovacím systému se poté dané parametry zobrazí v prostoru. Vypočítání distribuce dávky a stanovení ozařovacího času v každé aktivní poloze zdroje v plánovacím systému má na starosti radiologický fyzik. Modelování dávky spočívá v tom, že zdroj je ponechán v jednotlivých pozicích aplikátoru po stanovený čas. Následně dochází k zhodnocení ozařovacího plánu, který může být optimalizován a lékař potvrdí korektnost. Všechny parametry ozáření se přenesou do řídícího počítače afterloadingového přístroje. Pacienti jsou vždy informováni o délce ozařování, kdy při použití brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR) jde pouze o několik minut. Celková brachyterapeutická léčba spočívá v několika frakcích s odstupem 1 - 7 dní, pokud je nutné, tak 2x denně. V průběhu ozařování je na monitorech v ovladovně sledován stav pacienta a vše se zaznamenává do ozařovacího protokolu. Jakmile ozáření skončí, aplikátory jsou vyjmuty a pacient, jestliže podstoupil celkovou anestezii, je převezen na lůžkové oddělení pro sledování (Hynková, Šlampa a kol., 2012).

7 Accelerated Partial Breast Irradiation - APBI

Léčba lokalizovaného karcinomu prsu se dramaticky změnila v průběhu posledních tří až čtyř desetiletí. Prs zachovávající léčba, která zahrnovala lumpektomii a následné adjuvantní ozáření, je nyní široce považována za standardní péči u žen s rakovinou prsu v časném stadiu. Zrychlené částečné ozařování prsu (APBI), které zahrnuje cílené ozáření dutiny po lumpektomii během krátkého časového období, se vyvinulo v průběhu posledních dvou desetiletí jako alternativa k celému ozáření prsu (WBI). Bylo vyvinuto několik postupů APBI, včetně brachyterapie, zevního ozařování a intraoperačního ozáření. Tyto nové techniky jsou prováděny u pacientek s karcinomem prsu za předpokladu, že je rakovina prsu v rané fázi. Vyznačují se kratší dobou trvání léčby a cílenějším ozářením, které poskytují velmi vysoké biologické dávky do oblasti s vysokým rizikem selhání přes mnohem kratší léčebný cyklus ve srovnání s konvenční radioterapií. APBI představuje hodnotnou alternativu k celému ozáření prsu (WBI) pro vybranou populaci žen s rakovinou prsu v časném stadiu (Akhtari, Teh, 2016).



Obrázek 5 Brachyterapie karcinomu prsu
(zdroj: http://www.rakovinaprsu.cz/lecba/radioterapie/)

7.1 Kritéria a provedení APBI

Pacientky vhodné k léčbě metodou APBI musejí mít příznivé prognostické faktory: nádor o velikosti do 3 cm, resekční okraje 1 - 2 cm, uzliny po laboratorním vyšetření negativní, nepřítomnost extenzivního intraduktálního komponenta. APBI se provádí na rozdíl od klasické radioterapie jen 1 týden, přičemž zevní ozařování trvá 6 týdnů. Tenké katetry se aplikují přímo do lůžka nádoru, ponechají se týden a na konci ozařování po 6 dnech se vyjmou (Petráková, 2008).

V tabulce č. 1 jsou shrnuta kritéria pro provedení APBI dle různých světových organizací jako je ASTRO (American Society for Radiation Oncology), GEC - ESTRO (The Groupe Européen de Curiethérapie - The European Society for Radiotherapy and Oncology) a ABS/ASBS (American Brachytherapy Society/American Society of Breast Surgeons).

Tabulka 1 Kritéria APBI podle ASTRO, GEC - ESTRO, ABS/ASBS
(zdroj: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619524,
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863209/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784)

Faktor	ASTRO	GEC-ESTRO	ABS/ASBS
Věk	≥ 60 let	≥ 50 let	≥ 50 let
BRCA mutace	Nepřítomna	-	-
Velikost tumoru	≤ 2 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm
Resekční okraje	≥ 2 mm	≥ 2 mm	Negativní
Grade	Nezáleží	Nezáleží	-
Lymfangioinvaze	Nepřítomna	Nepřítomna	Nepřítomna
Estrogenní receptory	Pozitivní	Pozitivní	Pozitivní/ negativní
Multicentricita	Unicentrický	Unicentrický	-
Multifokalita	Unifokální	Unifokální	-
Histologie	Invazivní duktální	Invazivní duktální	Všechny invazivní, DCIS
DCIS (samotný)	Nedovoleno	Nedovoleno	Dovoleno
EIC	Nedovoleno	Nedovoleno	-
Spolunález LCIS	Dovoleno	Dovoleno	-
Stav uzlin	pN0	pN0	pN0
Neoadjuvantní terapie	Nedovoleno	Nedovoleno	-

7.2 Techniky APBI

V současné době se mezi metody APBI řadí:

1. Multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB)
2. Balónková brachyterapie (MammoSite)
3. Externí paprsek trojrozměrné konformní radioterapie (3D - CRT)
4. Intraoperační radioterapie s elektrony nebo 50kV fotony

Každá technika APBI nabízí jedinečný léčebný postup s výhodami a nevýhodami v závislosti na jednotlivém pacientovi a léčené oblasti. (David et al., 2009).

