

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Karolína Nováková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Radioterapie prsu v hlubokém nádechu: analýza dýchacích křivek

Bakalářská práce

2023

Karolína Nováková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Karolína Nováková**
Osobní číslo: **Z20112**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Radioterapie prsu v hlubokém nádechu: analýza dýchacích křivek**
Téma práce anglicky: **Deep inspiration breath-hold technique in breast cancer radiotherapy: the analysis of breathing curves**
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:

KÜGELE, Malin, et al. Dosimetric effects of intrafractional isocenter variation during deep inspiration breath hold for breast cancer patients using surface guided radiotherapy. *Journal of applied clinical medical physics*, 2018. DOI: 10.1002/acm2.12214.
NISSEN, Henrik D.; APPELT, Ane L. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 2013. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.10.016.
REITZ, D., et al. Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer. *Radiation Oncology*, 2020, DOI: 10.1186/s13014-020-01572-w.
ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, 2021. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
XIAO, Annie, et al. Single institution report of setup margins of voluntary deep inspiration breath hold (DIBH) whole breast radiotherapy implemented with real time surface imaging. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 2018. DOI: 10.1002/acm2.12368.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jakub Grepl**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **27. dubna 2023**

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D. v.r.
děkanka

L.S.

Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem Radioterapie prsu v hlubokém nádechu: analýza dýchacích křivek 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 26. dubna 2023

Karolína Nováková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Mockrát bych chtěla poděkovat svému vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Jakubu Greplovi za odborné vedení práce, cenné rady, ochotu, nesmírnou trpělivost, a hlavně za čas, který mi věnoval.

Další poděkování patří oddělení radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové, kde mohl být tento výzkum proveden.

ANOTACE

Cílem teoretické části práce je popsat incidenci, epidemiologii, diagnostiku a léčbu nádorů prsu. Dále by měla být popsána technika radioterapie v řízeném hlubokém nádechu. Cílem praktické části je zaměřit se na pacientky Fakultní nemocnice Hradec Králové, které se touto metodou léčily a analyzovat jejich dýchací křivky.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prsu, radioterapie, hluboký nádech, analýza křivek

TITLE

Deep-breath radiotherapy of the breast: an analysis of respiratory waveforms.

ANNOTATION

The aim of the theoretical part of the thesis is to describe the incidence, epidemiology, diagnosis, and treatment of breast tumors. Furthermore, the technique of radiotherapy in controlled deep inhalation should be described. The aim of the research part is to focus on patients of the University Hospital Hradec Králové who were treated with this method and to analyze their breathing curves.

KEYWORDS

Breast cancer, radiotherapy, deep breath, waveform analysis

OBSAH

1 Úvod.....	12
1 Cíle a metody práce	13
1.1 Cíl teoretické části.....	13
1.2 Cíl praktické části.....	13
2 Teoretická část	14
2.1 Anatomie	14
2.2 Karcinom prsu	15
2.2.1 Obecná onkologie	15
2.2.2 Karcinom prsu (carcinoma mammae).....	15
2.2.3 Genetika	16
2.2.4 Incidence	16
2.2.5 Příznaky	16
2.2.6 Prevence.....	17
2.3 Diagnostika karcinomu prsu	17
2.3.1 Mamografie.....	17
2.3.2 Ultrasonografie	18
2.3.3 Výpočetní tomografie	19
2.3.4 Magnetická rezonance	19
2.4 Léčba karcinomu prsu	20
2.4.1 Klasifikace	20
2.4.2 Chirurgická léčba	22
2.4.3 Hormonální léčba.....	23
2.4.4 Chemoterapie	23
2.5 RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU	24
2.5.1 Historie.....	24
2.5.2 Radioterapie	24

2.5.3	Plánování radioterapie	28
2.5.4	Vlastní ozáření	30
2.5.5	Nežádoucí účinky radioterapie	30
2.6	Techniky radioterapie karcinomu prsu.....	31
2.6.1	Image-guided radiotherapy	31
2.6.2	Intensity-modulated radiotherapy	31
2.6.3	Volumetric – modulated arc therapy	32
2.6.4	Deep Inspiration Breath-hold.....	32
4	Výzkumná (Praktická) část	36
4.1	Cíl praktické části.....	36
4.2	Výzkumné otázky.....	36
4.3	Zkoumaný soubor dat.....	36
4.4	Metodika	36
4.5	Výsledky	39
5	Diskuze	42
6	Závěr	44
7	Použitá literatura	45

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Anatomie prsu (Klener, 2002)	14
Obrázek 2- Incidence a mortalita karcinomu prsu v ČR (www.svod.cz)	16
Obrázek 3 - Snímek prsou z mamografického vyšetření (Steyerová,2019)	18
Obrázek 4 – Nález na ultrazvuku prsu (Steyerová,2019)	19
Obrázek 5- Magnetická rezonance prsou (Steyerová,2019)	20
Obrázek 6- Kvadranty prsu (Hladíková,2009)	22
Obrázek 7- Lineární urychlovač (Štaffová,2020)	25
Obrázek 8- brachyterapie prsu (Tomanová,2006)	26
Obrázek 9- Afterloadingový přístroj (Štaffová, 2020)	27
Obrázek 10 - Cílové objemy (Šlampa,2021)	29
Obrázek 11 - IMRT – A – axiální řez, B – histogram dávky a objemu, C – koronální řez, D – sagitální řez (Ozyigit, Gultekin, 2014, s. 426)	32
Obrázek 12 - (vlevo) - ozařování bez použití DIBH, (vpravo) - ozařování s použitím DIBH (Šlampa,2017).....	34
Obrázek 13 - ABC metoda (Latty,2015)	34
Obrázek 14 - RPM metoda (Latty,2015)	35
Obrázek 15 - dýchací křivka – DIBH	37
Obrázek 16 – dýchací křivka v hlubokém nádechu s definovaným upper threshold a lower threshold.....	38
Obrázek 17 – hodnoty amplitud hlubokého nádechu souboru 40 pacientek	40

Tabulka 1 – TNM klasifikace (Hladíková, 2009), (Šlampa, 2021)	20
Tabulka 1 – počty hlubokých nádechů potřebných k ozáření první a poslední frakce.....	40

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ČR	Česká republika
FZS	Fakulta zdravotnických studií
NPK	Nemocnice Pardubického kraje, a.s.
UPCE	Univerzita Pardubice
CT	Výpočetní tomografie
MR	Magnetická rezonance
RTG	Rentgen
MLC	Multileaf kolimátor
RT	Radioterapie
Gy	Gray
CNS	Centrální nervová soustava
IGRT	Image guided radiotherapy/ radioterapie řízená obrazem
IMRT	Intensity modulated radiotherapy/ radioterapie s modulovanou intenzitou
VMAT kyvem	Volumetric modulated arc therapy/ technika objemově modulované radioterapie kyvem
DIBH	Deep Inspiration Breath-hold / radioterapie v hlubokém zadržném nádechu

1 ÚVOD

Nejčastějším zhoubným onemocněním postihující převážně ženy je karcinom prsu. Výskyt tohoto onemocnění je bohužel čím dál vyšší, ale díky pokrokům medicíny se mortalita ustálila a dochází i k mírnému poklesu. Včasná diagnóza hraje velkou roli v následné léčbě. Ženy by měly provádět samovyšetření 1x měsíčně po skončení menstruace a od 45 roku mají ženy nárok 1x za dva roky navštívit bezplatně screeningové mamografické vyšetření.

Léčebné metody karcinomu prsu jsou komplexní a spadá mezi ně systémová léčba, chirurgická léčba a radioterapie. Ta je v posledních letech stále více využívána, zvláště v pooperační péči. Jednou z moderních metod radioterapie je radioterapie prsu v řízeném hlubokém nádechu tzv. Deep Respiratory BreatHold (DIBH). Ta je využívána převážně u karcinomů lokalizovaných v levém prsu. Tato metoda zajišťuje šetrnější a úspěšnější léčbu. Během DIBH dochází k oddálení hrudní stěny od rizikových orgánů jako jsou plíce a srdce. Právě tato vzdálenost mezi rizikovými orgány a hrudní stěnou zajistí snížení dávky na tyto orgány, a tedy snížení rizika komplikací. Hloubka nádechu pacientek je kontrolována sledováním dýchací křivky, jejíž parametry mají vliv na kvalitu a průběh léčby.

Teoretická část se věnuje anatomii prsní žlázy. Následně obecnou onkologií karcinomu prsu, do které spadá vznik karcinomu, možné druhy karcinomu, aktuální incidence a následně příznaky a prevence onemocnění. Dále se teoretická část věnuje diagnostice a léčbě karcinomu prsu, především radioterapii.

Praktická část se věnuje analýze dýchacích křivek u pacientek s levostranným karcinomem prsu za použití techniky DIBH. Všechna data byla naměřena ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

1 CÍLE A METODY PRÁCE

1.1 Cíl teoretické části

Cílem teoretické části práce je popsat anatomii prsu dále incidenci, epidemiologii, diagnostiku a léčbu nádorů prsu. Dále je v teoretické části práce popsána technika Deep Respiratory Breat- Hold neboli radioterapie v řízeném hlubokém nádechu (DIBH).

1.2 Cíl praktické části

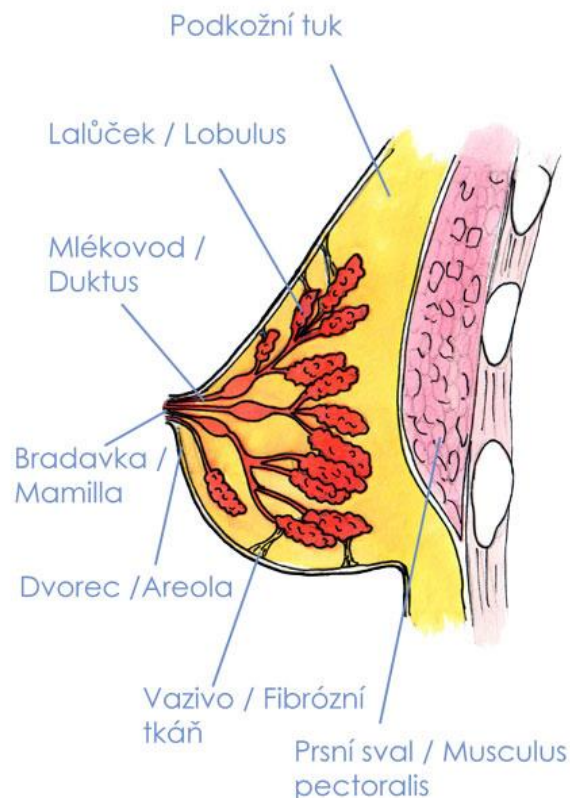
Cílem praktické části je zaměřit se na pacientky Fakultní nemocnice Hradec Králové, které se touto metodou léčily a analyzovat jejich dýchací křivky. V diskuzi jsou výsledky porovnány s již publikovanými daty v odborné literatuře.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Anatomie

Mléčná žláza (*glandula mammaria*) je párový orgán, uložený na přední stěně hrudníku. Je největší kožní žlázou v lidském těle a rozprostírá se od 2. žebra po 6. žebro. Mléčná žláza obsahuje 15-20 laloků, které se dále větví na menší lalůčky. Z těchto lalůček vycházejí mlékovody (*ductus lactiferi*), které se dále spojují ve společný mlékovod. Na vrcholu prsu se nachází dvorec (*areola mammae*), který ve svém středu obsahuje bradavku (*mamilla*) na jejímž vrcholu ústí mlékovody. (Hladíková, 2009)

Již v prvním stádiu nitroděložního vývoje se vytvářejí základy pro budoucí mléčnou žlázu. V pubertálním věku se u dívek mléčná žláza začíná vyvíjet, zatímco u chlapců zůstává zakrnělá. Toto stádium končí kolem 12.-13. roku a dále se prs nerovně vyvíjí. Dalšími změnami, kterými prs prochází, je období těhotenství a příprava na laktaci nebo v období přechodu u žen. (Hladíková, 2009)



Obrázek 1 - Anatomie prsu (Klener, 2002)