7.2.1 Multikatetrová intersticiální brachyterapie

Multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB) je používána nejdéle a má nejrozsáhlejší sledování. To je pravděpodobně nejvíce univerzální způsob dodávání zrychleného částečného ozařování prsu (APBI), který může být použit bez ohledu na velikosti dutiny po lumpektomii, tvaru a na umístění nádoru v postiženém prsu. V této metodě se používají brachyterapeutické afterloadingové katetry a ty se umísťují v prsní tkáni do dutiny po lumpektomii. Přesný počet aplikovaných katetrů je určen podle velikosti a tvaru cílového objemu a umístění vyžaduje dodržení dozimetrických parametrů. Většina aplikovaných afterloadingových brachyterapeutických katetrů se pohybuje v rozmezí od 15 do 20 katetrů uspořádané ve dvou až třech rovinách, které jsou obvykle od sebe rozmístěny ve vzdálenosti od 1 cm do 1,5 cm v každé rovině. Musí být zajištěno odpovídající pokrytí a maximální dávka homogenity. Aby se zajistil odpovídající cíl, správná homogenita dávky a přesné umístění katetrů, tak se pro kontrolu nyní běžně provádí stereotaktická mamografie, ultrazvuk (UZ) nebo počítačová tomografie (CT). Téměř všechny multikatetrové implantáty jsou prováděny s použitím brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR) se zdrojem ^{192}Ir. Mezi nejběžnější postupy MIB léčby patří 3,4 Gy v 10 frakcích, dvakrát denně po dobu 5 dnů s minimálním odstupem 6 hodin tentýž den mezi aplikacemi (Bland, Copeland, 2009).

7.2.2 Balónková brachyterapie (Mammosite)

Technika APBI dále využívá metody balónkové brachyterapie tzv. Mammosite. Léčebná metoda Mammosite se používá u pacientek s karcinomem prsu v časném stádiu onemocnění. Skládá se z malého balonku připojeným ke katetru s nafukovacím kanálkem a z jednoho dalšího katetru pro průchod brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR). Zařízení je umístěno v dutině po lumpektomii během operačního výkonu nebo až po operaci prsu.

Mammosite balónek se nafoukne fyziologickým roztokem s malým množstvím rentgenového kontrastu na velikost, který vyplňuje celou dutinu po lumpektomii a zajišťuje tím přizpůsobení balónku v prsní tkáni. Pomocí výpočetní tomografie (CT) se posoudí shoda balónku s dutinou po lumpektomii a určí se vzdálenost od povrchu balónku na kůži, symetrie, průměr nafouknutého balónku, distribuce dávky a naplánuje se cílový objem. Léčba pomocí Mammosite se aplikuje v dávce 34 Gy v 10 frakcích při 1 cm od povrchu balónku. Minimální rozmezí mezi frakcemi je 6 hodin ve stejný den. Výběrová kritéria pro Mammosite mají své požadavky. Tato léčebná metoda pro APBI je možná pouze u pacientek s diagnózou duktálního karcinomu in situ (DCIS) a invazivního duktálního karcinomu prsu (IDC). Primární velikost nádoru musí být minimálně 3 cm. Mezi výhody techniky Mammosite patří lepší homogenita dávky, šetření zdravých tkání, minimální akutní a pozdní vedlejší účinky a krátká doba plánování snížena až na pouhých 25 minut (Marcu, 2012).

7.2.3 Externí paprsek trojrozměrné konformní radioterapie (3D - CRT)

I přesto, že multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB) a Mammosite zaručují konformní dodávku dávky, tak bývají spojeny s určitým stupněm traumatu prsu, jsou časově náročné a vyžadují použití brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR), která není přístupná ve všech zdravotnických zařízeních. Z toho důvodu dochází k většímu zájmu provádět APBI neinvazivně pomocí trojrozměrné konformní radioterapie (3D - CRT). Tato technika používá standardní lineární urychlovač s aplikovanou dávkou stejného objemu dodávané při brachyterapii plus jsou zohledněny dýchací pohyby a nastavení nejistoty. Pacienti jsou léčeni buď na zádech, nebo na břiše a polohování je volené pro maximální komfort pacienta. Dříve byl tento přístup používán velmi odlišně na rozdíl od způsobů, kterými se zevní ozařování pro APBI provádí dnes (Bland, Copeland, 2009).

7.3 Kosmetický efekt po APBI

Klasifikační škála, potřebná k vyhodnocení kosmetického efektu po léčbě APBI karcinomu prsu, je zde popsána podle: Harvard/ NSABP/ RTOG Breast Cosmesis Grading Scale.

1. Excellent - Výborný
2. Good - Dobrý
3. Fair - Ucházející
4. Poor - Špatný

- **Výborný (Excellent)**

Ve velikosti nebo tvaru ošetřovaného prsu je rozdíl minimální nebo žádný v porovnání s neléčeným prsem. Struktura léčeného prsu je stejná nebo mírně odlišná s druhým prsem. U léčeného prsu může být ztluštění, zjizvená tkáň nebo nahromadění tekutiny v prsu, ale ne natolik, aby byl změněn vzhled.

- **Dobrý (Good)**

Je zde malý rozdíl ve velikosti nebo tvaru ošetřovaného prsu ve srovnání s druhým prsem nebo s původním vzhledem léčeného prsu. Mohou se objevovat určitá mírná zarudnutí nebo zčervenání prsu. Ztluštělá nebo zjizvená tkáň v prsu způsobuje jen mírné změny ve tvaru a velikosti.

- **Ucházející (Fair)**

Zřejmý viditelný rozdíl ve velikosti a tvaru ošetřovaného prsu. Tato změna zahrnuje jednu čtvrtinu prsu nebo méně, kde může být mírné ztluštění či zjizvená tkáň kůže prsu, a také zde mohou být zjevné barevné změny na kůži.

- **Špatný (Poor)**

Výrazná změna vzhledu ošetřovaného prsu zahrnuje více než jednu čtvrtinu prsní tkáně. Změny na kůži mohou být zřejmé a snižují vzhled prsu. Lze nalézt těžké zjizvení a zahušťování prsní tkáně, které jasně mění vzhled prsu (Trombetta et. al., 2009).

Výzkumná část

Hlavním cílem výzkumné části v mé bakalářské práci je zhodnocení kosmetického efektu a pozdní toxicity po multikatetrové intersticiální brachyterapii (MIB) prsu patřící pod metodu zrychleného částečného ozáření prsu (Accelerated Partial Breast Irradiation - APBI).

8 Metodika výzkumu

Pro zpracování výzkumné části je využíváno kontrolních listů (APBI check list, viz příloha), ve kterém se hodnotí akutní a pozdní komplikace, a také celkový kosmetický efekt po již proběhlé léčbě. V mé práci z check listu hodnotím pouze komplikace pozdní. Kontrolní list vyplňuje lékař na základě klinického vyšetření při pravidelné kontrolní prohlídce po skončení částečného zrychleného ozáření prsu (APBI) a data jsou následně z check listu celkově vyhodnocena.

8.1 Charakteristika souboru

Základní informace o pacientkách a některé údaje potřebné před zahájením léčby jsou zobrazena v tabulce č. 2 a byly získány z jejich dokumentací. Věk léčených pacientek se pohybuje v rozmezí od 54 let do 76 let, což spadá věkově do kritéria společnosti

Tabulka 2 Charakteristika pacientek a informace o tumorech (zdroj: vlastní zpracování)

Pacientka	Věk	cTNM	c velikost Tu mm	Strana	Lokalizace	Grade	Datum aplikace
č. 1	70	cT1bN0	10	sin	SQ	1	26.3.2012
č. 2	69	cT1cN0	10	sin	SQ	2	26.11.2012
č. 3	68	cT1bN0	5	sin	HZQ	3	18.12.2012
č. 4	61	cT1bN0	7	sin	HVQ	1	3.4.2013
č. 5	64	cT1cN0	11; 4 (bifokální ca)	dx	DVQ	3	11.4.2013
č. 6	63	cT1bN 0	7	sin	HZQ	1	22.10.2013
č. 7	67	cT1bN0	6	sin	HZQ	3	21.11.2013
č. 8	67	cT1cN0	13	sin	HZQ	2	10.12.2013
č. 9	76	cT1bN0	8	sin	HZQ	1	19.9.2014
č. 10	64	cT1cN0	15	sin	HVQ	1	10.11.2014
č. 11	58	cT1cN0	10	sin	SQ	2	24.11.2014
č. 12	54	cT1bN0	7	dx	HZQ	2	4.12.2014
č. 13	68	cT1cN0	15	sin	HVQ	2	8.12.2014
č. 14	59	cT1bcN0	10	sin	DZQ	2	30.1.2015
č. 15	72	cT1bN0	10	dx	HVQ	2	7.4.2015
č. 16	64	cT1bN0	9	sin	HZQ	2	19.5.2015
č. 17	61	cT1ccN0	12	dx	HZQ	1	15.6.2015
č. 18	67	cT2No	20	dx	HZQ	1	6.11.2015
č. 19	76	cT1bcN0	10	dx	HZQ	1	5.4.2016
č. 20	76	cT1cN0	14	sin	HZQ	1	24.5.2016

GEC - ESTRO, která má hranici 50 let a více, jak již bylo popsáno v práci výše v tabulce č. 1. Průměrný věk zkoumaných pacientek je 62 let a medián 67 let (54 - 76). Největší tumor měla pacientka č. 18, dosahoval velikosti až 20 mm. Z tabulky dostupných dat lze také zpozorovat, že jedna pacientka se odlišuje ve skupině z toho důvodu, že u ní jako u jediné ženy ze všech 20 pozorovaných byl lokalizován bifokální karcinom prsu, nicméně obě ložiska byla odstraněna v bloku a resekční okraje byly negativní. U 14 pacientek se karcinom objevil na levém prsu a u 6 žen na pravém prsu. Umístění nádoru v horním zevním kvadrantu prsu mělo 11 pacientek, postižený střední kvadrant měly 3 pacientky, tumor v horním vnitřním kvadrantu zasáhlo 4 pacientky, 1 pacientka měla nádor v dolním zevním kvadrantu, a také 1 žena v dolním vnitřním kvadrantu. Stupeň diferenciace (Grade), kdy se určuje vyzrálost nádoru, mělo 9 pacientek Grade 1 (dobře diferencovaný nádor), 8 pacientek Grade 2 (středně diferencovaný nádor) a 3 pacientky měly Grade 3 (málo diferencovaný nádor). Medián doby sledování od aplikace multikatetrové intersticiální brachyterapie po poslední kontrolu v onkologické ambulanci byl 36 měsíců, minimum bylo 12 měsíců a maximum bylo 60 měsíců.

8.2 Aplikovaná léčba

Hlavním bodem celého procesu APBI léčby byla indikace pacientek, což provedla mamologická komise a poté se stanovil postup léčby a termín plánované operace. V dalším kroku pacientky podstoupily operační výkon, při kterém bylo odstraněno pouze nádorové ložisko (lumpektomie) a během chirurgického výkonu (peroperačně) se zavedly plastické afterloadingové katetry zajištěny fixačními kroužky proti pohybu. Poté bylo provedeno sešití operační rány. Výsledný počet aplikovaných katetrů a počet rovin byl u každé pacientky různý, v závislosti na velikosti lůžka nádorů. Minimální počet byl 4 katetry v jedné rovině, maximální počet katetrů byl 19 ve čtyřech rovinách. Pacientky byly po operaci převezeny na kliniku onkologie a radioterapie, provedlo se plánovací CT a identifikace plastických trubiček a určení cílového objemu pro ozáření. Poté nastalo vlastní ozařování na brachyterapeutickém sále, kdy aplikovaná celková dávka u 18 pacientek byla 34 Gy v deseti frakcích a 3,4 Gy na frakci 2x denně a u 2 pacientek byla celková aplikovaná dávka 32 Gy v osmi frakcích a 4 Gy na frakci 2x denně. Celková doba ozařování u 18 žen trvala 5 dní a u zbylých dvou o den méně. Po uplynutí 5 dnů nastalo odstranění afterloadingových plastických katetrů a další den, pokud vše probíhalo bez komplikací, propuštění domů. První dva měsíce pacientky docházely na kontrolu každých 14 dní, kdy se u všech nasadila hormonální terapie, ale chemoterapie nikoliv.