2.2 Karcinom prsu

2.2.1 Obecná onkologie

Zhoubný nádor (tumor) je tvořen tkání vlastních buněk. Roste však a množí se bez ohledu na jakékoli biologické zákony, jimiž se řídí normální růst tkání. Druhotná nádorová ložiska nazýváme metastázy. Nádorové buňky se mohou šířit lymfogenně (lymfatickými cestami) a zahlcovat místní uzliny-regionální metastázy. Dále se nádorové buňky mohou šířit krevní cestou a tím se dostat do jiných orgánů lidského těla-vzdálené metastázy. (Hladíková, 2009)

Příčiny vzniku nádorového onemocnění nejsou zcela známi. Jsou známi pouze faktory, které nádorové onemocnění mohou ovlivnit, či mohou stát za jejím vznikem. Látky, které takto působí, nazýváme karcinogeny. Proces, který vede ke vzniku nádorového onemocnění, označujeme jako karcinogeneze. (Hladíková, 2009)

Nádory můžeme rozdělit na benigní a maligní. Benigní nádory jsou nádory nezahubné. Rostou pomalu a jsou většinou ohraničené, což vede k dobré operabilitě. Nerecidivují a nevytvářejí sekundární ložiska (metastázy). Nádory maligní jsou nádory zhoubné. Rychle rostou, jsou neohraničené, pronikají a šíří se do okolních tkání a často recidivují. U maligních nádorů není často operabilita snadná, avšak existují opouzdřené nádory, chirurgicky dobře odstranitelné. (Hladíková, 2009)

2.2.2 Karcinom prsu (carcinoma mammae)

Je nejčastější zhoubný nádor u žen v ČR. Tvoří skoro 20 % ze všech nádorových onemocnění žen. Výskyt najdeme ale i u mužů u kterých je poté zaznamenána vyšší úmrtnost. Nejvíce ohroženou skupinou jsou zejména ženy v produktivním věku po 50. roce života. Karcinom prsu vzniká ve chvíli, kdy některá z buněk prsu začne abnormálně růst nebo vytvářet novotvary. Příčina sama o sobě není známa. Existují určité faktory, které riziko karcinomu prsu zvyšují. Mezi základní faktory patří: nezahubné onemocnění prsu (cysty, hyperplazie...), brzký nástup menarche, pozdní nástup menopauzy, věk prvního těhotenství (riziko stoupá s věkem), osobní anamnéza a jakékoliv dřívější ozáření. (Šlampa, 2021)

Nejčastějšími zhoubnými nádory jsou epiteliální nádory-karcinomy. Jedním z nejčastějších typů nádoru je Duktální karcinom in situ (DCIS), který tvoří asi 70 % všech nádorových onemocnění prsu. Je lokalizován na vývodech mléčných žláz. Druhým nejčastějším typem

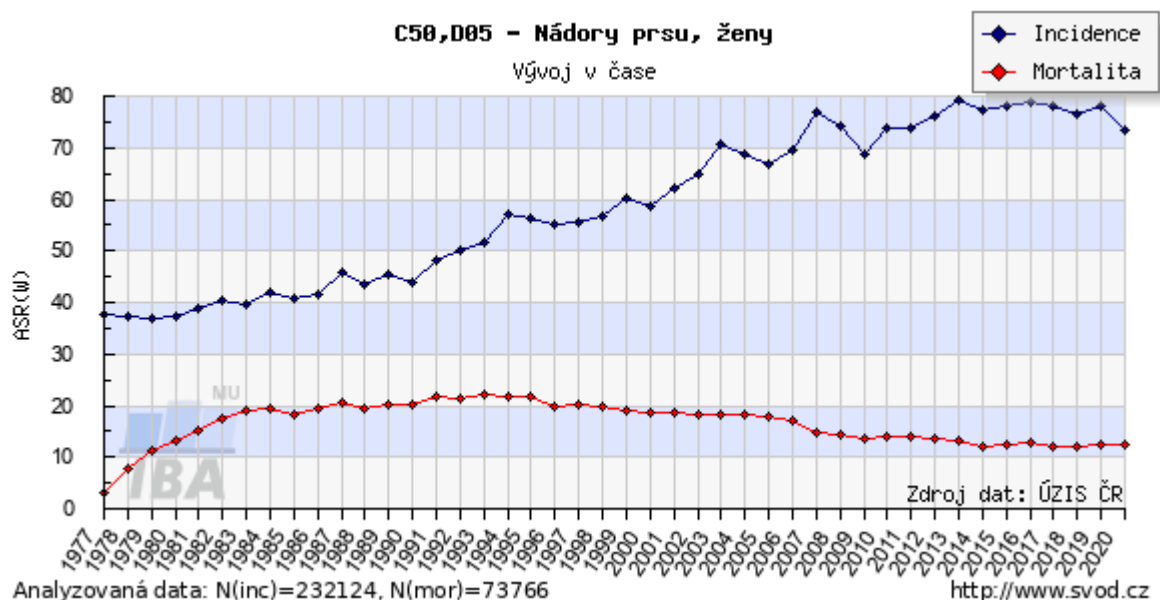
karcinomu prsu je Lobulární karcinom in situ (LCIS), který vzniká v lalůčcích prsních žláz. Jeho nejčastější výskyt je u žen před menopauzou. (Hladíková, 2009)

2.2.3 Genetika

Až 10 % výskytu karcinomu prsu je spojeno s genovými mutacemi BRCA1 a BRCA2. Mutace BRCA genů se ve většině případů dědí dominantně, tudíž je riziko dědičnosti velmi vysoké. Nosičky mutace genu BRCA1 mají 40-85% celoživotní riziko karcinomu prsu. Nosičky mutace genu BRCA2 mají riziko obdobné jako nosičky mutace genu BRCA1, ale menší riziko spojené s karcinomem vaječníků. Alternativní možností o snahu snížit riziko vzniku karcinomu prsu, je chemoprevence selektivním modulátorem estrogenového receptoru (SERM). (Šlampa, 2021)

2.2.4 Incidence

Jak už bylo řečeno, karcinom prsu je nejčastějším zhoubným onemocněním u žen. Každý rok je v ČR nově diagnostikováno přibližně 7 200 žen a přibližně 1 600 žen na toto onemocnění zemře. Epidemiologické trendy u karcinomu prsu jsou charakterizovány stále rostoucí incidencí, u které můžeme pozorovat malé zpomalení růstu a mírný náznak stabilizace. Co se týče mortality karcinomu prsu, tak můžeme pozorovat stagnaci a dokonce od poloviny 90. let mírný pokles. (Májek, 2019)



Obrázek 2- Incidence a mortalita karcinomu prsu v ČR (www.svod.cz)

2.2.5 Příznaky

Na počátku onemocnění se bohužel žádné příznaky neobjevují. Proto samovyšetření prsu po menstruaci a pravidelné docházení na mamografické vyšetření hraje v prevenci velkou roli.

Změna vzhledu kůže patří k jednomu z nejčastějších příznaků. Tzv. „vzhled pomerančové kůže“ nebo šupinatění kůže kolem bradavky a dvorce, která může být suchá. Dalším z příznaků je výtok z bradavky, který často bývá krvavý. Karcinom dále může způsobit vtažení nebo zploštění bradavky a jiné malformace prsu. Avšak nejvíce alarmujícím příznakem nádorového onemocnění je nahmatání bulky v prsu a následná bolestivost prsu. V tomto případě by měla žena okamžitě navštívit mamografické nebo ultrazvukové vyšetření k diagnostice útvaru. (Hladíková, 2009)

V dnešní době aktivního screeningu naštěstí diagnostikujeme asi 70 % žen s nehmatnou lézí. Jen malé množství žen přijde s již hmatnou lézí. Většinou jde o ženy, které nedodržují pravidelné kontroly a odborné vyšetření. (Hladíková, 2009)

2.2.6 Prevence

První důležitou součástí prevence je samovyšetření, které by mělo probíhat minimálně 1x měsíčně po menstruaci. Ženy po menopauze by měly i nadále pokračovat v pravidelném měsíčním intervalu. Při samovyšetření hodnotíme celkový vzhled prsu. Horní končetiny žena nechá volně podél těla a hodnotí, zda se nezměnila velikost prsu, rovnost povrchu prsu, barvu prsu, jakékoli změny na prsním dvorci, vpáčené bradavky apod.

Dále se kontroluje prs pohmatem. Pravá ruka vyšetřuje levý prs a naopak. Drobnými krouživými pohyby s mírným tlakem bříšky prstů se vyšetří prs, okolí dvorce a bradavky. Nesmí se opomenout i oblast podpaží při zvednuté paži.

Druhou součástí prevence je pravidelný screening na mamografii. V roce 2002 byl v ČR zahájen bezplatný program mamografického screeningu. Každá žena od 45 let věku má jednou za 2 rok nárok na mamografické vyšetření prsu, hrazené zdravotní pojišťovnou. Cílem tohoto programu je podchycení onemocnění v raném stádiu a tím zvýšení naděje na úspěšné vyléčení. V roce 2016 bylo screeningem pokryto 60 % populace žen ve věku od 45 let. Úspěšnost tohoto programu každoročně velmi výrazně stoupá.

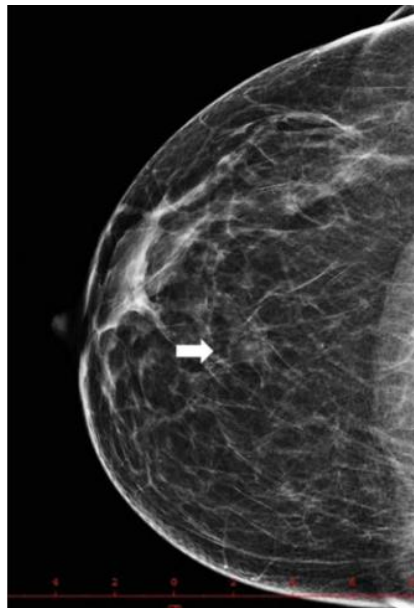
2.3 Diagnostika karcinomu prsu

2.3.1 Mamografie

Mamografie je hlavní radiodiagnostická a screeningová metoda při vyšetření prsu. Mamografické vyšetření se provádí na speciálním přístroji zvaném mamograf, který využívá svazku RTG záření k zobrazení prsní žlázy. Vyšetření využívá tzv. měkké záření, kdy dávky na prsní žlázu jsou minimální. Mamografické vyšetření probíhá ve stoje. Dochází ke kompresi

prsu pomocí kompresních desek. Způsob komprese prsu mezi desky umožňuje i vychýlení prsu do méně šikmé polohy, která poskytuje velmi dobrý obraz. Každý prs je ozářen ze dvou odlišných projekcí. Kraniokaudální snímkuje prs shora dolů, mediolaterální je šikmá projekce, kde dochází k zobrazení prsní žlázy, prsního svalu a části podpažní jamky. (Hladíková, 2009)

Mamografie se běžně v rámci prevence provádí u žen nad 40 let věku. V rámci screeningového programu pak v pravidelném dvouletém intervalu od 45. roku věku. Mamografické vyšetření je nezbytnou metodou pro odhalení tzv. mikrokalcifikací, které mohou být součástí nádorového onemocnění a které jinou zobrazovací metodou nemusí být viditelné. (Steyerová,2019)



Obrázek 3 - Snímek prsou z mamografického vyšetření (Steyerová,2019)

2.3.2 Ultrasonografie

Ultrasonografické vyšetření je vedle mamografie další z hlavních zobrazovacích metod v mamodiagnostice. Taktéž se využívá k sledování mladých žen s vysokým rizikem karcinomu prsu a jako navádějící metoda pro intervenční výkony. (Hladíková, 2009)

K ultrasonografickému vyšetření jsou využívány zvukové vlny, které jsou vysílány do těla pacienta pomocí sondy. Ultrazvuk prochází hmotou, je jí rozptylován, absorbován a odrážen zpět. K odrazu dochází na principu různě hustých tkání lidského těla. Výborné tkáňové rozlišení ultrazvuku je využíváno pro detekci ložiskových i strukturálních změn tkání a orgánů lidského těla. (Hladíková, 2009)



Obrázek 4 – Nález na ultrazvuku prsu (Steyerová,2019)

2.3.3 Výpočetní tomografie

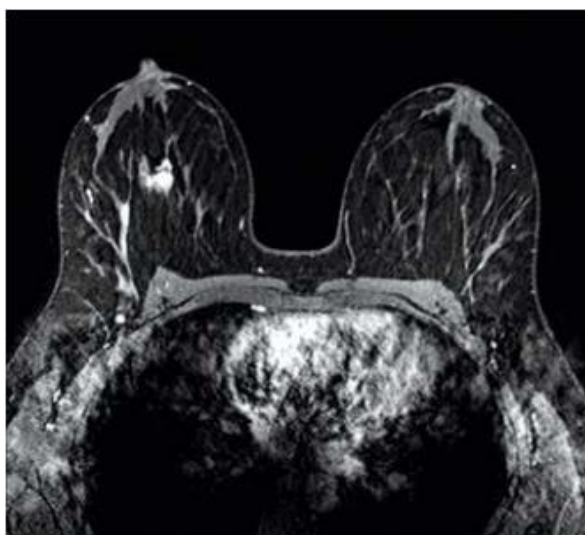
Výpočetní tomografie (CT) je diagnostická metoda využívající svazku rentgenova záření. Umožňuje podrobné zobrazení jednotlivých částí těla v tenkých vrstvách. Součástí CT přístroje je gantry, která se skládá z rentgenky a detekčního systému. Rentgenka a detekční systém rotují během vyšetření okolo pacienta a tím vznikají jednotlivé řezy dané vyšetřované oblasti.