Následující kontroly byly po dobu tří let každý třetí měsíc, poté se frekvence snížila na každý šestý měsíc. Pacientky vždy podstoupily mamografické vyšetření a rentgenové vyšetření plic, 1x ročně laboratorní rozbor krve a moči a po 6 měsících scintigrafii skeletu při bolestech ve skeletu.

8.3 Vyhodnocení výsledků

Zobrazená data níže v tabulkách byly získávány u vybraných 20 pacientek ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové, u kterých byla zahájena multikatetrová brachyterapeutická léčba (MIB) pro karcinom prsu od března 2012 po květen 2016 na Klinice onkologie a radioterapie a přicházely na kontrolu do onkologické ambulance v období od 1. 12. 2016 do 1. 3. 2017. Pro zpracování této bakalářské práce byl důležitý souhlas vyšetřovaných pacientek, který tak umožnil kompletní zpracování potřebných dat k výzkumu.

V APBI check listu se hodnotí časné komplikace (nejsou však podstatou pro zpracování této práce), pozdní komplikace s následnou kontrolou symetrií obou prsů, hyperpigmentace, jizviček po brachyterapeutických katetrech, kožní teleangiektázii (kůže a podkoží), pozdní toxicitu dle RTOG/EORTC a nakonec celkový kosmetický efekt léčby, který se zhodnotí z předešlých uvedených bodů.

Pacientky přicházely na kontrolu do onkologické ambulance v pravidelných intervalech podle doby, která uplynula od ukončení brachyterapie (APBI). Lékař onkolog provedl klinické vyšetření léčeného prsu pomocí pohledu a pohmatu, zkontroloval a zhodnotil jednotlivá místa dle bodů v APBI check listu a výsledky poté zaznamenal do tohoto standardizovaného protokolu.

Tabulky č. 3, č. 4 a č. 5 zobrazují zpracované výsledky vyhodnocené z APBI check listů všech pacientek po klinickém vyšetření na kontrolní prohlídce provedené onkologickým lékařem. V tabulce č. 3 jsou zhodnoceny symetrie prsů, jizvičky po katetrech, kožní teleangiektázie a hyperpigmentace. V tabulce č. 4 je hodnocena pozdní toxicita kůže a podkoží a v tabulce č. 5 je výsledný kosmetický efekt po léčbě.
Symetrie prsu se hodnotí tak, že se porovnávají společně oba prsy, léčený prs se zdravým neléčeným prsem. Hodnota Excellent byla vyskytnuta nejčastěji, u 14 pacientek (70 %), což znamená, že se nevyskytoval žádný rozdíl ve velikosti a tvaru prsu, byť mohl být jen minimální. Good měly 3 pacientky (15 %), kdy dochází k akceptovatelnému rozdílu ve tvaru a velikosti prsu v porovnání s neléčeným prsem.

U 2 pacientek (10 %) bylo zaznamenáno hodnocení Fair, a to je již zřetelně viditelný rozdíl ve velikosti a tvaru léčeného prsu ve srovnání s neléčeným či deformita, která postihuje léčený kvadrant prsu nebo jizvu. Jediná pacientka (5 %) měla výrazné změny ve tvaru a velikosti léčeného prsu oproti neléčenému nebo deformitu jizvy či postiženého kvadrantu s dalšími kvadranty léčeného prsu, tento popis charakterizuje výsledek Poor.

Tabulka 3 Hodnocení symetrie prsů, jizvičky po katetrech, kožní teleangiektázie, hyperpigmentace (zdroj: vlastní zpracování)

Hodnocení	Symetrie prsu	Jizvičky po katerech	Kožní teleangiektázie	Hyperpigmentace
Excellent	14/20 (70%)	15/20 (75%)	19/20 (95%)	20/20 (100%)
Good	3/20 (15%)	5/20 (25%)	1/20 (5%)	0
Fair	2/20 (10%)	0	0	0
Poor	1/20 (5%)	0	0	0

Posuzování zhojení jizviček po brachyterapeutických katetrech lékař pohledem zhodnotí, jestli se stále vyskytují viditelná místa od odstranění aplikovaných brachyterapeutických katetrů po určité době od léčby a zda jsou místa aplikace zahojena nebo nikoliv. 15 kontrolovaných pacientek (75 %) mělo výsledek Excellent, ve kterém nejsou patrné žádné viditelné jizvičky, vše je již v pořádku zahojeno. Skóre Good se vyhodnotilo u 5 pacientek (25 %) s tím, že jizvičky po brachyterapeutických katetrech byly pouze lehce viditelné. Stupně Fair a Poor nebyly u žádné z 20 pacientek zaznamenány, z toho vychází celkový pozitivní vizuální výsledek po zhojení.

Dalším hodnotícím bodem je kožní teleangiektázie (viditelné drobné krevní kapiláry na kůži prsu). U 19 pacientek (95 %) žádná kožní teleangiektázie nebyla viditelná, takže výsledek byl Excellent. Jediná pacientka (5 %) měla hodnocení Good, při kterém byla menší viditelnost drobných krevních kapilár na kůži léčeného prsu. Ani jedna pacientka neměla zřetelnou nebo výraznou kožní teleangiektázii, a proto možnost Fair a Good nebyla vyhodnocena.
Hyperpigmentace u všech 20 pacientek (100 %) nebyla patrná, z toho důvodu vyšel nejlepší možný výsledek Excellent. Jiný stupeň hyperpigmentace typu Good, Fair ani Poor nebyl zaznamenán.

Tabulka 4 Hodnocení kožní a podkožní atrofie nebo fibrózy dle RTOG/EORTC (zdroj: vlastní zpracování)

Hodnocení	Kůže	Podkoží
Grade 0	18/20 (90%)	18/20 (90%)
Grade 1	1/20 (5%)	1/20 (5%)
Grade 2	1/20 (5%)	1/20 (5%)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0

V hodnocení pozdní toxicity kožní a podkožní atrofie nebo fibrózy se používá kritérium podle RTOG/EORTC (The Radiation Therapy Oncology Group/The European Organisation for Research and Treatment of Cancer), kde se dle stupně diferenciace (Grade 0, 1, 2 ,3 ,4) hodnotí pozdní toxicita se značnými změnami na kůži a v podkoží kontrolovaného prsu po léčbě. U kůže se kontroluje atrofie, změněná pigmentace, angiektázie nebo ztráta ochlupení kůže. U 18 pacientek (90 %) byl zaznamenán Grade 0, u nichž nebyly viditelné žádné výrazné změny na kůži léčeného prsu. Grade 1 vyšel u 1 pacientky (5 %). Měla mírnou ztrátu ochlupení, změněnou pigmentaci a lehkou atrofii kůže. Taktéž 1 pacientka (5 %) měla Grade 2, u níž se vyskytla úplná ztráta ochlupení, mírně viditelné krevní kapiláry na kůži prsu, a také skvrnitá atrofie. Ke stupni výrazné atrofie, angiektázie (Grade 3) a ulcerace kůže (Grade 4) u žádné pacientky nedošlo.

Při hodnocení podkoží lékař kontroluje, zdali je ztužení kůže, ztráta podkožního tuku, podkožní fibróza, ztvrdnutí tkáně (indurace), ztráta podkožní tkáně až nekróza. Celkem 18 pacientek (90 %) nemělo žádné příznaky z výše uvedených, což spadá pod stupeň Grade 0. Jedna pacientka (5 %) měla lehké ztužení kůže a ztrátu podkožního tuku ve vyhodnocení Gradu 1. Mírnou asymptomatickou fibrózu měla také jediná pacientka (5 %) a nastalo hodnocení Grade 1. Velmi závažné ztvrdnutí prsní tkáně, ztráta podkožní tkáně ani nekróza (Grade 3 a Grade 4) zjištěna u žádné z vyšetřovaných pacientek nebyla.

Konečný kosmetický efekt celé brachyterapeutické léčby u vybraných 20 pacientek léčených ve Fakultní nemocnici Hradec Králové na Klinice onkologie a radioterapie pro karcinom prsu znázorňuje tabulka č. 5. Opět se hodnotí dle škály možností Excellent, Good, Fair a Poor. Stupeň Excellent, znamenající perfektní symetrie obou prsů, vstupy, výstupy a jizvičky po brachyterapeutických katetrech nebyly viditelné, žádná distorze či změna kůže taktéž nebyla viditelná. Tohoto výborného kosmetického výsledku dosáhlo 11 pacientek (55 %).

Ke stupni Good, kterého dosáhlo 8 pacientek (40 %), se přiřazuje charakteristika lehké distorze kůže prsu, edém nebo retrakce (smrštění prsu), všechny viditelné teleangiektázie a jizvičky po katetrech a lehká hyperpigmentace. Jedna pacientka (5 %) měla stupeň Fair, ve kterém nastává střední distorze symetrie prsu nebo bradavky, výrazná retrakce kůže, teleangiektázie či edém, nebo také středně silná hyperpigmentace. Poslední stupeň Poor, kdy dochází k edému, výrazné distorzi, fibróze až k vážné hyperpigmentaci, neměla žádná z vyšetřovaných pacientek

Tabulka 5 Kosmetický efekt (zdroj: vlastní zpracování)

Hodnocení	Počet pacientek
Excellent	11/20 (55%)
Good	8/20 (40%)
Fair	1/20 (5%)
Poor	0

Pozdní komplikace, mezi které patří bolesti v prsu, sérom a symptomatická tuková nekróza, se u ani jedné ze všech 20 kontrolovaných pacientek neobjevily. To vše nasvědčuje velmi kvalitně provedené celkové léčbě APBI a dobrému snášení zvolené moderní metody na organismus u vybraných pacientek léčených pro časný karcinom prsu.

Adjuvantní hormonální léčba byla předepsána u všech 20 vyšetřovaných pacientek. Tato strategie může být zpochybněna vzhledem k velmi raným stádiím onemocnění, avšak nynější zkušenosti podporují užití hormonální léčby u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu léčenými APBI vzhledem ke zlepšení lokální kontroly.