Výpočetní tomografie se v mamodiagnostice uplatňuje pouze ojediněle. CT je využíváno převážně k ověření vztahu nádorového onemocnění k hrudní stěně. (Hladíková, 2009)

2.3.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) je diagnostická vyšetřovací metoda, která velmi přesně zobrazuje danou vyšetřovanou oblast těla pacienta. Magnetická rezonance využívá silného magnetického pole a vyšetřované oblasti jsou zobrazovány na základě jejich chování v tomto poli. Na rozdíl od CT vyšetření, nenese magnetická rezonance žádná rizika spojená s ionizačním zářením. Kontraindikací k tomuto vyšetření jsou jakékoliv feromagnetické náhrady, implantáty nebo kardiostimulátory. Pokud pacient trpí klaustrofobií lze podat lehká sedativa. V tomto případě se pacient musí dostavit s doprovodem.

Vyšetření prsu magnetickou rezonancí je moderní metodou. Musí být prováděna na specializovaných pracovištích, která musí obsahovat potřebné technické vybavení a příslušný softwar. Mamografickou magnetickou rezonanci provádíme buďto nativně nebo pomocí kontrastní látky. Nativní MR provádíme pro posouzení stavu a celistvosti silikonových implantátů. Ostatní indikace k vyšetření MR, jako je prokázání nádorového onemocnění nebo jiných lézí, provádíme pomocí kontrastní látky intravenózně (do žíly). (Hladíková, 2009)



Obrázek 5- Magnetická rezonance prsou (Steyerová,2019)

2.4 Léčba karcinomu prsu

Léčebné metody jsou pro každého pacienta individuální a zásadní, neboť ovlivní další vývoj jeho onemocnění. K léčbě karcinomu prsu patří řada různých léčebných modalit nebo jejich kombinací v určitém časovém sledu. Na rozhodnutí o tom, jaká konkrétní léčebná modalita bude použita se podílí tým odborníků (chirurg, onkolog, patolog, psycholog, event. další).

Následný léčebný postup je zvolen na základě rozsahu onemocnění, prognostických faktorech, přidružených onemocněních a na celkovém stavu pacienta. V základě jde většinou o kombinaci lokální terapie, čímž je myšlena operace nebo ozáření, systémové terapie (chemoterapie, hormonální terapie, event. další) a podpůrné léčby. (Šlampa, 2021)

2.4.1 Klasifikace

Předléčebná klasifikace se provádí před každým začátkem plánování léčby jakéhokoliv nádorového onemocnění. Provádí se podle TNM klasifikace (viz. Tabulka 2), která vymezuje rozsah onemocnění na základě velikosti nádoru (T1-T4), počtu postižených lymfatických uzlin (N0, N1-N2) a rozsahu metastatického postižení (M0, M1- plíce, kosti, játra..). Následně z toho vyplývá klinické stádium (I.-IV.) na jehož podkladě se následně stanoví individuální léčebná strategie pacienta. (Hladíková, 2009)

T – primární nádor
TX – primární nádor nelze hodnotit
T0 – není přítomen primární nádor
T1 – nádor v maximálním rozměru 2 cm
T1a – nádor větší než 0,1 cm ale zároveň menší než 0,5 cm
T1b – nádor větší než 0,5 cm ale zároveň menší než 1 cm
T1c – nádor větší než 1 cm ale zároveň menší než 2 cm
T2 – nádor v rozměrech 2–5 cm
T3 – nádor větší než 5 cm
T4 – nádor jakékoliv velikosti s přímým šířením do okolních tkání
T4a – šíření do stěny hrudní
T4b – ulcerace, kožní edém apod.
T4c – současně obě výše uvedená kritéria
N – regionální uzliny (nodulární)
NX – mizní uzliny nelze hodnotit
N0 – uzliny bez metastáz
N1 – metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární uzlině
N2a – metastázy ve stejnostranné axilární uzlině, která je fixovaná navzájem nebo k jiným strukturám
N2b – metastázy pouze klinicky zřejmé ve vnitřní mamární uzlině bez metastáz v axilární uzlině
N3 – metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních mizních uzlinách s nebo bez postižení axilárních uzlin, nebo klinicky zřejmé ve stejnostranné vnitřní mamární uzlině s přítomností metastáz v axilárních uzlinách, nebo metastázy ve vnitřních mamárních uzlinách
N3a – metastázy v infraklavikulární mizní uzlině (uzlinách)
N3b – metastázy ve vnitřních mamárních a axilárních uzlinách
N3c – metastázy v supraklavikulární mizní uzlině (uzlinách)
M – vzdálené metastázy
M0 – vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1 – vzdálené metastázy jsou přítomny

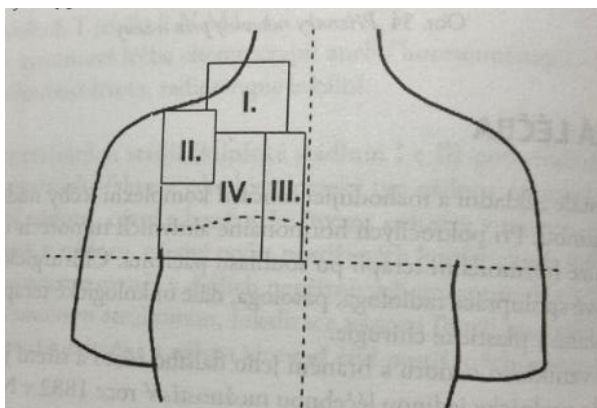
Tabulka 2 – TNM klasifikace (Hladíková, 2009), (Šlampa, 2021)

2.4.2 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba patří k základní a nejstarší léčebné metodě. S postupem času se tato léčebná metoda neustále zdokonaluje a od první mastektomie neboli odstranění celého prsu provedené v roce 1882, jsme se v současnosti posunuli k tumorektomiím, které dokážou odstranit pouze nádorové ložisko. Chirurgická metoda není ale metodou jedinou. V některých případech se nevolí chirurgická léčba primárně nebo dokonce vůbec. U pokročilých hormonálně aktivních karcinomů u starých pacientů můžeme zvolit jako primární léčbu, léčbu hormonální (po souhlasu pacienta). Chirurgická léčba vyžaduje spolupráci více oborů (radiologa, patologa, onkologa, popřípadě plastického chirurga). Chirurgický zákrok pro karcinom prsu se ve většině případů provádí v celkové anestezii, lze ovšem zákrok provést i v anestezii lokální. (Hladíková, 2009), (Brychta, 2018)

Chirurgickou léčbu můžeme rozdělit na mastektomii totální (celkovou) a mastektomii radikální (částečnou). Totální mastektomie je operace, při které, se odstraní celý prs. Především jde o karcinom in situ. Radikální mastektomie je operace, při níž se oddělí prs od fascie velkého prsního svalu a během jedné incize se odstraní axilární uzliny s tukem. Díky tomu dojde k zachování prsního svalu a tím i normálního vzhledu prsu. (Hladíková, 2009)

Mezi další možnosti mastektomie patří např. Kvadrantektomie. Jde o operační výkon, během kterého dojde k odstranění jednoho ze čtyř mamárních kvadrantů postižených karcinomem.



Obrázek 6- Kvadranty prsu (Hladíková,2009)

Lumpektomie (tumorektomie) je operační výkon, při kterém dojde k odstranění pouze nádorového ložiska s nejméně centimetrovým lemem zdravé tkáně.

Při záchovných operacích karcinomu prsu je nebo jsou odstraněny sentinelové uzliny axily, případně se provede disekce axily. Sentinelová uzlina se den před operací zobrazuje pomocí Technecia T99. Technecium T99 je radiofarmakum, které se aplikuje peritumorálně a

subkutánně nad karcinomem. Peroperačně následně lze detekovat sentinelovou uzlinu pomocí GAMA kamery. Vzorek sentinelové uzliny se odesílá na histologické vyšetření k ověření mikrometastáz. Je-li histologické vyšetření pozitivní, je nutno provést disekci uzlin axily. (Hladíková, 2009)

2.4.3 Hormonální léčba

Hormonoterapie je velmi častá léčebná metoda. Jde jak o adjuvantní nebo neadjuvantní tak i paliativní hormonální léčbu se systémovým účinkem. Tato metoda se volí u všech hormonálně dependentních nádorů prsu (estrogenová nebo progesteronová pozitivita). Situace, kde se nevolí hormonální terapii jsou případy hormonálně independentního onemocnění karcinomu prsu. To jsou karcinomy prsu s negativitou hormonálních receptorů. (Brychta, 2018)

K léčbě lze použít především steroidní hormony. Mezi ně patří androgeny, estrogeny, progestiny a glukokortikoidy. Hormony pak dále působí na buňky prostřednictvím receptorů. Asi 60 % žen, které mají ER pozitivní karcinom prsu, reagují na hormonální léčbu. Jejich účinnost u ER negativních karcinomů je menší než 10 %. (Hladíková, 2009)

2.4.4 Chemoterapie

Chemoterapie je léčebná metoda, která ke své práci léčbě nádorových onemocnění využívá účinek chemických sloučenin (cytostatik). Většího uplatnění nabyla v průběhu 60. let. Nyní se stala základní léčebnou metodou rovnocennou chirurgické léčbě i radioterapii. Cílem chemoterapie je zničení rychle se dělících nádorových buněk. Bohužel tato léčebná metoda není zcela dokonalá a postihuje i nenádorové buňky. (Brychta, 2018) Použití chemoterapie je omezeno řadou faktorů, mezi které patří citlivost nádoru na chemoterapii. Můžeme nádorové onemocnění rozdělit do čtyř skupin podle senzitivity na chemoterapii. (Hladíková, 2009)

1. Skupina: tvoří asi 7-8 % nádorů. Spadají sem onemocnění, u kterých může mít chemoterapie kurativní účinek.
2. Skupina: tvoří asi 25-30 % nádorů. Jsou to onemocnění, kde má chemoterapie paliativní účinek, tzn. Prodlužuje dobu přežití.
3. Skupina: tvoří 30-35 % nádorů. Zde může být účinek chemoterapie evidentní. Citlivost k chemoterapii není jednoznačná a výsledky mohou být nespolehlivé. Chemoterapie se zde spíše uplatní jako metoda doplňková.