9 DISKUZE

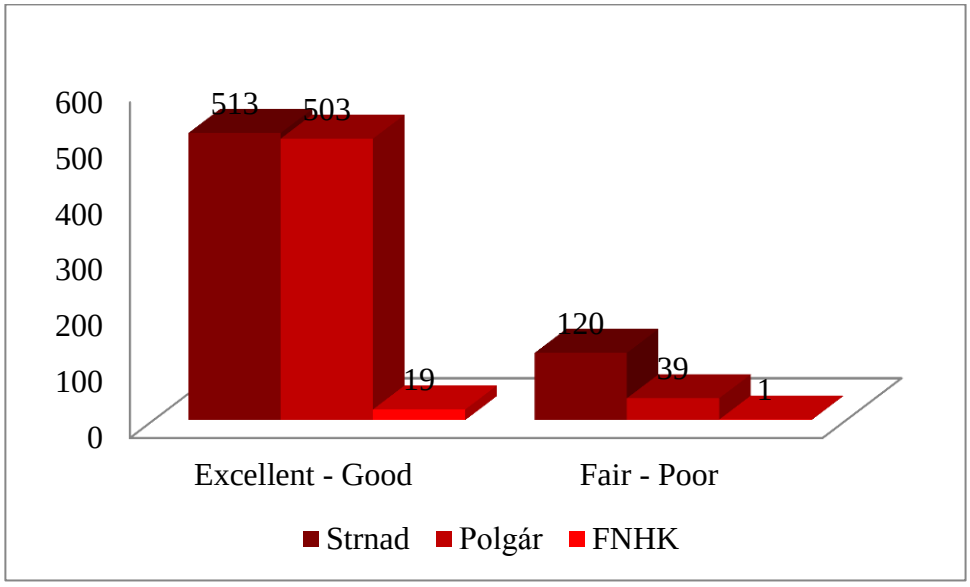
Multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB) je randomizovanými klinickými studiemi fáze III dobře ověřená technika APBI. V současné době je APBI metodou MIB přijatelná i mimo klinické studie v případě, že jsou dodržena mezinárodní indikační kritéria. Obvykle je prováděna několik týdnů po chirurgickém výkonu z důvodu předcházení komplikací při hojení v důsledku čekání na konečné výsledky histopatologického vyšetření. Tato metoda se provádí pooperačně, ale i peroperačně, kdy se přímo zavedou afterloadingové brachyterapeutické plastické katetry během operačního výkonu po provedení lumpektomie. Výhodou je precizní aplikace pod přímou vizuální kontrolou, ušetření pacientek od opakované anestézie a hlavně zkrácení celkové doby léčby. Nevýhodou pooperační APBI metody je, že vyžaduje celkovou anestézii pacientky pro zavedení afterloadingových brachyterapeutických katetrů. Řešením může být perioperační zavedení. Rizikem peroperační multikatetrové intersticiální brachyterapie (MIB) užité pro APBI je, že konečné pooperační histopatologické vyšetření vyloučí provést možnost aplikaci APBI, tím pádem je nutností při léčbě přistoupit k radioterapii celého prsu (WBI) nebo indikovat WBI plus adjuvantní chemoterapii. Pokud je indikována radioterapie celého prsu bez chemoterapie, brachyterapeutický implantát je možné použít jako boost k WBI. V případě, že je u pacientky indikována adjuvantní chemoterapie, je nutné zvážit odstranění implantátu a odložení pooperační radioterapie až po dokončení adjuvantní chemoterapie. APBI je onkologickými lékaři žádaná léčebná metoda, neboť zkracuje celkové ozáření prsu, trvající 5 - 7 týdnu, na pouhý týden i méně, se zaměřením ozařování pouze na okolí nádorového ložiska a vyhýbá se tak ozáření okolí prsní tkáně, plic a srdce.

Dle dostupných zdrojů se touto problematikou zabývají také dva autoři dále uvedeni.

Prvním z nich je C. Polgár et al., jehož pětiletá studie fáze III uvádí 1328 pacientek s časným nádorem prsu vybraných z 16 zdravotnických center v celkově 7 evropských zemí. Pouze 630 z nich splňovalo kritéria a podmínky tak, že mohly podstoupit multikatetrovou intersticiální brachyterapii pro částečné zrychlené ozáření prsu (APBI). U zbylých 698 pacientek nebylo možné MIB pro APBI aplikovat, protože nebyly vhodné kandidátky a bylo nutné provést ozáření celého prsu (WBI). Hodnocení kosmetického efektu Polgár prováděl od 20. dubna 2004 do 30. července 2009. Jeho celkové kontrolní hodnocení trvalo v průběhu pěti let u 630 pacientek léčených metodou multikatetrové intersticiální brachyterapie (MIB) pro zrychlené částečné ozáření prsu (APBI).

Výsledky Excellent a Good mělo 584 pacientek (tj. 93 %) ze všech 630 vyšetřovaných. Stupně Fair a Poor vyšly u 46 pacientek (tj. 7 %). Většina kontrolovaných pacientek měla vynikající kosmetické výsledky jak na začátku léčby, tak zůstaly stabilní i v průběhu pěti let následného zotavování pod dohledem onkologického lékaře.

Druhým autorem pětileté randomizované studie fáze III je V. Strnad el al. Studie obsahovala celkem 633 pacientek s časným karcinomem prsu vhodných k provedení MIB pro APBI a probíhala ve stejném období jako u prvního autora. Doba byla od dubna 2004 do července 2009 a pacientky byly opět vybrány z 16 zdravotnických center v 7 evropských zemí. Kosmetické výsledky byly v této studii taktéž převážně pozitivní. Celkem u 513 (tj. 81 %) pacientek z 633 vyšetřovaných vyšlo hodnocení Excellent nebo Good. U zbylých 120 pacientek (tj. 19 %) byl vyhodnocen stupeň Fair či Poor. Uvedené údaje od obou autorů (Polgár et al., Strnad et al.), zároveň s údaji vyhodnoceny v rámci této bakalářské práce o kosmetickém efektu po APBI, jsou graficky znázorněny pomocí sloupcového grafu níže (Graf 1).



Graf 1 Zobrazení počtu pacientek u vyhodnocení kosmetického efektu po APBI (zdroj: vlastní zpracování)

Dlouhodobé výsledky prospektivní randomizované studie fáze III potvrzují, že účinnost zrychleného částečného ozařování prsu pomocí multikatetrové intersticiální brachyterapie je, dle autorů, srovnatelná s ozářením celého prsu a že pozdní vedlejší účinky jsou zanedbatelné. U kosmetických výsledků od Polgára et al. a Strnada et al. jsou zjevné minimální odchylky v % v porovnání s výsledky vyhodnocené v této výzkumné části bakalářské práce ze souboru 20 pacientek ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové.