4. Skupina: tvoří asi 20 % národů. Sem spadají nádorová onemocnění s malou citlivostí na veškerá cytostatika.

Cytostatika jsou léky, které mají za úkol zničit nádorové buňky, ale zároveň poškozují buňky zdravé. Proto je využití chemoterapie spojeno s řadou nežádoucích ale i žádoucích účinků. Mezi žádoucí účinky patří: vyléčení nemocného, zničení nádoru, zabránění šíření nádoru či jeho zpomalení a zmírnění obtíží doprovázených nádorové onemocnění. Do nežádoucích účinků spadají: nevolnosti nebo zvracení, únava a vypadávání vlasů. Po skončení chemoterapie se normální buňky rychle obnoví a tím také odezní většina obtíží způsobených cytostatiky. Zdravé buňky začnou znovu růst a celkový stav organismu se zlepší. (Hladíková, 2009)

2.5 RADIOTERAPIE KARCINOMU PRSU

2.5.1 Historie

Ionizující záření bylo objeveno na počátku 19. století Marií Curie – Sklodowskou (1867-1934) po objevech Rontgenových paprsků Wilhelmem Rontgenem v roce 1895. Radioterapie karcinomu prsu byla poprvé hlášena roku 1930 s použitím radiových jehel. Byla využívána jako doplňující léčba k mastektomii za předpokladu vymýcení rezidua, nebo byla použita jako náhrada chirurgické operace v případech, kdy operace nebyla možná. (Bradley, 2018) (Hladíková,2009)

2.5.2 Radioterapie

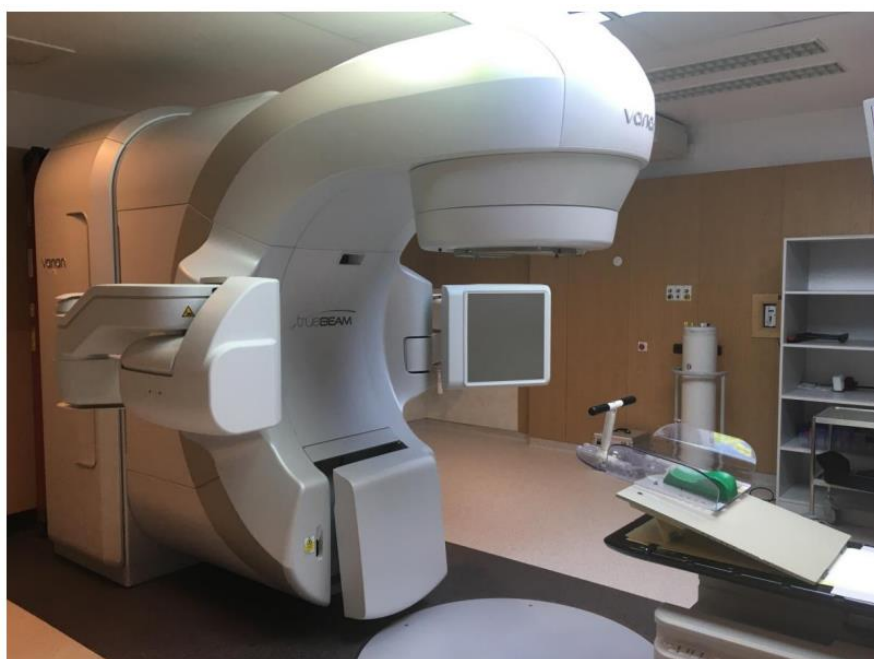
Radioterapie patří mezi základní léčebné metody karcinomu prsu. Zabývá se léčbou zhoubných nádorů pomocí ionizujícího záření. V současnosti převažují operace, které zachovávají celistvost prsu. Díky tomu je radioterapie čím dál tím více využívána. Karcinom prsu patří mezi onemocnění systémové, proto musí být léčba multimodální. Multimodální léčba zahrnuje chirurgické zákroky, chemoterapii, radioterapii a hormonoterapii. (Kubecová,2009) (Hladíková,2009)

Ionizující záření, které se využívá během radioterapie, poškozují genetickou informaci nádorových buněk, čímž způsobuje jejich smrt nebo nemožnost dělení. Primárním cílem radioterapie je ozáření co největšího objemu nádorových buněk a zároveň šetření okolních zdravých tkání.

2.5.2.1 Teleradioterapie

Teleradioterapie je zevní způsob ozáření pacienta. Zdroj záření je umístěn ve vzdálenosti 80-100 cm od těla pacienta. K zevnímu ozařování se v dnešní době využívají lineární urychlovače.

Lineární urychlovač je přístroj, ve kterém dochází k urychlování elektronů pomocí elektromagnetické vlny. Tyto elektrony jsou následně vychylovány elektromagnetem a dopadají na wolframový terčík. Na tomto základě vzniká fotonové nebo elektromagnetické záření s vysokou energií. Škála využívaných energií se pohybuje mezi 6–20 MeV. Svazek záření, který v poslední řadě vystupuje z lineárního urychlovače a dopadá na tělo pacienta, je tvarován pomocí Multileaf kolimátoru (MLC). (Šlampa, 2021)



Obrázek 7- Lineární urychlovač (Štaffová,2020)

2.5.2.2 Brachyterapie

Brachyterapie je způsob ozáření, kdy se zdroj záření zavede přímo do postižené tkáně či orgánu. Jde tedy o způsob vnitřního ozáření. Cílem brachyterapie je zvýšení dávky ionizujícího záření v místě nádoru. Jejím charakteristickým rysem je tedy velmi úzký kontakt zdroje s nádorem. U karcinomu prsu se zdroj záření zavádí do prsu pomocí punkturní – intersticiální aplikace. (Hladíková, 2009)

Pro použití brachyterapie k léčbě nádorů prsu existují určitá kritéria, která musí nádorové onemocnění splňovat. Primární nádor musí být malý (1-2 cm s bezpečnostním lemem), dobře lokalizovaný s minimálním rizikem šíření do regionálních lymfatických oblastí. Dále se brachyterapie používá jako boost k teleradioterapii. Tato metoda má využití u rozsáhlejších

nádorů s možným rizikem lymfatického šíření. Teleradioterapie zničí mikrometastázy a zmenší primární nádor. Brachyterapie následně umožní dosycení nádoru do vyšších dávek. V poslední řadě se brachyterapie využívá jako paliativní léčba, která umožňuje rychlé a efektivní zmírnění bolestí a obtíží. (Hladíková, 2009)



Obrázek 8- brachyterapie prsu (Tomanová,2006)

2.5.2.2.1 Zdroje v brachyterapii

¹³⁷ Cesium – poločas rozpadu je 30 let, energie záření je 0,66 MeV. Využívá se ve formě jehel a tub v oblasti gynekologických nádorů.

¹⁹² Iridium – poločas rozpadu je 74 dní, využívají se ve formě drátků ze slitiny 25% iridia a 75% platiny (0,1-0,3 mm). Zároveň jsou opatřeny vrstvou z čisté platiny, která absorbuje beta záření. Používají se pro manuální afterloading.

⁶⁰ Kobalt – poločas rozpadu 5,26 let, energie záření 1,25 MeV. Využívá se ve formě téměř bodového zdroje pro automatické afterloadingové přístroje s vysokým dávkovým příkonem.

Automatický afterloading – Umožňuje celý proces brachyterapie ovládat pomocí počítače. Přístroj je ovládán dálkově z místa mimo ozařovnu. Počítač nám následně zabezpečuje podle zadaných údajů správné rozmístění zdrojů v souladu s ozařovacím plánem. (Hladíková, 2009)



Obrázek 9- Afterloadingový přístroj (Štaffová, 2020)

2.5.2.3 Paliativní radioterapie

Paliativní radioterapie je metoda, využívající se ke zmírnění obtíží spojené s nádorovým onemocněním. Nádorové onemocnění prsu velmi často vytváří vzdálené metastázy například do kostí nebo měkkých tkání. Paliativní léčba pomocí vnějšího ozáření má za cíl odstranění bolesti a dalších problémů způsobených nádorem. Mohou tím být potíže s dýcháním nebo ztráta kontroly střev a močového měchýře.

Kostní metastázy jsou nejčastější indikací k zevní paliativní radioterapii. Výskyt bolesti kostí se vyskytuje u 50-90 % pacientů. Kostní metastázy jsou velmi bolestivé a může se objevit jakákoli kostní příhoda jako je například fraktura kosti – zlomenina. Paliativní léčba v tomto případě pomáhá ke zmírnění bolesti a podílí se na zpevnění kosti a tím snížení kostních příhod. Nejčastější dávka záření je 10x3 Gy (tzv. „dlouhý“ režim), 5x4 Gy (tzv. „krátký“ režim) a 1x8 Gy (jednorázové ozáření). Oblast míchy v tomto případě vyžaduje opatrnost, kde riziko poškození stoupá s použitou dávkou.

Metastázy měkkých tkání stejně jako kostní metastázy jsou dobře ovlivnitelné paliativní radioterapií. Použit lze jak teleradioterapie tak brachyterapie. Radioterapii lze využít při metastatickém postižení mediastinálních uzlin, které mohou vyvolat tzv. syndrom horní duté žíly, kdy v důsledku respirační insuficience hrozí smrt.

U přítomnosti mozkových metastáz se paliativní radioterapie volí zejména při vícečetném postižení. CNS metastázy je možné ovlivnit radioterapií pomocí gama – nože event. stereotaktickou RT nebo chirurgicky. Základní frakcionační schémata jsou: 10x3 Gy, 5x4 Gy, 1x8 Gy. (Kubecová,2009) (Hynková, Krupa, Šlampa, 2013, s. 32–34)

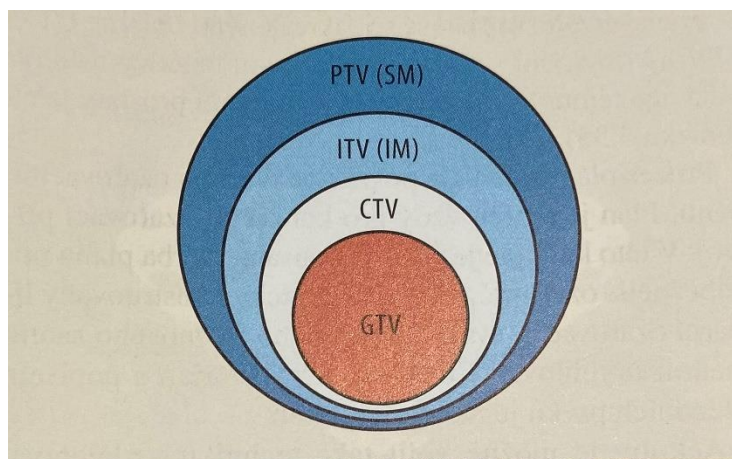
2.5.3 Plánování radioterapie

Plánování radioterapie je soubor určitých kroků a úkonů, které předcházejí vlastnímu ozáření. Jednotlivé kroky se mohou lišit na základě charakteru nemoci, technického vybavení nemocnice a zvolené strategie léčby. Cílem plánování radioterapie je zajištění rovnoměrně rozložené vysoké dávky do přesně určeného objemu, s cílem zničit nádor, za současného minimálního poškození okolních zdravých tkání. V současnosti se k plánování radioterapie využívá CT scanů. (Hladíková, 2009) (Šlampa,2021)

V prvním kroku se provede na RT simulátoru lokalizace cílového objemu. RT simulátor je izocentricky konstruovaný rentgenový přístroj, který simuluje podmínky během ozařování. Pacient je uložen do polohy, ve které bude během každého následujícího ozáření (ozařovací poloha). K imobilizaci pacienta se využívá různých fixačních pomůcek, například individuálně zhotovených fixačních masek. Na RT simulátoru je určena oblast skenování pro provedení plánovacího CT. (Šlampa,2021) U karcinomu prsu je *„důležitá fixace jedné ruky, která je abdukována s použitím speciálního držáku opatřeného stupnicí tak, aby bylo možné držení paže přesně reprodukovat“*. (Hladíková,2009)

Plánovací CT se v dnešní době využívá pro většinu ozařovacích plánů díky použití tzv. trojrozměrné konformní radioterapie. Na CT jsou provedeny scany celého ozařovaného objemu po s tloušťkou řezu 3-5 mm. Ty jsou následně převedeny do plánovacího systému. V některých případech, jako je ozařování plic nebo prsu, lze zároveň s CT skenováním snímat také dechovou křivku tzv. čtyřrozměrné CT. V dnešní době funkci RT simulátoru a plánovacího CT přebírá CT simulátor. CT simulátor je přístroj, upravený pro potřeby plánování radioterapie. (Šlampa,2021) (Hladíková,2009)

V plánovacím systému se následně zakreslí cílové objemy a kritické struktury. Zakreslí se gross tumor volume (GTV), které obsahuje samotný objem nádoru. Dále clinical target volume (CTV), které zahrnuje samotný objem nádoru a také subklinické mikroskopické šíření. Následně se zakreslí internal target volume (ITV), které vzniká zvětšením CTV o předpokládané fyziologické pohyby. V poslední řadě se zakreslí planning target volume (PTV), což je výsledný ozařovaný objem, který vzniká zvětšením ITV o bezpečnostní lem. V moderní radioterapii se k přesnějšímu nastavení pacienta na ozařovači využívá zobrazovacích modalit jako je image-guided radiotherapy (IGRT) - neboli radioterapie řízená obrazem. Dále jsou také zakresleny kritické struktury v blízkosti ozařované oblasti (OAR). U těchto struktur je důležité dodržení povolených tolerančních dávek. (Šlampa,2021)



Obrázek 10 - Cílové objemy (Šlampa,2021)

Následně se vytváří ozařovací plán. Prvním krokem ozařovacího plánu je volba izocentra. Izocentrum je bod, kterým prochází centrální paprsky všech ozařovacích polí. Ve většině případů bývá izocentrem těžiště PTV. Dále se volí správná energie použita během záření. Zde rozhoduje uložení PTV vzhledem k povrchu těla pacienta. Svazky záření, které mají vyšší energii jsou tzv. tvrdší neboli pronikavější a lépe ozáří hlouběji uložené ozařované objemy. Svazky záření, které mají nižší energii jsou tzv. měkkí, které se využívají k ozáření mělce uložených objemů. Ozařovací plán je složen z několika ozařovacích polí. „Ozařovací pole je označení pro soubor nastavení parametrů lineárního urychlovače“. (Šlampa,2021) Zahrnuje natočení gantry, natočení kolimátoru, polohu clon a lamel MLC.

Na základě zvoleného izocentra a ozařovacích polí se vypočítá dávka. Následně se ozařovací plán zhodnotí. Hodnotí se prozáření PTV, kde by mělo být dosaženo pokrytí 95 % izodozou. Dále se hodnotí, zda byly splněny toleranční dávky na kritické struktury pomocí dose-volume histogramu (DVH). (Šlampa,2021)

Pokud je sestaven a schválen ozařovací plán, může být zahájena simulace. Na simulaci je pacient uložen do ozařované polohy a nastaven do izocentra. Pomocí laserů je ověřena správnost nastavení a jsou zakresleny značky na kůži pacienta. Během každého následujícího ozáření, bude pacient nastavován právě pomocí těchto zakreslených značek. Tyto značky musí pacient neustále kontrolovat a případně obtahovat, aby nebyly smyty.

2.5.4 Vlastní ozáření

Ozařování vždy probíhá na základě individuálně sestaveného ozařovaného plánu. Pacienta je třeba poučit o průběhu ozáření a možných následujících komplikacích. Pacient je poučen, že kůži v místě ozáření nesmí omývat. Měl by používat dětský zázyp na ozařovanou oblast, která výborně vstřebává pot. Ve většině případů se dostaví suchá kůže, která má tendenci se loupat. V tomto případě je pacient poučen o užití 1 % hydrokortizonovým krému, který tuto problematiku vyřeší.

K léčbě karcinomu prsu se využívá megavoltová terapie neboli terapie pomocí vysokoenergetického záření. Megavoltová terapie umožňuje dodání vyšší dávky do hluboce uložených ozařovaných objemů a zároveň umožňuje nízkou povrchovou dávku a tím šetření kůže.

Normofrakcionace se pohybuje kolem dávky 2 Gy denně. Pacient dochází 5x týdně s intervalem 24 hodin mezi frakcemi. Celková dávka je 55-75 Gy. Hypofrakcionace je podání 3 a více Gy denně. Pacient dochází 1- 4x týdně a celková dávka je menší než 55-75 Gy. Hyperfrakcionace je podání 0,7-1,3 Gy denně. Pacient dochází 10 - 25x týdně a celková dávka je větší než 55-75 Gy. (Hladíková,2009)

2.5.5 Nežádoucí účinky radioterapie

Pokud jsou dodrženy všechny toleranční dávkové limity, je výskyt nežádoucích účinků nízký. Nežádoucí účinky se dají rozdělit do účinků časných a pozdních. Časné nežádoucí účinky na ionizující záření se objeví do 6. týdne po ozáření. Patří mezi ně únava, dermatitida (erytém, suchá a vlhká deskvamace), ezofagitida (ve většině případů mírná a přechodná) a velmi vzácně se může objevit pneumonitida.

Pozdní nežádoucí účinky na ionizující záření se objeví od 6. týdne a déle po ozáření. Patří mezi ně chronická dermatitida (edém podkoží nebo fibróza), bolest hrudníku, omezení hybnosti ramenního kloubu nebo lymfedém horní končetiny (ve většině případů po předchozím chirurgickém výkonu v oblasti axily). (Šlampa,2021)

2.6 Techniky radioterapie karcinomu prsu

2.6.1 Image-guided radiotherapy

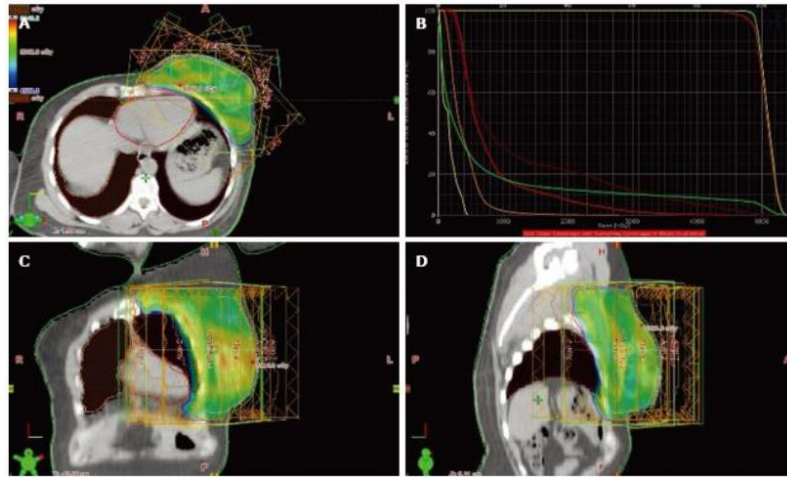
IGRT je speciální technika, která využívá zobrazovacích metod před nebo během ozařování. Důležitým faktorem při ozařování je, aby pacient ležel vždy ve stejné poloze jako při plánování. Odchylky od správné polohy pacienta mohou vzniknout různými způsoby, např. náplní orgánů, nepatrným pohybem nebo dýcháním. Před nebo během ozařování pacienta se jeho poloha neustále kontroluje právě pomocí pravidelných snímků IGRT. To umožňuje přesné zaměření svazků na ozařovači. K IGRT se využívají rtg snímky, které jsou přímo pořízeny lineárním urychlovačem. (Šlampa,2021) (Šlampa,2016)

2.6.2 Intensity-modulated radiotherapy

Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) neboli radioterapie s modulovanou intenzitou svazku je speciální technika, která přesně kopíruje nepravidelný tvar cílového objemu. Zároveň s modulací ozařovaného pole se moduluje i intenzita svazku a tím dochází ke zlepšení distribuce dávky. Tím se docílí většího šetření kritických struktur v blízkosti ozařovaného objemu, např. šetření míchy během ozařování krku nebo šetření konečnicku během ozařování prostaty. Během IMRT lze také dosáhnout rozdílného rozložení dávky v cíleném objemu. (Šlampa,2021) Aby byla IMRT správně použito, je třeba imobilizace pacienta a jeho přesné uložení spolu s řízením dýchacích pohybů. Ozařovací plán se vytváří pomocí CT plánovacích snímků. Během modulace svazku záření se musí dbát na uložení nádorového ložiska, oblast celého prsu a zdravých okolních tkání. Následně se nastaví modulace svazku záření pro každého pacienta individuálně tak, aby pokryl cílový objem a zároveň šetřil zdravé okolní tkáně. (Ozyigit, Gultekin, 2014, s. 426)

Následně se nastaví samotná modulace svazku. Nastavení úhlu gantry, kolimátoru, nebo rozměru tangenciálních polí pomocí MLC – vícelamelového kolimátoru (Multileaf kolimátoru). (Ozyigit, Gultekin, 2014, s. 426)

Největší přínos IMRT v radioterapii se projevuje především u karcinomu nosu, dutin nebo báze lební. Oblasti, které bylo dříve velmi obtížné ozářit, aniž by současně nebyly ozářeny zdravé okolní tkáně. Dále se hojně využívá u gynekologických nádorů nebo nádorů konečnicku, kde se šetří okolní zdravé tkáně jako jsou střeva nebo močový měchýř. (Šlampa,2021)



Obrázek 11 - IMRT – A – axiální řez, B – histogram dávky a objemu, C – koronální řez, D – sagitální řez (Ozyigit, Gultekin, 2014, s. 426)

2.6.3 Volumetric – modulated arc therapy

Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) – neboli technika objemově modulované radioterapie kyvem. Tato technika je formou výše uvedené IMRT, kdy dochází k modulaci intenzity svazku záření. Navíc k této technice je ještě přidán modulovaný pohyb (kyv) ramene neboli gantry urychlovače, modulovaný dávkový příkon a u novějších přístrojů dynamická změna polohy clon (jaw tracking). Během probíhajícího ozařování pacienta dochází k pohybům ramene lineárního urychlovače. Díky této technice lze dosáhnout vysokého prozáření cílového objemu a zároveň vysokému spádu dávky na okolní zdravé tkáně. Dalším přínosem VMAT techniky je rychlost dodání potřebné dávky záření. To ovlivní jak komfort pacienta, tak snížení pravděpodobnosti pohybu během expozice a tím možné riziko nepřesného ozáření.

Vyšší formou VMAT je v dnešní době tzv. radioterapie HyperArc, které ještě navíc využívá synchronizovaného pohybu ramene lineárního urychlovače s ozařovacím stolem, na kterém leží pacient. Díky tomu, lze dosáhnout ještě kvalitnějších výsledků. (Šlampa,2021)

2.6.4 Deep Inspiration Breath-hold

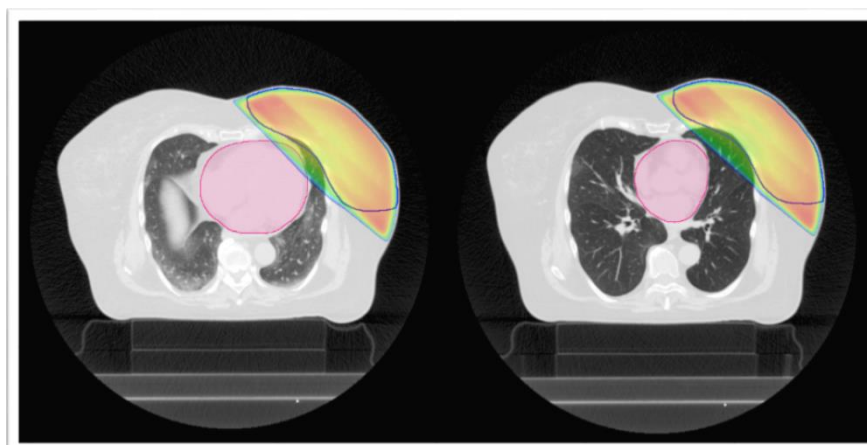
Radioterapie je součástí většiny léčebných metod karcinomu prsu. Vzhledem k uložení cílového objemu (prsu) a kritických orgánů jako jsou plíce nebo srdce, je důležitá správná tvorba ozařovacího plánu. Použití moderních lineárních urychlovačů umožňuje podat tak malou dávku na kritické orgány, že tato dávka nepředstavuje žádné riziko poškození srdce. Bohužel se vyskytují pacientky, kteří mají srdce příliš blízko ozařovanému cílovému objemu. V tomto

případě lze použít techniku Deep Inspiration Breath-hold (DIBH) neboli radioterapie v hlubokém zadržném nádechu. DIBH je optimální ozařovací technika, která umožňuje oddálit srdce od ozařovaného cílového objemu a tím minimalizovat nebo zcela odstranit dávku na tento kritický orgán. Cílem je dosáhnout maximálního oddálení cílové struktury a srdce během maximální inspirace (nádechu). Díky tomu lze podat vyšší dávky do prsní tkáně, aniž by ozařování zasahovalo do oblasti srdce. Bylo prokázáno, že tato technika může snížit střední dávku na srdce o více než 50 % ve srovnání s volným dýcháním (viz. Obrázek 12). V dnešní době je DIBH součástí standardní radioterapeutické léčby většiny pacientek s levostranným karcinomem prsu. (Reitz,2020) (Nissen,2013)