Tabulka 6 Hodnocení toxicity (zdroj: vlastní zpracování)

Hodnocení	Polgár	Strnad	FNHK
Kůže			
Grade 0	415/484 (86%)	-	18/20 (90%)
Grade 1	50/484 (10%)		1/20 (5%)
Grade 2	16/484 (3%)	25/527 (6%)	1/20 (5%)
Grade 3	3/484 (<1%)	0	0
Grade 4	0		0
Podkoží			
Grade 0	281/485 (58%)	-	18/90 (90%)
Grade 1	171/485 (35%)		1/20 (5%)
Grade 2	33/485 (7%)	40/527 (8%)	1/20 (5%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0		0

Studie Polgár et al. udává, že při hodnocení toxicity kůže podle společností RTOG/EORTC bylo možné zkontrolovat jen 484 pacientek ze všech 630 vyšetřovaných ve studii APBI. Nejnižší stupeň na kůži Grade 0, který se vyskytl nejčastěji, byl u 86 % pacientek ze 484 vyšetřovaných, tj. v přepočtu 415 kontrolovaných pacientek. Grade 1 mělo 10 % pacientek a jedná se o 50 žen ze všech 484 pacientek. Dalším stupněm je Grade 2, a ten byl vyhodnocen u 3 % ze 484 pacientek, což je 16 z celkového počtu. U méně než 1 % ze všech 484 pacientek byl vyhodnocen poslední zaznamenaný stupeň Grade 3. Toto hodnocení se týkalo pouhých tří vyšetřovaných žen. Stupeň Grade 4 se nevyskytl u žádné kontrolované pacientky. V posuzování toxicity podkoží bylo kontrolováno o jednu pacientku více než v hodnocení kůže, tzn. že počet žen byl 485. Grade 0 mělo 281 ze 485 vyšetřovaných pacientek. Tento stupeň převažoval u více než poloviny kontrolovaných žen (58 %). Stupeň Grade 1 se vyskytl u 35 % pacientek ze 485 a to udávalo celkem 171 žen. Ze 7 % se objevil stupeň Grade 2, tj. celkem u 33 vyšetřovaných pacientek ze všech 485. Stupně Grade 3 a Grade 4 nebyly v hodnocení podkoží ani u jedné z kontrolovaných pacientek zpozorovány.

Ve studii Strnad et al. hodnocení pozdní toxicity, taktéž dle organizací RTOG/EORTC, bylo možné provést jen u 527 pacientek z 633 vyšetřovaných. Při posuzování toxicity kůže výsledky stupňů Grade 0 a 1 nebyly ve Strnadově studii popsány, nelze je tedy posoudit. Grade 2 a Grade 3 se vyskytly u 6 % pacientek z 527, což zahrnovalo celkem 25 vyšetřovaných pacientek. Grade 4 nebyl v průběhu období sledování ani u jediné pacientky poznamenán.

Hodnocení toxicity podkoží stupně Grade 0 a 1 opět nelze zhodnotit, jelikož nebyly ani v této studii zaznamenány. Stupeň Grade 2 a Grade 3 se v podkoží vyskytly u 8 % pacientek z 527 kontrolovaných a celkově toto procento udává počet 40 pacientek. Grade 4 v tomto případě hodnocení podkoží se opět neobjevil, stejně jako při hodnocení toxicity kůže.

Berme však v úvahu, že v této bakalářské práci jsou porovnávány malé a velké soubory s rozdílnou dobou hodnocení od léčby po poslední zaznamenanou kontrolu.
Úspěšná léčba a následné hodnocení se nejvíce odvíjí od správné životosprávy, psychické a fyzické kondice pacientek.

ZÁVĚR

Veškerá kritéria pro použití částečného zrychleného ozáření prsu (APBI) jsou přísná, ale i přesto počet vhodných pacientek se stále zvyšuje jako výsledek screeningové mamografie a stárnutí populace. Hrubá incidence T1N0M0 karcinomu prsu v České republice vzrostla z 1266 případů v roce 2000 na 3096 v roce 2016 a 60 % pacientek představuje ženy ve věku mladších 60 let.

Peroperační multikatetrová intersticiální brachyterapie pro APBI u vybraných 20 pacientek s časným karcinomem prsu byla proveditelná, jelikož všechny splňovaly kritéria pro podstoupení této léčby. Zvolení peroperačního způsobu aplikace výrazně redukuje délku celkové léčby, chrání pacientky před stále se opakujícími anestéziemi a jejími riziky a umožňuje tak dokonalou aplikaci afterloadinových plastických katetrů pod přímou vizuální kontrolou na operačním sále. Celkový kosmetický efekt i pozdní toxicita po léčbě je pozitivním hodnocením metody APBI.

SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

1. ABRAHÁMOVÁ, J. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. Praha: Grada, 2009. Doktor radí. ISBN 978-80-247-3063-9
2. ADAM, Z., Z. KREJČÍ a J. VORLÍČEK a kol. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8
3. AKHTARI, M. and S. TEH. *Accelerated partial breast irradiation: advances and controversies.* [online]. 2016. [cit. 2017- 2- 13]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013323.
4. BINAROVÁ, A. *Radioterapie*. 1. vyd. Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4
5. BLAND, K. I. and E. M. COPELAND. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009. ISBN 978-1-4160-5221-0.
6. COUFAL, O. a V. FAIT. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3641-9.
7. DAVID, E. W. et al. *Accelerated partial breast irradiation techniques and clinical implementation*. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2009. ISBN 9783540880066.
8. FELTL, D. a J. Cvek. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8
9. HLADÍKOVÁ, Z. a kol. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2268-8
10. HYNKOVÁ, L. a P. ŠLAMPA a kol. *Základy radiační onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
11. KUBECOVÁ, M. a kol. *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK [online]*. Univerzita Karlova: 3. LF. 2011 [cit. 2016-12-27]. Dostupné z: http://www.lf3.cuni.cz/opencms/export/sites/www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/onkologie/skripta/kubecova-onkologie.pdf
12. NAŇKA, O, M. ELIŠKOVÁ a O. ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
13. PETERA, J. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. ISBN 80-7013-266-3.
14. PETERA, J. *Brachyterapie nádorů ORL oblasti*. Onkologiecs [online]. 2012. [cit. 2017- 3- 10]. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2012/05/05.pdf.