V minulosti různé studie prokázaly vyšší riziko úmrtnosti v souvislosti s kardiální toxicitou u pacientek, které podstoupili ozařování oproti pacientkám, které ozařování nepodstoupili. Rovněž studie prokázaly vyšší riziko úmrtnosti v souvislosti s kardiální toxicitou nebo srdečních komplikací u pacientek s levostranným karcinomem prsu než u pacientek s pravostranným. (Sixel,2001)

2.6.4.1 Postup

Pacientka je uložena do ozařované polohy podle ozařovacího plánu. Vleže na zádech s rukama za hlavou. Pomocí laserů radiologický asistent najede do přesné polohy pacienta podle jejího individuálního ozařovacího plánu. V hlubokém nádechu se zkontrolují body, zakreslené na pacientčině těle. Následně podle typu ozařovacího přístroje se snímá pohyb hrudní stěny pacientky. Na slovní pokyny pomocí audiovizuálního systému se pacientka nadechne. Při dostatečném zadržném nádechu pacientky se automaticky zpustí ozařování. Následně opět na slovní pokyn pacientka vydechne a takto dále pokračuje celý proces ozařování.

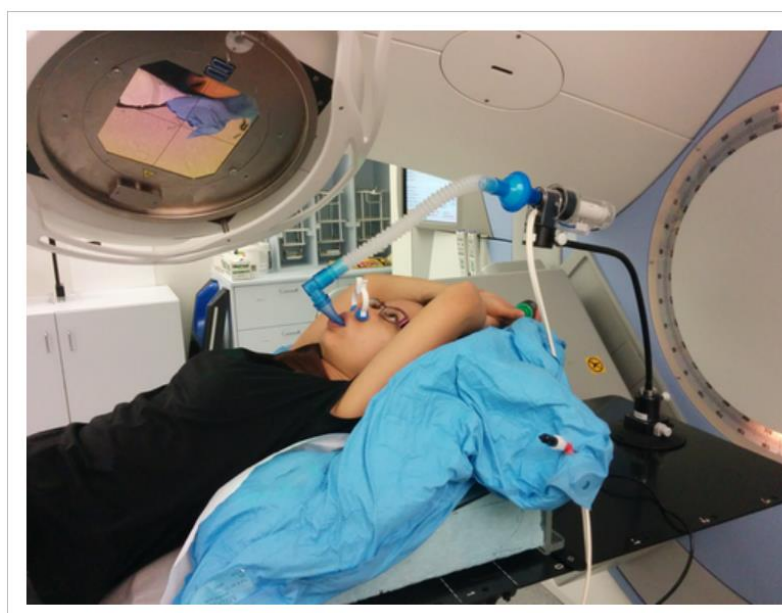


Obrázek 12 - (vlevo) - ozařování bez použití DIBH, (vpravo) - ozařování s použitím DIBH (Šlampa,2017)

2.6.4.2 Metody zadržování dechu

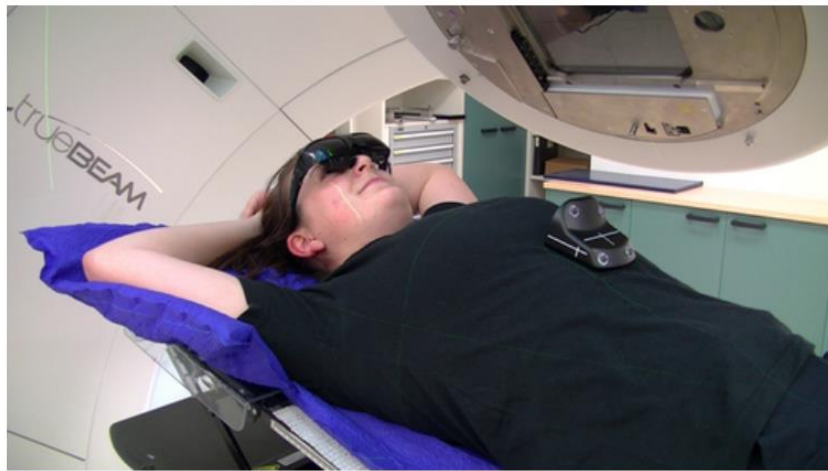
Jsou různé způsoby, jak dosáhnout optimálního nádechu během DIBH. Ve většině případů se používají dvě dominantní metody-Active Breathing Control (ABC) a Real-time Position Management (RPM).

ABC (Elekta, Stockholm, Švédsko) je přístroj, který se jeví jako náustek, který si pacientka vloží do úst. Náustek je připojený ke spirometru a nos pacientky je uzavřen tak, aby bylo zajištěno dýchání pouze prostřednictvím náustku. Spirometr je připojen k počítači, tudíž radiologičtí asistenti jsou schopni vizualizovat úroveň nádechu pacientky. Poté co pacientka dosáhne požadovaného prahu, dálkově se sevřou ventily ve spirometru, což zabrání pacientce dalšímu výdechu mimo požadovanou úroveň. (Latty,2015)



Obrázek 13 - ABC metoda (Latty,2015)

RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) je systém, který pracuje na základě infračervené kamery umístěné na stěně ozařované jednotky. Na hrudník pacientky je umístěna krabička s reflexními tečkami. Tato krabička se využívá jako zdroj signálu pro měření pohybu hrudníku pacientky během dýchání. Kamera následně detekuje krabičku na těle pacientky a vypočítá její polohu a pohyb. Na slovní pokyn se pacientka nadechne na požadovanou prahovou hodnotu a automaticky se spustí ozařování. Pokud poloha krabičky klesne pod prahovou hodnotu, přístroj se automaticky vypne. Tím je zajištěno, že pacient obdrží dávku záření pouze při hlubokém nádechu. (Latty,2015)



Obrázek 14 - RPM metoda (Latty,2015)

4 VÝZKUMNÁ (PRAKTICKÁ) ČÁST

4.1 Cíl praktické části

Cílem této praktické části je analýza a zhodnocení dýchacích křivek souboru pacientek, léčených ve FNHK pomocí DIBH techniky, následné popsání výsledků a porovnání s již publikovanými daty.

4.2 Výzkumné otázky

Praktická část odpovídá na otázky vyplívající z analýzy naměřených dat. Výzkum se snaží odpovědět na otázku, zda se změnila dýchací křivka během prvního a posledního ozáření, kolikrát se průměrně každá z pacientek nadechne během jednoho ozáření a zda se celkové dýchání pacientek během celého ozařovacího období lepší nebo naopak zhoršuje.

4.3 Zkoumaný soubor dat

Zkoumaný soubor dat obsahuje 40 konsektivních pacientek, které podstoupily radioterapii pomocí techniky DIBH ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tyto pacientky podstoupily ozařování v období od října 2021 do dubna 2022. Všechny pacientky se léčily s levostranným karcinomem prsu. Průměrný věk pacientek byl 61 let. Přesněji nejmladší pacientce v tomto zkoumaném souboru bylo 43 let a nejstarší pacientce 81 let. Z 50 % to byly pacientky, které měly celkem 25 frakcí s celkovou předepsanou dávkou 50 Gy a z druhých 50 % pacientky, které měly celkem 16 frakcí s celkovou dávkou 42,72 Gy.

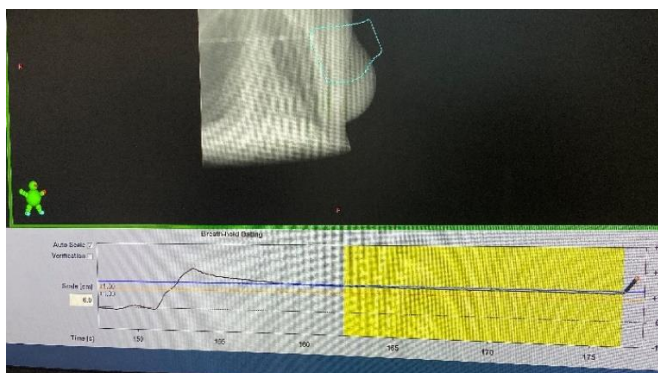
V této studii bylo důležité, aby pacientky byly schopny zadržet dech na 15-20 sekund cca. Data byla získána se souhlasem Fakultní nemocnice Hradec Králové.

4.4 Metodika

Jak bylo uvedeno v teoretické části práce, jednou z možností léčby karcinomu prsu je radioterapie pomocí hlubokého zadržného nádechu neboli Deep Inspiration Breath-hold (DIBH). Tato technika se hojně využívá ve většině případů levostranného karcinomu prsu pacientek, léčených ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Pro kontrolu dýchání se zde používá RPM respiratory gating system. Cílem je dosáhnout maximálního oddálení cílové struktury a srdce během maximálního nádechu.

Na oblast hrudníku pacientky se umístí krabička s reflexními značkami. Tato krabička zaznamenává pohyby hrudníku během dýchání pacientky a zároveň slouží jako zdroj signálu.

Tento signál následně detekuje kamera umístěna na stěně ozařované jednotky. Na slovní pokyn radiologického asistenta se pacientka nadechne a zadrží dech. Pokud je nádech dostačující, automaticky přístroj spustí ozařování. V případě, kdy dýchací křivka klesne pod prahovou hodnotu, přístroj opět automaticky ozařování vypne.



Obrázek 15 - dýchací křivka – DIBH

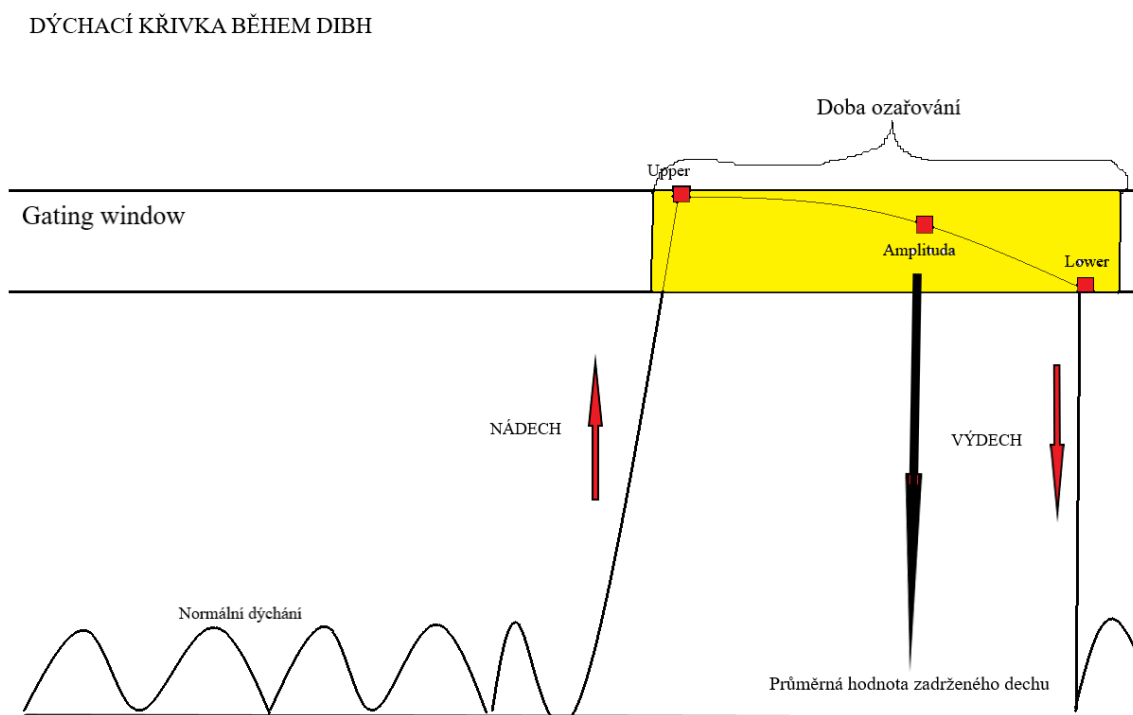
Od října 2021 do dubna 2022 tuto techniku ve Fakultní nemocnici Hradec Králové podstoupilo 40 konsektivních pacientek. Jejich charakteristika je uvedena výše. Pacientky byly uloženy do standardní polohy pro imobilizaci prsu. Tloušťka řezu byla 3 mm a snímání probíhalo ve spirálním režimu. Následně byla sledována dýchací křivka pacientky. V momentě, kdy amplituda dechu dosáhla prahu okna neboli gating window, spustila se doba snímání. Doba snímání trvá přibližně 15-20 sekund.

V plánovacím systému Eclipse (Varian Medical Systems, Inc. Palo Alto, California, USA) byla nalezena všechna důležitá data potřebná k analýze dýchacích křivek. Následně byla data přenesena do tabulkového formátu (.xls -> Excel) pro další zpracování. U každé pacientky byla popsána dýchací křivka během celého dýchacího cyklu jednoho ozáření pomocí DIBH. Detailněji se poté praktická část zaměřila na dýchací křivku v oblasti hlubokého nádechu. Popis dat hlubokého nádechu se pohybuje v oblasti tzv. „gating window“. Gating window neboli dýchací okno je oblast, kam zasahuje dýchací křivka během hlubokého nádechu. Její šíře se nastavuje během fáze plánování léčby nebo před ozáření první frakce.

RPM systém využívá tzv. baseline koncept, což znamená, že hloubka nádechu se vždy vztahuje k nulové hodnotě (baseline), která odpovídá výdechové části dýchacího cyklu. Jedním z prvních dat, na které se zaměřuje praktická část je tzv. „upper threshold“. Upper threshold představuje horní hranici dýchacího okna (viz Obrázek 16). Je to bod, od kterého se následně započne ozařování. V mnoha případech dochází k situaci, že maximální nádech pacientky přesáhne horní hranici dýchacího okna. V tomto případě radiologický asistent upozorní

pacientku pomocí komunikačního systému, aby trochu povolila v nádechu. Díky tomu křivka klesne minimálně na Upper threshold, ve které už je spuštěno ozařování.

Dalším důležitou hodnotou je tzv. „lower treshold“, která vymezuje spodní hranici gatovacího okna. Lower threshold představuje minimální nádech pacientky potřebný pro spuštění ozáření. Leží na spodní hranici dýchacího okna. V případě přesahu spodní hranice dýchacího okna, přístroj automaticky vypne ozařování. Následně opět dojde na slovní pokyn radiologického asistenta, aby se pacientka nadechla a ozařování mohlo pokračovat. Amplitudu hlubokého nádechu lze tedy definovat jako střed dýchacího okna – tedy aritmetický průměr upper a lower threshold. K výpočtu amplitud na souboru pacientek byl použit software Microsoft Excel.



Obrázek 16 – dýchací křivka v hlubokém nádechu s definovaným upper threshold a lower threshold

Dále se praktická část zaměřila na zhodnocení a popsání první a poslední frakce každé pacientky. Cílem zkoumání těchto dat bylo zhodnocení, zda se pacientky během celého ozařovacího období zlepšily nebo naopak zhoršily co se týče schopnosti zadržet dech. U pacientek se spočítalo kolikrát se nadechly během ozáření první frakce a poté kolikrát se nadechly během ozáření poslední frakce. Na základě těchto dat se vytvořily dvě průměrné hodnoty, které byly porovnány.

4.5 Výsledky

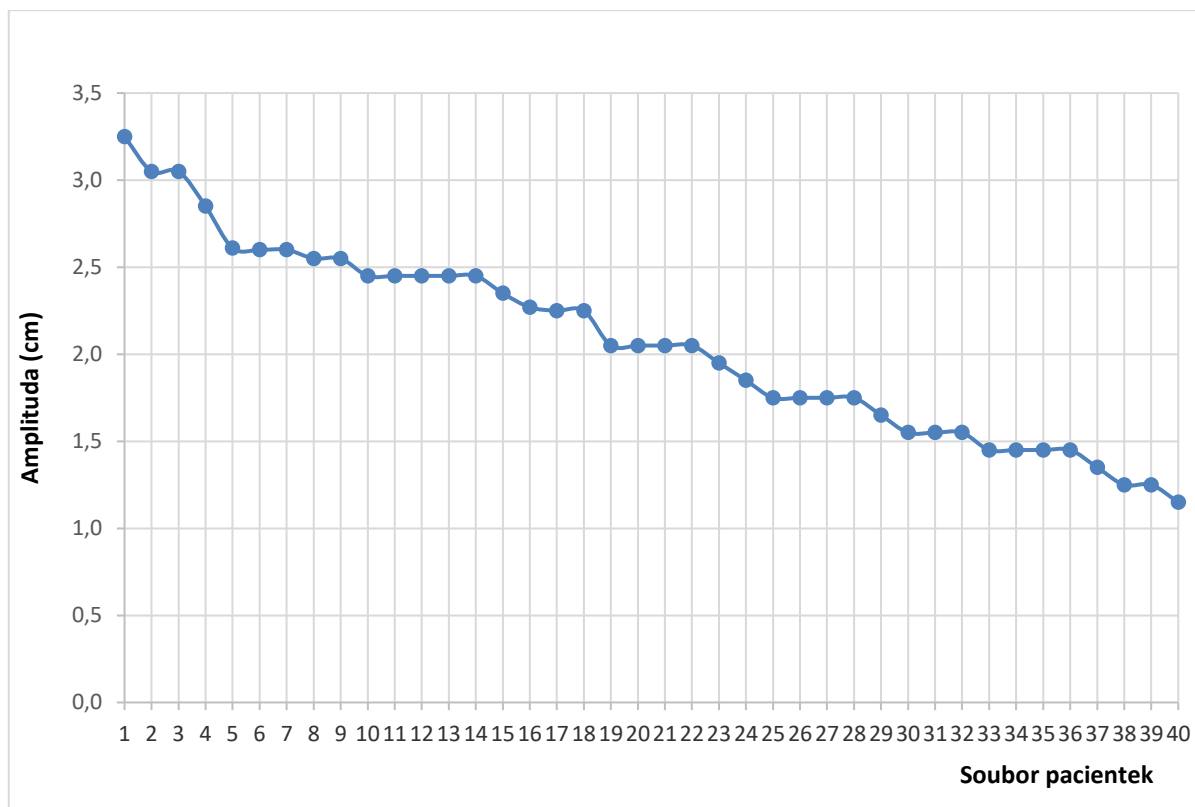
První hodnocený parametr byl Upper threshold neboli maximální nádech pacientky pro spuštění ozáření. Nejnižší naměřená hodnota byla 1,4 cm. Naopak nejvyšší naměřená hodnota byla 3,5 cm. Průměrná hodnota byla $2,3 \pm 0,6$ cm.

Další hodnocený parametr byl Lower threshold neboli minimální nádech pacientky pro spuštění ozáření. Nejnižší naměřená hodnota byla 0,9 cm. Naopak nejvyšší naměřená hodnota byla 2,8 cm. Průměrná hodnota byla $1,8 \pm 0,5$ cm.

Následně byla hodnocena amplituda dýchací křivky neboli průměrná hodnota zadržného dechu vypočítaná pomocí upper threshold a lower threshold. Nejnižší hodnota amplitudy byla 1,15 cm. Nejvyšší hodnota amplitudy byla 3,25 cm. Průměrná hodnota amplitudy činí $2,0 \pm 0,5$ cm. Výsledná průměrná hodnota tedy udává, do jaké výše se průměrně pacientky nadechly během techniky DIBH. Graf na Obrázek 17 zobrazuje hodnoty amplitud hlubokých nádechů na souboru 40 pacientek.

Na základě těchto výsledků byla objevena pacientka, jejíž hloubka nádechu byla nejmenší. Lze předpokládat, že tato pacientka měla nejspíše dýchací obtíže a ozařování technikou DIBH pro ni bylo obtížné.

Mezi poslední hodnocené parametry praktické části patří počet nádechů během první frakce a počet nádechů během frakce poslední (viz Tabulka 3). Při ozařování první frakce se podařilo u části pacientek dokončit ozáření jednotlivých ozařovacích polí během jednoho cyklu DIBH celkový počet hlubokých nádechů tedy závisel také na počtu polí v ozařovacím plánu. U druhé části bylo třeba některá ozařovací pole doručit na více hlubokých nádechů z důvodu, že pacientka nebyla schopna udržet dech v požadovaném dýchacím okně po dostatečně dlouhou dobu. Nejnižší počet nádechů během první frakce obsahoval 4 nádechy. Nejvyšší počet nádechů během první frakce obsahoval 19 nádechů. Průměrný počet nádechů během první frakce byl $7,7 \pm 3,3$ nádechů. Následně nejnižší počet nádechů během poslední frakce obsahoval 3 nádechy. Nejvyšší počet nádechů během poslední frakce obsahoval 16 nádechů. Průměrný počet nádechů během poslední frakce tedy činí $7,3 \pm 2,8$ nádechů.



Obrázek 17 – hodnoty amplitud hlubokého nádechu souboru 40 pacientek

Počet pacientek	První frakce-nádech	Poslední frakce – nádech
1	7	6
2	12	10
3	5	8
4	6	13
5	6	5
6	8	7
7	13	13
8	9	8
9	6	5
10	7	6
11	8	7
12	6	4
13	4	4
14	5	9
15	4	5
16	6	9
17	18	10
18	11	6
19	9	5
20	19	16
21	7	12
22	7	6
23	4	3
24	7	8
25	9	7
26	5	3
27	6	5
28	7	7
29	7	7
30	8	6
31	9	8
32	7	8
33	6	4
34	4	4
35	8	8
36	8	8
37	12	8
38	4	4
39	5	9
40	8	10
Průměr	7,7 ± 3,3	7,3± 2,8

Tabulka 3 – počty hlubokých nádechů potřebných k ozáření první a poslední frakce

5 DISKUZE

Většina pacientek s levostranným karcinomem prsu podstupuje radioterapii v hlubokém zadržném nádechu (DIBH). Cílem je snížení rizika nežádoucích účinků kardiální toxicity. Cílem této studie byla analýza dýchacích křivek a celkového průběhu dýchání za použití techniky DIBH ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