15. ŠLAMPA, P., J. PETERA a kol. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén a Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-469-0
16. TOMÁŠEK, J. a kol. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius. ISBN 978-80-88046-01-1.
17. TROMBETTA, M. et al. *The Allegheny General Modification of the Harvard Breast Cosmesis Scale for the Retreated Breast*. Oncology Journal [online]. 2009. [cit. 2017-1-15]. Dostupné z: http://www.cancernetwork.com/articles/allegheny-general-modification-harvard-breast-cosmesis-scale-retreated-breast.
18. VORLÍČEK, J., J. ABRAHÁMOVÁ a H. VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3742-3.
19. SOBIN, L. H., M. K. GOSPODAROWICZ and C. WITTEKIND. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. 7. vyd. 2009, česká verze. Praha: ÚZIS ČR, 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.
20. PETRÁKOVÁ, K. a kol. *Léčebné postupy u karcinomu prsu*. [online]. 2008. [cit. 2016- 11- 20]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/143/3293.pdf.
21. MARCU, L. et al. *Biomedical Physics in Radiotherapy for Cancer*. Australia. CSIRO Publishing. 2012. ISBN 978-0-85729-732-7
22. STRNAD, V. et al. *5 year results of APBI using interstitial multicatheter brachytherapy*. 2015.
23. POLGÁR, C. et al. Late side- effects and cosmetic result of APBI with interstitial brachytherapy. 2017.
24. RAKOVINA PRSU. [online]. 2015. [cit. 2015-3-23]. Dostupné z: http://www.rakovinaprsu.cz/.

Příloha 1 APBI Check list

Jméno a rč.(štítek) Datum

APBI check list

Časné komplikace:

Reoperace pro + okraje

Reopreace v důsledku krvácení

Krvácení bez reoperace

Dehiscence rány nebo nekróza

Infekce

Kožní toxicita (RTOG):

Grade 0: žádná

Grade 1: folikulární, nepatrný nebo slabý erytém, epilace/suchá deskvamace, snížené pocení

Grade 2: mírný nebo světlý erytém, skvrnitá vlhká deskvamace, mírný edém

Grade 3: Splývavá vlhká deskvamace mimo kožní záhyby, edém ponechávající důlky po stlačení prstem

Grade 4: ulcerace, krvácení, nekróza

Pozdní komplikace.

Sérom,

Symptomatická tuková nekróza

Bolest v prsu

Hodnocení symetrie prsů, hyperpigmentace, jizviček po kateterech, angiektázie, radiační pozdní toxicita, kosmetické skóre (Caldeiro)

Symetrie:

Excellent (0 bodů, minimální nebo žádný rozdíl ve velikosti a tvaru prsů)

Good (1 bod, akceptovatelný rozdíl ve velikosti a tvaru mezi léčeným a neléčeným prsem)

Fair (2 body, zřetelný rozdíl ve velikosti nebo tvaru léčeného prsu v porovnání s neléčeným, nebo deformita postihující jizvu a kvadrant léčeného prsu)

Poor (3 body, výrazné změny v tvaru a velikosti léčeného a neléčeného prsu nebo deformita jizvy či postiženého kvadrantu či jiných kvadrantů léčeného prsu)

Hyperpigmentace:

Excellent (0 bodů, hyperpigmentace není patrná)

Good (1 bod, lehce viditelná)

Fair (2 body, zřetelná)

Poor (3 body, výrazná)

Jizvičky po brachyterapeutických kateterech:

Excellent (0 bodů, nejsou patrné)

Good (1 bod, lehce viditelné)

Fair (2 body, zřetelné)

Poor (3 body, výrazné)

Kožní teleangiektázie

Excellent (0 bodů, nejsou patrné)

Good (1 bod, lehce viditelné)

Fair (2 body, zřetelné)

Poor (3 body, výrazné)

Kožní - Podkožní atrofie nebo fibróza:

Excellent (0 bodů, nejsou patrné)

Good (1 bod, lehce znatelné, tj. grade 1-2 RTOG)

Fair (2 body, zřetelné, RTOG 3)

Poor (3 body, výrazné, RTOG 4)

RTOG/EORTC late toxicity criteria:

Kůže:

Grade 0: žádná

Grade 1: lehká atrofie, změny pigmentace, mírná ztráta ochlupení

Grade 2: skvrnitá atrofie, mírné angiektázie, úplná ztráta chlupů

Grade 3: výrazná atrofie, výrazné angiektázie

Grade 4: ulcerace

Jméno a rč.(štítek) Datum

Podkoží:

Grade 0: žádná

Grade 1: Lehké ztužení kůže a ztráta podkožního tuku

Grade 2: Mírná fibróza, ale asymptomatická. Nevýrazné kontrakce v poli < 10% lineární redukce

Grade 3: Závažná indurace a ztráta podkožní tkáně. Kontrakce v poli > 10% lineárního měření.

Grade 4: Nekróza

Kosmetické skóre (součet bodů za jednotlivé položky (symetrie, hyperpigmentace, jizvičky, kožní teleangiektázie, kožní - podkožní atrofie nebo fibróza)

Excellent: 0

Good 1 – 2

Fair 3-4

Poor 5 – 6

Kosmetický efekt (Wazer):

Hodnocení s minimálním FU 24 m

Hodnotitelé: radiační onkolog, chirurg, klinická sestra, zaznamená se nejnižší skóre

Excellent: perfektní symetrie, bez viditelné distorze nebo změn kůže, bez viditelných vstupů/výstupů kateterů,

Good: lehká distorze kůže, retrakce nebo edém, jakékoli viditelné angiektázie, viditelné jizvičky po kateterech, mírná hyperpigmentace

Fair: střední distorze symetrie bradavky nebo prsu, středně silná hyperpigmetace, výrazná retrakce kůže, edém nebo teleangiektázie

Poor: výrazná distorze, edém, fibróza, závěžná hyperpigmentace.