D. Reitz et al se ve svém článku, *Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer*, analyzovali stabilitu dýchání během radioterapie pomocí techniky DIBH a následnou reprodukovatelnost v klinické praxi. Analýza byla provedena u 103 pacientek s levostranným karcinomem prsu v období od února 2017 do října 2018. Data byla získána pomocí systému povrchově naváděné radioterapie (SGRT) s audiovizuálním systémem zpětné vazby od pacienta. Byl použit optický skener Catalyst využívající viditelné světlo. Tento systém umožňuje sledovat povrch těla pacientky a následně porovnávat v reálném čase s referenčním snímkem. Na základě toho se vypočítaly odchylky od polohy izocentra promítaného na povrch těla pacientky. Tento systém má přesnost detekce pohybu $\leq 0,5$ mm. Souhrnně zanalyzovali 1944 léčebných frakcí a 6013 zádrží dechu během použití techniky DIBH. Výsledná analýza prokázala, že průměrná amplituda gatingového okna byla $1,58 \pm 0,54$ cm. Průměrná šířka gatingového okna měla šířku 0,35 cm. Pouze dvě pacientky v tomto případě měly gatingové okno o velikosti 0,5 cm a 0,6 cm z důvodu, že pro ně bylo obtížné udržet stabilní dech během DIBH. Průměrná doba ozáření byla vypočítána na 18,4 s. Dále se věnovali analýze stability zadržného dechu. Za použití Spearmanova koeficientu zjistili, že amplituda hlubokého nádechu nemá vliv na stabilitu DIBH během gatingu. Jejich studie dále obsahovala reprodukovatelnost DIBH v klinické praxi. Z této studie, za pomoci Friedmanova testu pro sdružené vzorky dechových amplitud, vyplynulo, že amplitudy dechu během jednotlivých cyklů DIBH pacientky se významně lišily. Každopádně byly zprůměrovány maximální rozdíly dechových amplitud během celého ozařovaného období pacientky a výsledky byly poměrně malé. Závěrem bylo prokázáno, že DIBH technika je pro ozařování levostranného karcinomu prsu velmi spolehlivá. (Reitz,2020)

Cíle této bakalářské práce se shodovali s výše popsanou publikací – analyzovat dýchací křivku během techniky DIBH a následnou reprodukovatelnost a zvážit vhodnost této techniky do klinické praxe. Zatímco do výše uvedeného článku bylo zapojeno 103 pacientek, tato bakalářská práce zkoumala pouze 40 pacientek. Všechny měly levostranný karcinom prsu. V čem se ale tato studie liší od výše uvedeného článku, je v použitém systému sledování dýchání. Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové se používá systém RPM. Bez ohledu na tyto

rozdíly, podstata těchto dat zůstává stejná. Ve výzkumné části této práce byla zjištěna u většiny pacientek šíře gatingového okna 0,5 cm. Byly ale i případy, kde šíře byla 0,8 cm ze stejných důvodů jako je ve výše uvedeném článku – pro některé pacientky je obtížné udržet stabilní dech během DIBH. Průměrná amplituda nádechu vypočítána pomocí upper threshold a lower threshold činila $2,0 \pm 0,5$ cm a průměrná doba ozáření byla 20 s. Z těchto informací lze snadno usoudit podobnost výše uvedené studie s touto studií. Pacientky zkoumané v této práci měly sice větší hloubku nádechu v porovnání s výše uvedeným článkem, ale rozdíl je na úrovni směrodatné odchylky.

Zprůměrované maximální rozdíly dechových amplitud během celého ozařovaného období z článku od D. Reitz et al, které ve výsledku byly malé, úzce souvisí s naměřenými daty mé praktické části, a to počtu nádechů z první a poslední frakce. V obou případech je rozdíl minimální. Na základě tohoto porovnání lze konstatovat, že dýchání pacientek po celé období ozařování se mírně zlepšilo oproti začátku ozařování. Příčinou tohoto zlepšení je určitě fakt, že pacientky se postupem času naučily lépe dýchat během ozáření. Zároveň z důvodu, že ozáření sebou nese určité komplikace tyto průměrné výsledky nejsou od sebe tak odlišné.

System RPM umožnil spolehlivou léčbu karcinomu levého prsu pomocí DIBH techniky. Byla provedena analýza dýchacích křivek u nízkého počtu vybraných pacientek (40 pacientek), jejichž věk se pohyboval mezi 43-81 rokem. Předmětem analýzy dýchacích křivek se stal upper threshold, lower threshold a následně z nich vypočítaná průměrná amplituda. Dále počet nádechu během první a poslední frakce. Výsledky této analýzy jsou v dobré shodě s již publikovanými daty. Analýza stability zadržného nádechu byla již nad rámec této práce a mohla by se stát předmětem dalšího směřování výzkumu.

6 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývá nejčastějším zhoubným nádorem u žen, a to nádorem prsu. Konkrétně se zabývá technikou DIBH – Deep Inspiration Breath-hold neboli Radioterapií v hlubokém zadržném nádechu. Tato technika slouží k oddálení kritických struktur v oblasti prsu jako jsou plíce nebo srdce, díky čemuž se docílí minimálních až nulových dávek v těchto strukturách. Téma této Bakalářské práce je aktuální nejen z důvodu častého výskytu onemocnění, ale i z pohledu radiační ochrany, jejímž cílem je zamezení ozáření zdravých tkání.

V teoretické části je uvedena anatomie prsní tkáně. Obecná onkologie karcinomu prsu, do které spadá vznik karcinomu, možné druhy karcinomu, aktuální incidence a následně příznaky a prevence onemocnění. Dále jsou v teoretické části zahrnuty diagnostické metody k odhalení karcinomu prsu jako jsou mamografie, ultrasonografie, výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. Léčba karcinomu prsu tvoří další popisovanou kapitolu, ve které je detailněji popsána léčba chirurgická, hormonální a léčba pomocí chemoterapie. K léčbě je zahrnuta i TMN klasifikace, která popisuje a hodnotí rozsah onemocnění.

Nejdůležitější součástí teoretické části je radioterapie. Nejdříve je popsána historie radioterapie a její možnosti využití jako jsou teleradioterapie, brachyterapie nebo paliativní radioterapie. Dále je popsáno plánování radioterapie a průběh vlastního ozáření. Popsány jsou techniky radioterapie, mezi které patří image-guided radiotherapy – obrazem řízená radioterapie (IGRT), Intensity-modulated radiotherapy – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), Volumetric-modulated arc therapy – technika objemově modulované radioterapie kyvem (VMAT) a Deep inspiration breath-hold – radioterapie v hlubokém zadržném nádechu (DIBH). DIBH je následně více rozepsáno. Je popsán cíl techniky, její postup a metody, které se využívají k zadržení dechu a docílení správného výsledku.

Praktická část je věnována Deep inspiration breath-hold – radioterapie v hlubokém zadržném nádechu (DIBH), která se provádí ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Pro úvod jsou popsány cíle a výzkumné otázky praktické části. Dále je popsán soubor zkoumaných dat a závěrečná metodika.

Získaná data obsahují 40 konsekutivních pacientek s karcinomem levého prsu, které podstoupily radioterapii pomocí techniky DIBH ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Hlavním výstupem práce je analýza dýchacích křivek a následné porovnání s již publikovanými daty.

7 POUŽITÁ LITERATURA

BRADLEY, Julie A. a MENDENHALL, Nancy P., 2018. *Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer*. Annu. Rev. Med. [online]. 69(1), 277–288 [cit. 2023-02-21]. ISSN: 1545-326X. DOI: 10.1146/annurev-med-042716-103422. Dostupné z: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-042716-103422>

BRYCHTA, Milan, 2018. *Karcinom mléčné žlázy*. Onkologie [online]. 12(2), 68–73 [cit. 2023-02-27]. ISSN: 1803-5345. DOI: 10.36290/xon.2018.014. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201802-0004_Karcinom_mlecne_zlazy.php

DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDÍK Jan, VYZULA Rostislav, 2005. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita. [cit. 2023-1-31]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz> Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

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

HYNKOVÁ, Ludmila, KRUPA, Petr a ŠLAMPA, Pavel. 2013. *Standardní a speciální techniky paliativní radioterapie u karcinomu prsu*. In: XX. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 17.–19. 10. 2013. Sborník přednášek: Diagnostika a léčba nádorů prsu. [online]. České Budějovice: Nemocnice České Budějovice, s. 30–35 [cit. 2023-03-21]. ISBN: 978- 80-905041-3-4. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/standardni-a-specialni-techniky-paliativni-radioterapie-u-karcinomu-prsu/>

KLENER, Pavel, 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 686 s. ISBN 80-7262-151-3. MammaHelp, z.s. [online, cit. 2023-23-02]. Dostupné z: <https://www.mammahelp.cz/rakovina-prsu/vse-o-rakovine-prsu/anatomie-prsu/>

KUBECOVÁ, Martina, 2009. *Radioterapie karcinomu prsu*. Onkologie [online]. 3(1), 28– 31 [cit. 2023-03-21]. ISSN: 1803-5345. Dostupné z: https://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-200901-0005_Radioterapie_karcinomu_prsu.php

KÜGELE, Malin, et al., 2018. *Journal of applied clinical medical physics*. Dosimetric effects of intrafractional isocenter variation during deep inspiration breath-hold for breast cancer patients using surface-guided radiotherapy. 19.1: 25-38. [cit. 2023-03-18]. DOI: 10.1002/acm2.12214

LATTY, Drew, BAppSc (MRS), Kirsty E. Stuart MBBS, FRANZCR, Wei Wang MBBS, MPH, FRANZCR, Verity Ahern MBBS, FRANZCR, 2015. *Wiley Online Library. Přehled technik hluboké inspirace pro léčbu rakoviny prsu*. [online]. [cit. 2023-03-29]. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmrs.96>. Dostupné z:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmrs.96>

MÁJEK O., DANEŠ J., SKOVAJSOVÁ M., NGO O., ŠNAJDROVÁ L., MUŽÍK J., DUŠEK L., HEJDUK K., 2019. *Program mamografického screeningu v České republice* [online]. Masarykova univerzita, Brno. [cit. 2023-23-02]. Dostupný z: <https://www.mamo.cz> ISSN 1804-0861

NISSEN, Henrik D.; APPELT, Ane L., 2013. *Radiotherapy and Oncology*. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. 106.1: 28-32. [cit. 2023-23-02]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.10.016>

OZYIGIT, Gokhan a GULTEKIN, Melis. 2014. *Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer*. World J Clin Oncol [online]. 5(3), 425–439 [cit. 2023-02-20]. ISSN: 2218-4333. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.425. Dostupné z: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i3/425.htm>

REITZ, D., et al., 2020. *Stability and reproducibility of 6013 deep inspiration breath-holds in left-sided breast cancer*. Radiation Oncology, 15.1: 1-9. [cit. 2023-23-02]. DOI: <https://doi.org/...2-w>

SIXEL E. Katharina, 2001. *Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients*. Physics contribution [online]. Elsevier Science Inc., 199–204 [cit. 2023-02-23]. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)01455-3

STEYEROVÁ, Petra a Andrea BURGETOVÁ, 2019. *Possibilities and pitfalls of diagnostics breast cancer in young women*. Onkologie. 13(1), 9-13. [cit. 2023-02-22]. ISSN 18024475. Dostupné z: [Onkologie: Možnosti a úskalí diagnostiky karcinomu prsu u mladých žen \(onkologiecs.cz\)](https://onkologiecs.cz)

ŠIMONIČOVÁ, Lucie a PROCHÁZKA, Tomáš, 2018. *Nové techniky IGRT – sledování povrchu těla pacienta (SIGRT)*. Klinická onkologie [online]. 31(4), 309-310 [cit. 2023-03–10]. ISSN: 1802-5307. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2018-08-15-4/nove-techniky-igrt-sledovani-povrchu-tela-pacienta-sigrt/>

ŠLAMPA, Pavel, 2017. CSc. *Nové techniky radioterapie*. MOÚ. Klinická onkologie [online]. [cit. 2023-03-29]. ISSN 2570-8791. Dostupné z: [Nové techniky radioterapie » Linkos.cz](#)

ŠLAMPA, Pavel, 2021. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.

ŠLAMPA, Pavel, 2016. *Nové techniky radioterapie*. Medical tribune. 12(17), C2. ISSN: 1214-8911. [cit. 2023-03-28]. Dostupné také z: <https://www.tribune.cz/medicina/nove-techniky-radioterapie/>

TOMANOVÁ, Jolana, 2006. *Nelékařská sekce: I. Blok Ozařovací techniky užívané v adjuvantní léčbě karcinomu prsu, v léčbě karcinomu vulvy a vaginy*. [cit. 2023-03-27]. ISSN: 2570-8791. Dostupné z: [BRACHYTERAPIE PRSU » Linkos.cz](#)

XIAO, Annie, et al., 2018. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. Single-institution report of setup margins of voluntary deep-inspiration breath-hold (DIBH) whole breast radiotherapy implemented with real-time surface imaging. 19.4: 205-213. [cit. 2023-03-27]. DOI: 10.1002/acm2.12368